

REVISTA LATINOAMERICANA DE

# INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

VOLUMEN 34, NÚMERO 1 ENERO-MARZO 2021

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

¿Qué hicimos bien? Impacto positivo de la pandemia COVID-19 en enfermedades infecciosas en México

*Abiel H. Mascareñas de los Santos, Daniela Cisneros Saldaña*

## SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA SEIP

Diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS)

*Alberto García-Salido, Jordi Antón, José David Martínez-Pajares, Gemma Giralt-García, Borja Gómez-Cortés, Alfredo Tagarro, Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2*

## ASOCIACIÓN MEXICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA AMIP

*Streptococcus pneumoniae*: recomendaciones de un panel de expertos, AMIP 2020

*Luis Xochihua-Díaz, Federico Javier Ortiz-Ibarra, Napoleón González Saldaña, Enrique Rodríguez Barragán, Antonio Luévanos Velázquez, Mariana Merlo Palomera, Lorena Rodríguez Muñoz, Pablo Treviño Valdez*

## HIGHLIGHTS

Virus Bourbon (VBRB): otro virus transmitido por garrapatas

*Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Caracterización epidemiológica de las infecciones de vías urinarias asociadas al cuidado de la salud en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

*Adriana Nieto Sanjuanero, Ma. de Jesús Sotelo Gallegos, Abiel Homero Mascareñas de los Santos, José Iván Castillo Bejarano, Lorena Salazar Cavazos, Carlos De la Cruz De la Cruz, Mónica Janeth Olivares Ramírez*

Comparación de los niveles de procalcitonina por microorganismo en niños con sepsis

*José Iván Castillo-Bejarano, Agustín De Colsa-Ranero, Oscar Tamez-Rivera, Andrés Guillén-Lozoya, Napoleón González-Saldaña, Alfonso Huante-Anaya, Daniel Siller-Rodríguez, Abiel Homero Mascareñas-de los Santos*

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

Bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en niños: perfil de resistencia antimicrobiana

*Myriam Patricia Riojas Hernández, Samantha Pérez Cavazos, Gilberto De la Peña Aguilar, Denisse Natalie Vaquera Aparicio, José Iván Castillo Bejarano, Abiel Homero Mascareñas de los Santos, Manuel Enrique De la O Cavazos*

## CASOS CLÍNICOS

*Ehrlichia monocítica humana*: primer reporte de caso pediátrico en Colombia

*Alixandra De la Espriella Pérez, Andrea Victoria Restrepo Gouzi, Mónica Rosa Trujillo Honeysberg, David Alejandro Calle Echeverri*

Paracoccidiodomicosis en población pediátrica: revisión de literatura

*Daniel S González-Restrepo, Iván Benavides, Lilia Ramírez, Pío López*





# 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

ZEDE-01A-18 | NO. DE ENTRADA: 183300202C0825



Revisar IPP:



 IPAL®

Senosiain®

Junta Directiva 2019-2021

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

Asesores de la presidencia

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

Presidentes de Capítulos

México,		
C. América y Caribe	Dr. Antonio Luévanos	(México)
Andino	Dr. Enrique Gutiérrez	(Colombia)
Cono Sur	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

Dr. Gabriela Ensínck	(Argentina)
Dr. Juan Pablo Rodríguez	(Bolivia)
Dr. Eitan Berezín	(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 Somarriva	(Nicaragua)
Dra. Dora Estripeaut	(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

Mesa Directiva

<b>Presidenta Vocales</b>	Cristina Calvo Rey	Alfredo Tagarro García
		John Ramírez Cuentas
<b>Antiguo Presidente</b>	José Tomás Ramos Amador	Ana Isabel Menasalvas Ruiz
		Begoña Carazo Gallego
<b>Vicepresidente</b>	Fernando Baquero Artigao	María de la Cinta Moraleda Redecilla
		Irene Rivero Calle
		Laura Francisco González
<b>Secretaría</b>	Leticia Martínez Campos	<b>Coordinador de la página web</b>
		David Aguilera Alonso
<b>Tesorero</b>	Luis Escosa García	<b>Responsable de Redes Sociales</b>
		Irene Maté Cano

Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Editor Científico

Dr. Napoleón González Saldaña

Coeditor

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. Caill Farhat *	(Brasil)
Dr. Francisc 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

Dr. 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 34, número 1, enero-marzo de 2021, es una publicación trimestral editada por la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, A.C. y Graphimedic S.A de C.V. Web: [www.slip.org](http://www.slip.org) [www.medigraphic.org.mx](http://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 reierte a sus autores. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación en cualquier medio impreso o digital sin previa autorización por escrito del Editor.

Arte, diseño, composición tipográfica, preprints, impresión y distribución por **Graphimedic, S.A. de C.V.** Tels: 55 8589 8527 al 32. Correo electrónico: [emyc@medigraphic.com](mailto:emyc@medigraphic.com)  
En internet indizada y compilada en **Medigraphic Literatura Biomédica** [www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)

Mesa Directiva 2018 a junio 2021

**Presidente AMIP**  
Dr. Luis Xochihua Díaz

**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  
Dr. Luis A. Eguiza Salomón

**Secretarios Académicos**  
Dra. Mercedes Macías Parra  
Dr. Raúl Romero Cabello

**Asesores de Ética y Buenas Prácticas**  
Dr. Armando Rentería Cárdenas  
Dr. Carlos Nesbitt Falomir

**Vocal de Enlace con la Secretaría de Salud**  
Dra. Juana Del C. Chacón Sánchez

**Vinculación y Extensión**  
Dr. Enrique Baltazar Guerrero  
Dra. Lorena Rodríguez Muñoz  
Dr. Alberto Campos Sierra  
Dr. César Martínez Longoria

**Vocal de Asuntos Internacionales**  
Dr. Abiel Mascareñas de los Santos

**Asesoría de Innovación, Calidad y Nuevos Proyectos**  
Dra. Jetzamín Gutiérrez Muñoz  
Dr. Ulises Reyes Gómez

**Comité Editorial**  
Dr. José Luis Castañeda Narváez  
Dra. Patricia Ramírez Sandoval

**Comité de Investigación**  
Dr. Gerardo Del C. Palacios Saucedo  
Dr. Sarbelio Moreno Espinosa  
Dr. Enrique Chacón Cruz  
Dr. Pedro A. Martínez Arce  
Dra. Mónica Mercado Uribe  
Dr. José de Jesús Coria Lorenzo

**Vocal de la Ciudad de México**  
Dr. Francisco J. Otero Mendoza

**Vocales del Interior del País**  
Dra. Rocío Arias Cruz  
Dr. Germán Sorchini Barrón

**Comité asesor permanente**  
Dr. Andrés Noé Torres Torres  
Dr. Napoleón González Saldaña  
Dr. Luis Eguiza Salomón

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

Delegados estatales de la AMIP

**Aguaascalientes**

Dr. Benjamin Madrigal Alonso  
Dra. Lucila Martínez Medina

**Baja California**

Dr. Jorge Field Cortazares

**Chihuahua**

Dr. Enrique Rodríguez Barragán

Dr. Carlos Nesbitt Falomir

**Coahuila**

Dr. Germán Sorchini Berrón

Dr. Ramón Cárdenas Barragán

Dr. Jesús de Lara Huerta

Dr. Eduardo Zermeño González

**Estado de México**

Dr. Joaquín Rincón Zuno

**Guanajuato**

Dr. Manuel de Anda Gómez

Dra. Mónica L. Reyes Berlanga

Dr. Rafael Hernández Magaña

**Hidalgo**

Dr. José Manuel Juárez Soto

**Jalisco**

Dr. Arturo Plascencia Hernández

Dr. Carlos H. Castellanos González

Dr. Antonio Luévanos Velázquez

**Michoacán**

Dr. José Luis Calderón Rodríguez

Dra. Juana del C. Chacón Sánchez

**Morelos**

Dr. Ángel C. Martínez Ramírez

**Nayarit**

Dr. Francisco Matías Soria Saavedra

**Nuevo León**

Dr. Abiel Mascareñas de los Santos

Dra. Amalia G. Becerra Aquino

**Oaxaca**

Dra. Rocío Arias Cruz

**Puebla**

Dr. Andrés Noé Torres Torres

Dr. Humberto Acosta Sánchez

**Querétaro**

Dr. José Luis Gutiérrez Ledesma

**San Luis Potosí**

Dr. Armando Rentería Cárdenas

Dr. Ismael F. Herrera Benavente

Dr. Ulises Reyes Gómez

**Tabasco**

Dr. Antonio Osuna Huerta

**Veracruz**

Dr. José Carlos Pérez Escobedo

Dr. Manuel Ybarra Muñoz

**Yucatán**

Dr. Enrique Fuente Florencia

**Zacatecas**

Dr. Marco Antonio Macías Flores

Comité Editorial Nacional

Dr. 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 Saltigeral 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.: 55 8589 8527 al 32  
E-mail: [graciela@medigraphic.com](mailto:graciela@medigraphic.com)

Dirección Científica

Dr. Napoleón González Saldaña  
Dr. Marte Hernández Porras





### Editorial

- 3 [¿Qué hicimos bien? Impacto positivo de la pandemia COVID-19 en enfermedades infecciosas en México](#)  
*What did we do right? Positive impact of the COVID-19 pandemic on infectious diseases in Mexico*  
Abiel H. Mascareñas de los Santos, Daniela Cisneros Saldaña

### Sociedad Española de Infectología Pediátrica SEIP

- 6 [Diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 \(SIM-PedS\)](#)  
*Diagnosis, stabilization and treatment of SARS-CoV-2-linked pediatric multisystemic inflammatory syndrome (SIM-PedS)*  
Alberto García-Salido, Jordi Antón, José David Martínez-Pajares, Gemma Giralt-García, Borja Gómez-Cortés, Alfredo Tagarro, Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2

### Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica AMIP

- 17 [Streptococcus pneumoniae: recomendaciones de un panel de expertos, AMIP 2020](#)  
*Streptococcus pneumoniae: recommendations from an expert panel, AMIP 2020*  
Luis Xochihua-Díaz, Federico Javier Ortiz-Ibarra, Napoleón González Saldaña, Enrique Rodríguez Barragán, Antonio Luévanos Velázquez, Mariana Merlo Palomera, Lorena Rodríguez Muñoz, Pablo Treviño Valdez

### Highlights

- 20 [Virus Bourbon \(VBRB\): otro virus transmitido por garrapatas](#)  
*Bourbon virus (BTBV): another tick-borne virus*  
Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

### Artículos originales

- 22 [Caracterización epidemiológica de las infecciones de vías urinarias asociadas al cuidado de la salud en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales](#)  
*Epidemiological characterization of healthcare-associated urinary tract infections in the Neonatal Intensive Care Unit*  
Adriana Nieto Sanjuanero, Ma. de Jesús Sotelo Gallegos, Abiel Homero Mascareñas de los Santos, José Iván Castillo Bejarano, Lorena Salazar Cavazos, Carlos De la Cruz De la Cruz, Mónica Janeth Olivares Ramírez
- 27 [Comparación de los niveles de procalcitonina por microorganismo en niños con sepsis](#)  
*Comparison of procalcitonin levels by microorganism in children with sepsis*  
José Iván Castillo-Bejarano, Agustín De Colsa-Ranero, Oscar Tamez-Rivera, Andrés Guillén-Lozoya, Napoleón González-Saldaña, Alfonso Huante-Anaya, Daniel Siller-Rodríguez, Abiel Homero Mascareñas-de los Santos

### Artículo de revisión

- 34 [Bacteriemia por Pseudomonas aeruginosa en niños: perfil de resistencia antimicrobiana](#)  
*Bacteremia by Pseudomonas aeruginosa in children: antimicrobial resistance profile*  
Myriam Patricia Riojas Hernández, Samantha Pérez Cavazos, Gilberto De la Peña Aguilar, Denisse Natalie Vaquera Aparicio, José Iván Castillo Bejarano, Abiel Homero Mascareñas de los Santos, Manuel Enrique De la O Cavazos

### Casos clínicos

- 41 [Ehrlichia monocítica humana: primer reporte de caso pediátrico en Colombia](#)  
*Human monocytic ehrlichiosis: first report of a pediatric case in Colombia*  
Alixandra De la Espriella Pérez, Andrea Victoria Restrepo Gouzi, Mónica Rosa Trujillo Honeysberg, David Alejandro Calle Echeverri
- 48 [Paracoccidiodomicosis en población pediátrica: revisión de literatura](#)  
*Paracoccidiodomycosis in pediatric population: literature review*  
Daniel S González-Restrepo, Iván Benavides, Lilia Ramírez, Pío López



## ¿Qué hicimos bien? Impacto positivo de la pandemia COVID-19 en enfermedades infecciosas en México

What did we do right? Positive impact of the COVID-19 pandemic on infectious diseases in Mexico

Abiel H. Mascareñas de los Santos,\* Daniela Cisneros Saldaña‡

\* Jefe de la División de Infectología Pediátrica.

‡ Médico residente de Infectología Pediátrica, División de Infectología Pediátrica.

Departamento de Pediatría del Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», Universidad Autónoma de Nuevo León. México.

En China, en diciembre de 2019, aparece un brote de neumonía de etiología desconocida, hasta la identificación de un nuevo tipo de coronavirus denominado SARS-CoV-2 por las autoridades sanitarias chinas el 7 de enero de 2020. La enfermedad por Coronavirus 2019, ahora conocida como COVID-19, provocaba un espectro de manifestaciones respiratorias agudas que en algunos pacientes evolucionaba a insuficiencia respiratoria y muerte. Su propagación fuera de ese país fue inminente a pesar de los esfuerzos de mitigación por las autoridades locales, por lo que el 11 de marzo de 2020 fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>1-4</sup>

Desde entonces, la enfermedad ha afectado a 192 países con 125'650,992 casos reportados, 2'757,710 muertes en el mundo y 200,211 defunciones en México al día 26 de marzo de 2021. México ocupa el tercer lugar en número de muertes, sólo superado por Estados Unidos de Norteamérica y Brasil, con 546,880 y 303,462 muertes, respectivamente.<sup>1-3</sup>

La pandemia por COVID-19 trajo consigo la implementación de múltiples restricciones sociales con la finalidad de disminuir la transmisión. Dentro de las medidas se estableció el aislamiento de casos sospechosos y sus contactos, cierre de escuelas, trabajo desde casa, campañas de distanciamiento

social, uso rutinario de mascarillas, lavado de manos y limpieza de superficies.<sup>1,5</sup>

En México, se suspendieron las clases en todos los niveles educativos dependientes de la Secretaría de Educación Pública a partir del 23 de marzo de 2020 hasta la fecha, lo que afectó a un estimado de 33.2 millones de niños y adolescentes; medidas que también fueron implementadas por 194 países dentro de los primeros tres semanas de la declaración de pandemia por la OMS.<sup>3,6,7</sup>

A pesar del sombrío panorama, se han observado beneficios indirectos en la salud pública, debido en parte a que las medidas de distanciamiento social, las campañas nacionales «Quédate en casa» y «Susana distancia», además del lavado de manos, implementadas por autoridades sanitarias con el objetivo de disminuir la transmisión del SARS-CoV-2, probablemente también tuvieron repercusión en otras enfermedades infecciosas, lo cual se pone de manifiesto en los reportes del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, mostrando reducción de más de 50% en la incidencia de algunas enfermedades infectocontagiosas.

Basados en los reportes del Boletín Epidemiológico del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica-Sistema Único de Información de la



**Citar como:** Mascareñas SAH, Cisneros SD. ¿Qué hicimos bien? Impacto positivo de la pandemia COVID-19 en enfermedades infecciosas en México. Rev Latin Infect Pediatr. 2021; 34 (1): 3-5. <https://dx.doi.org/10.35366/99820>

**Tabla 1: Casos reportados por el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de México 2017 a 2020.<sup>8-10</sup>**

Enfermedad	2017	2018	2019	2020	Reducción respecto al año previo (%)
Coqueluchoide	2,266	2,060	3,190	873*	72.6
Tos ferina	622	657	791	233*	70.5
Influenza	7,280	5,951	6,963	4,800**	31.1
Parotiditis	4,585	8,773	8,009	3,494***	56.4
Enfermedades infecciosas intestinales	6'200,960	5'754,640	5'788,090	2'779,700***	52.0
Hepatitis A	6,676	8,027	10,079	3,900***	61.3
Rotavirus	1,131	1,210	1,225	324***	73.6
Fiebre tifoidea	44,929	34,603	28,815	16,563***	42.5
Varicela	151,609	128,903	110,986	38,108***	65.7

\* Total de casos acumulados al 2020 en Boletín de semana 51 del 2020, corresponde a última cifra disponible sobre coqueluchoide y tos ferina.

\*\* Total de casos acumulados al 2020 en Boletín de semana 52 del 2020, corresponde a última cifra disponible sobre influenza.

\*\*\* Total de casos acumulados al 2020 en Boletín de semana 53 del 2020.

Secretaría de Salud de México, el síndrome coqueluchoide, después de mantenerse entre 2,060 y 3,190 casos en los últimos tres años, en 2020 mostró una reducción de 72.6% en relación con el año previo, con 873 casos reportados. La tos ferina a su vez, con un rango de 622 y 791 casos anuales, presentó una disminución de 70%, con 233 casos reportados. El número de casos acumulados de influenza en 2020 presentó una reducción de 31.1% respecto al año previo, con 4,800 casos reportados.<sup>8-10</sup>

Cabe destacar que la tendencia a la disminución no sólo afectó las enfermedades respiratorias, sino que también se documentó una reducción importante del número de casos en enfermedades gastrointestinales de origen infeccioso, de las cuales una medida fundamental para su prevención es el lavado de manos, implementado de manera sistemática con el uso de soluciones alcoholadas, práctica que se ve reflejada en una disminución de 52% de infecciones gastrointestinales en 2020 comparada con 2019. El reporte de infecciones por rotavirus presentó una disminución de 73.6% en el 2020, destacando también hepatitis A con una reducción de 61.3%.<sup>8-10</sup>

En la *Tabla 1* se muestran algunas enfermedades y el número de casos acumulados anuales, así como la reducción en porcentaje comparando 2019 y 2020.

Una cuestión importante a considerar como sesgo en nuestro análisis es la posibilidad latente de situaciones condicionantes al subdiagnóstico o infrarreporte de enfermedades en el Sistema Nacio-

nal de Vigilancia Epidemiológica por varias razones, como la dificultad en la búsqueda de atención médica por parte de la población, en especial si se trata de enfermedades con una historia natural que tienden a la resolución favorable, además del manejo médico de sostén, o la saturación de hospitales y clínicas convertidas en centros de atención COVID-19, limitando la atención de primer contacto, así como la falta de realización de pruebas diagnósticas y su atención médica, y consecuente reporte en el sistema.

Sin duda, en esta temporada invernal fue notoria la marcada disminución y ausencia en algunos centros hospitalarios de los padecimientos usuales en la población pediátrica, como el crup o laringotraqueobronquitis, síndrome coqueluchoide, tos ferina, bronquiolitis y neumonías virales. Haciendo una comparación basada en el Servicio de Pediatría en el Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González» de la Universidad Autónoma de Nuevo León, en el mes de febrero de 2021 se ingresó un paciente con neumonía por COVID-19, y dos más con padecimientos respiratorios, en comparación con 41 casos con enfermedades respiratorias en febrero del 2020, lo que representa una reducción de 92%.

En parte explicado por la sana distancia, limitación de contactos interpersonales con familia en el hogar, y a su vez por el cierre de las escuelas y guarderías, donde la estrecha y prolongada convivencia entre niños actuaba como un eficiente propagador de agentes infecciosos.

Queda a considerar:

¿Reemergerán estas enfermedades al volver a la normalidad?, ¿algún patógeno habrá desaparecido de la comunidad?, ¿seguirá siendo el virus sincitial respiratorio el principal agente causal de bronquiolitis?, ¿habrá cambios estacionales en la incidencia de enfermedades respiratorias?, ¿las medidas de sanidad, como el lavado de manos y uso de mascarilla, persistirán?, ¿por cuánto tiempo?, ¿continuaremos viendo los reflejos de estas medidas sanitarias en el futuro?

Reconsiderando, ¿hicimos algo bien?

### REFERENCIAS

1. Zhang J, Litvinova M, Liang Y, Wang Y, Wang W, Zhao S et al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *Science*. 2020; 368 (6498):1481-1486.
2. Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard [Internet]. [citado 26 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Diario Oficial de la Federación. Acuerdo número 02/03/20 [Internet]. 2020. Disponible en: [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5589479&fecha=16/03/2020#:~:text=%2D%20Se%20suspenden%20las%20clases%20del,medio%20superior%20y%20superior%20dependientes](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5589479&fecha=16/03/2020#:~:text=%2D%20Se%20suspenden%20las%20clases%20del,medio%20superior%20y%20superior%20dependientes)
4. Zheng J. SARS-CoV-2: an emerging coronavirus that causes a global threat. *Int J Biol Sci*. 2020; 16 (10): 1678-1685.
5. Secretaría de Salud, Gobierno de México. Sana distancia COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 7 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/sana-distancia>
6. Gilliam WS, Malik AA, Shafiq M, Klotz M, Reyes C, Humphries JE et al. COVID-19 Transmission in US Child Care Programs. *Pediatrics* [Internet]. 2021 [citado 7 de marzo de 2021]; 147 (1). Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/147/1/e2020031971>
7. COVID-19: estudiantes afectados por cierre de escuelas en México [Internet]. Statista [citado 12 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1196749/estudiantes-afectados-cierre-escuelas-covid-mexico-nivel-educativo/>
8. Dirección General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información. Secretaría de Salud; 2018 dic. Report No.: Número 52, Volumen 35 semana 52.
9. Dirección General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información. Secretaría de Salud; 2019 dic. Report No.: Número 52, Volumen 36 semana 52.
10. Dirección General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información. Secretaría de Salud.; 2020 dic. Report No.: Número 53, Volumen 37 semana 53.

Correspondencia:

Dr. Abiel H. Mascareñas de los Santos

E-mail: a\_mascarenas@hotmail.com

# Diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS)

Diagnosis, stabilization and treatment of SARS-CoV-2-linked pediatric multisystemic inflammatory syndrome (SIM-PedS)

Alberto García-Salido,\* Jordi Antón,‡ José David Martínez-Pajares,§  
Gemma Giralt-García,¶ Borja Gómez-Cortés,|| Alfredo Tagarro,\*\* Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2

\* Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP). Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España.

‡ Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE). Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD), Barcelona, España.

§ Sociedad Española de Pediatría Hospitalaria (SEPHO). Unidad de Pediatría, Hospital de Antequera, Área Sanitaria Norte de Málaga, Málaga, España.

¶ Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPC). Hospital Universitario Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España.

|| Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP). Servicio de Urgencias de Pediatría. Hospital Universitario Cruces, Barakaldo.

\*\* Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Infanta Sofía, Unidad Pediátrica de Investigación y Ensayos Clínicos (UPIC), Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (IMAS12), Madrid, España.

## RESUMEN

Se ha descrito un nuevo síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2. Este cuadro presenta una expresividad clínica variable y se asocia a infección activa o reciente por SARS-CoV-2. En este documento se revisa la literatura existente por parte de un grupo multidisciplinar de especialistas pediátricos. Posteriormente, se realizan recomendaciones sobre estabilización, diagnóstico y tratamiento de este síndrome.

**Palabras clave:** Síndrome inflamatorio, niños, COVID-19, MIS-C, PIMS.

## ABSTRACT

A new pediatric multisystemic inflammatory syndrome linked to SARS-CoV-2 has been described. This picture presents a variable clinical expressivity and is associated with active or recent SARS-CoV-2 infection. This paper reviews the existing literature by a multidisciplinary group of pediatric specialists. Subsequently, recommendations on stabilization, diagnosis and treatment of this syndrome are made.

**Keywords:** Inflammatory syndrome, children, COVID-19, MIS-C, PIMS.

## INTRODUCCIÓN

La infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) en población pediátrica cursa, por lo general, de manera leve.<sup>1,2</sup> En España, los pacientes pediátricos menores de 15 años han supuesto un 0.4% de los ingresos hospitalarios, un 0.7% de los ingresados en cuidados intensivos y un 0.15 por 1,000 de los fallecidos.<sup>1</sup> A principios de mayo del 2020 se describe en

Europa un número limitado de niños con un síndrome inflamatorio sistémico de expresividad variable.<sup>3</sup> Este síndrome muestra rasgos clínicos y analíticos similares a los observados en la enfermedad de Kawasaki (EK), el síndrome de choque tóxico (SST) o síndromes de activación macrofágica (SAM).<sup>4-7</sup>

Este nuevo síndrome parece asociarse con infección activa o reciente por SARS-CoV-2, en general en las últimas cuatro a seis semanas. La mayoría



Financiamiento: Ninguno.  
Conflicto de intereses: Ninguno.

**Citar como:** García-Salido A, Antón J, Martínez-Pajares JD, Giralt-García G, Gómez-Cortés B, Tagarro A et al. Diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). Rev Latin Infect Pediatr. 2021; 34 (1): 6-16. <https://dx.doi.org/10.35366/99821>





presenta serología IgG positiva y aumento de biomarcadores de inflamación. Cerca de la mitad aún tienen PCR positiva, lo que sugiere una persistencia del antígeno viral, junto con disregulación inmunitaria.<sup>6,7</sup>

En este documento se utilizará la denominación «síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2» o SIM-PedS para hacer referencia a este nuevo cuadro clínico.

### Criterios de sospecha clínica

Se debe considerar esta enfermedad en áreas con alta incidencia actual o reciente de transmisión o enfermedad por SARS-CoV-2. La presencia de fiebre y afectación de dos o más órganos debe supo-

ner una alerta para el clínico. Los criterios empleados según los diversos organismos se detallan en la [Tabla 1](#) y los síntomas clínicos observados con mayor frecuencia en la [Tabla 2](#).

Los cuadros clínicos que podrían ser compatibles, son los siguientes:

1. Cuadro clínico compatible con miocarditis, choque séptico o choque tóxico.
2. Cuadro clínico compatible con enfermedad de Kawasaki completa/incompleta.
3. Fiebre y dolor abdominal o exantema cutáneo o conjuntivitis, con alteración analítica compatible (especialmente reactantes de fase aguda

**Tabla 1: Definiciones de SIM-PedS por la Organización Mundial de la Salud, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y el «Royal College of Paediatrics and Child Health».**

<b>OMS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente &lt; 19 años con fiebre <math>\geq</math> 3 días</li> <li>• <b>Y dos</b> de los criterios siguientes:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies)</li> <li>- Hipotensión o choque</li> <li>- Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos hallazgos ecocardiográficos o valores elevados de troponina/NT-proBNP)</li> <li>- Evidencia de coagulopatía (alteración de TP, TTPa o valores elevados de dímeros D)</li> </ul> </li> <li>• Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)</li> <li>• <b>Y</b> valores elevados de marcadores de inflamación (elevación de VSG, PCR o PCT)</li> <li>• <b>Y</b> ninguna otra causa microbiológica evidente de inflamación, incluida la sepsis bacteriana y los síndromes de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico</li> <li>• <b>Y</b> evidencia de COVID-19 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o contacto probable con un caso de COVID-19</li> </ul>
<b>CDC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente &lt; 21 años con fiebre de &gt; 24 horas</li> <li>• <b>Y</b> evidencia de enfermedad grave que precise hospitalización con afectación de <math>\geq</math> 2 órganos o sistemas (cardíaco, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico) signos de respuesta inflamatoria (elevación de PCR, VSG, fibrinógeno, PCT, dímero D, ferritina, LDH o IL-6, neutrofilia, linfopenia o descenso de cifra de albúmina)</li> <li>• <b>Y</b> exclusión de otros diagnósticos alternativos</li> <li>• <b>Y</b> evidencia de COVID-19 reciente o actual (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o con contacto con caso de COVID-19 en las últimas cuatro semanas</li> </ul>
<b>RCPCH, UK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre persistente</li> <li>• <b>Y</b> signos de respuesta inflamatoria (neutrofilia, PCR elevada y linfopenia)</li> <li>• <b>Y</b> evidencia de disfunción orgánica o multiorgánica (choque, cardíaca, respiratoria, renal, gastrointestinal o neurológica), con características adicionales (ver tabla en la definición de caso). Puede incluir diagnóstico de enfermedad de Kawasaki completa o incompleta</li> <li>• <b>Y</b> exclusión de otras causas infecciosas, incluyendo sepsis bacteriana, choque tóxico estreptocócico o estafilocócico e infecciones asociadas a miocarditis como enterovirus</li> <li>• La RT-PCR para COVID-19 puede ser positiva o negativa</li> </ul>

OMS = Organización Mundial de la Salud, CDC = Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, RCPCH = *Royal College of Paediatrics and Child Health*, TP = tiempo de protrombina, TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado, VSG = velocidad de sedimentación globular, PCR = proteína C reactiva, PCT = procalcitonina, IL-6 = interleucina 6.

**Tabla 2: Datos clínicos y analíticos observados con mayor frecuencia.****Datos clínicos**

- Fiebre casi 100% de los casos; fiebre > 3 días (una fiebre de corta evolución no lo descarta)
- Síntomas digestivos (> 50%): dolor abdominal, vómitos, diarrea.
- Exantema (eritrodermia escarlatiniforme, eritema multiforme, livedo reticularis), conjuntivitis no exudativa, alteraciones mucosas, edemas periféricos (>2/3 de los pacientes)
- Choque, taquicardia, hipotensión, hipoperfusión (alrededor de la mitad de los pacientes)
- Cefalea, meningismo, confusión (10-20%)
- Síntomas respiratorios: tos, disnea (10-20%)

**Datos analíticos**

- Hemograma: Leucocitosis con linfopenia, neutrofilia y plaquetopenia
- Marcadores de inflamación: elevación de PCR, VSG, ferritina, fibrinógeno, LDH, IL-6. Procalcitonina normal o elevada (en ausencia de infección bacteriana)
- Coagulación: fibrinógeno, D-dímero elevado
- Bioquímica: hiponatremia, hypoalbuminemia, elevación de transaminasas (ALT, AST)
- Marcadores cardíacos: NT Pro-BNP muy elevado (> 200 ng/L), elevación de enzimas miocárdicas (troponina-I, CPK-MB)

o RFA muy elevados y/o alteración de enzimas cardíacas).

Todo paciente con sospecha de SIM-PedS será trasladado a un centro hospitalario que permita su abordaje multidisciplinar. En general, se recomienda que los casos graves se trasladen a un centro con UCIP. El traslado se realizará en ambulancia medicalizada o UCI móvil en función de la situación del paciente.

### Diagnóstico diferencial

Son de obligada consideración las siguientes enfermedades:

1. Sepsis de causa bacteriana.
2. Otras infecciones víricas (adenovirus, enterovirus, sarampión en población no inmunizada).
3. Abdomen agudo simulando peritonitis/appendicitis.
4. Síndrome de choque tóxico estreptocócico o estafilocócico.
5. Miocarditis por otros microorganismos.
6. Enfermedad de Kawasaki no relacionada con SARS-CoV-2.

7. Reacción de hipersensibilidad a fármacos (síndrome de Stevens-Johnson).
8. Otras enfermedades reumatológicas sistémicas (artritis idiopática juvenil sistémica y otras enfermedades autoinflamatorias o autoinmunes).
9. Linfocitosis hemofagocítica primaria o secundaria (síndrome de activación macrofágica).

### ASISTENCIA Y ESTABILIZACIÓN INICIAL

La asistencia y la estabilización inicial se basarán en la aproximación ABCDE, la vía aérea habitualmente se encontrará permeable salvo alteración del nivel de conciencia. Se administrará oxígeno suplementario acorde a las necesidades del paciente. Se monitorizará la saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) y, si está disponible, el dióxido de carbónico espirado (EtCO<sub>2</sub>). Se preparará material y medicación para secuencia rápida de intubación. En caso de requerir altas concentraciones de oxígeno, se consultará con una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) o se valorará traslado a un centro con este servicio. Se monitorizarán constantes vitales.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

No vinculadas a SARS-CoV-2. Se deben descartar otras causas infecciosas del cuadro clínico. En la [Tabla 3](#) se muestran las pruebas complementarias recomendadas y las alteraciones más habituales en pacientes con sospecha de SIM-PedS.<sup>10,11</sup> Se recomienda la realización de un hemograma, bioquímica sanguínea, gasometría con lactato, coagulación (incluyendo dímero-D o DD), estudio de biomarcadores de infección en inflamación y estudio de marcadores de función miocárdica (ver más adelante). Además, se deben descartar otras causas infecciosas potencialmente causantes del cuadro clínico, por lo que se recomienda hemocultivo, PCR en aspirado/lavado nasal para antígenos o PCR de patógenos respiratorios y despistaje de otras infecciones según clínica.

De forma general, los siguientes parámetros analíticos se han relacionado con peor pronóstico: linfopenia, anemia y trombocitopenia, con valores más elevados de ferritina, LDH y dímero D (DD) se han observado en pacientes con choque. En el caso de los aneurismas coronarios, se han descrito leucocitosis y linfopenia más intensas con elevación de proteína C reactiva (PCR).

En comparación con otros cuadros clínicos de inflamación sistémica similares, como la EK o el síndrome de choque tóxico, los pacientes con SIM-PedS presentan habitualmente mayores elevaciones de los parámetros inflamatorios (mayores elevaciones de PCR, ferritina, citoquinas inflamatorias y NT-Pro-BNP, y con una mayor frecuencia de linfopenia y trombopenia, sin diferencias en los niveles de DD).

**Vinculadas a SARS-CoV-2.** Se recomienda como mínimo una toma de muestra respiratoria para realización de RT-PCR de SARS-CoV-2 (o un test antigénico). En caso de resultar negativa de inicio, y si existe una sospecha clínica elevada, se recomienda repetir en las 24-48 horas siguientes. En el caso de empeoramiento clínico que suponga la necesidad de ventilación mecánica invasiva, se recomienda obtener muestra de aspirado traqueal para RT-PCR.

Además, se recomienda realizar al menos una serología tanto en casos con RT-PCR positiva como negativa. El rendimiento será superior una vez pasados un mínimo de diez días desde el primer signo o síntoma. En el caso de RT-PCR negativa con serología negativa y alta sospecha clínica se recomienda repetir serología de tres a cuatro semanas después del ingreso hospitalario

(entre un 26-55% de los pacientes con SIM-PedS tienen RT-PCR positiva y hasta un 90% serología IgG positiva).

### Pruebas de imagen

La radiografía o ecografía torácica pueden estar indicadas en caso de sintomatología respiratoria, exploración patológica o para localizar dispositivos (tubo endotraqueal o catéter central). La radiografía de tórax puede mostrar alteraciones en cerca de la mitad de los casos. Se han descrito infiltrados, condensaciones parcheadas, en vidrio esmerilado o patrón intersticial, atelectasias o derrame pleural. En la ecografía torácica se pueden observar patrones de neumonía o aumento del agua pulmonar.

La tomografía computarizada (TC) torácica no se recomienda de rutina, excepto en neumonía complicada, mala evolución o en paciente inmunocomprometido.

Se realizará ecografía o TC abdominal si existe clínica abdominal sugestiva de abdomen agudo para detectar complicaciones y clarificar la necesidad de cirugía. Está descrita la presencia de ileocolitis.

**Tabla 3: Pruebas complementarias recomendadas y alteraciones más habituales.**

Prueba	Alteración
Hemograma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leucocitosis (habitualmente &lt; 20.000/mm<sup>3</sup>) con linfopenia</li> <li>Anemia variable</li> <li>Trombopenia leve (normalmente &gt; 50.000/mm<sup>3</sup>)</li> </ul>
Ionograma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiponatremia</li> </ul>
Bioquímica hepática y albúmina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de transaminasas</li> <li>Hipoalbuminemia</li> </ul>
Bioquímica cardíaca*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de BNP (&gt;35 pg/ml) o NT-proBNP (&gt;125 pg/mL) y troponina ultrasensible (&gt;14ng/L).</li> </ul>
Gasometría	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acidosis metabólica/respiratoria, según estado clínico</li> </ul>
Marcadores inflamatorios*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elevación de PCR (&gt; 20 mg/dL), PCT (&gt;0.5 µg/mL), IL-6 (&gt; 8.5 pg/mL) y ferritina (&gt; 120 mg/dL)</li> </ul>
Estudio de coagulación	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de fibrinógeno (&gt; 400 mg/dL)</li> <li>Aumento significativo del dímero-D (&gt; 500 ng/mL)</li> <li>TP/TPPA alterados</li> </ul>
Hemocultivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Generalmente negativos</li> </ul>
Otros	<ul style="list-style-type: none"> <li>Considerar la presencia de coinfecciones</li> <li>Urocultivo</li> <li>PCR en aspirado nasal para patógenos respiratorios</li> <li>Cultivo de heces/PCR patógenos en heces</li> </ul>

\* Valores orientativos, considerar los de referencia para cada centro hospitalario. PCR = proteína C reactiva, TP/TPPA = tiempo de protrombina / tiempo de tromboplastina parcial activado, PCT = procalcitonina.



### Pruebas complementarias vinculadas a función cardíaca

**Electrocardiograma:** inespecífico, puede mostrar alteraciones sugestivas de afectación miocárdica como voltajes bajos, anomalías del segmento ST y onda T y/o intervalo QTc prolongado. Se han descrito diversos grados de bloqueo auriculoventricular, arritmias supraventriculares y ventriculares.

**Marcadores de daño miocárdico:** un alto porcentaje de estos pacientes presenta elevación de troponina I o T (55-68%) y BNP/NT-proBNP (83-100%), con cifras significativamente mayores en aquéllos que desarrollan choque.

**Ecocardiografía:** se realizará ecocardiografía en las primeras 24 horas de ingreso a todos los pacientes con SIM-PedS. En formas leves no son habituales las alteraciones ecocardiográficas. En cuadros graves se ha descrito, sobre todo, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. También se ha descrito disfunción del ventrículo derecho, insuficiencia mitral, derrame pericárdico y dilatación o aneurismas de las arterias coronarias (AC). La evaluación de las AC debería incluir la determinación del Z-score y clasificación según el Consenso Nacional de la Enfermedad de Kawasaki.

**Resonancia magnética cardíaca:** no indicada en periodo agudo.

### ACTUACIÓN EN PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN

**Identificación y acogida:** recepción en planta con identificación, recogida de constantes (incluido el peso), comprobación de dispositivos (vías, sondajes, etcétera) y medicación.

**Medidas de aislamiento:** un elevado porcentaje de pacientes tendrán una prueba RT-PCR negativa y serología con IgG positiva. Esto indicaría una baja o nula contagiosidad. En casos de posible infección activa aún con RT-PCR negativa, se recomendarán las siguientes medidas de aislamiento habituales hasta descartar contagiosidad.

**Monitorización:** se recomienda pulsioximetría continua (frecuencia cardíaca y SatO<sub>2</sub>) y determinación de diuresis y TA, al menos por turno.

#### Tratamiento de soporte

Antitérmicos de primera elección paracetamol oral o intravenoso. Se considerará en caso de persistencia

de fiebre o respuesta parcial la aplicación de metamizol intravenoso u oral.

Para fluidoterapia se preconizará el uso de sueros isotónicos o balanceados. Se deben vigilar signos de deshidratación, sobrecarga hídrica o intolerancia oral.

Antibioterapia con base en sospecha clínica y protocolos del centro; oxigenoterapia si precisa.

Tratamiento antiagregante y anticoagulante en pacientes seleccionados (ver apartado de tratamiento antitrombótico).

En cuanto a la valoración cardiológica, se recomienda realizar ecocardiografía, electrocardiograma (ECG), biomarcadores de lesión cardíaca (troponinas) y BNP o NT-proBNP en las primeras 12 horas de ingreso. Se repetirán si no se observa mejoría clínica o no hay respuesta al tratamiento realizado.

**Seguimiento del paciente.** Estudio normal: ECG y marcadores a las 72 horas, y valorar ecografía en una a dos semanas. Además se repetirá ecocardiografía a las seis semanas del diagnóstico.

Elevación de marcadores de lesión cardíaca: repetir estudio a las 24 horas.

Dilatación coronaria: repetir ecografía, ECG y marcadores cada dos a tres días, hasta que el tamaño de las coronarias se normalice o estabilice, con seguimiento posterior según el Consenso Nacional de EK. Si aparecen aneurismas gigantes, valorar realizar angioTC de coronarias.

ECG diario si se utiliza medicación que pueda prolongar el intervalo QTc.

#### Criterios de traslado e ingreso en UCIP

1. Inestabilidad hemodinámica a pesar de expansión de volemia, con hipotensión arterial o signos de hipoperfusión clínicos o gasométricos (acidosis metabólica, hiperlactacidemia).
2. Requerimiento de soporte vasoactivo.
3. Afectación miocárdica comprobada por ecocardiografía.
4. Alteración del estado de conciencia sin mejoría a pesar de tratamiento optimizado.
5. Requerimiento de soporte respiratorio superior a oxigenoterapia en gafas nasales. En caso de no mejoría en un periodo nunca superior a las ocho horas, valorar traslado. El uso de asistencia con alto flujo en cánulas nasales en planta de hospitalización, dado el rápido empeoramiento que pueden presentar estos pacientes, no es recomendable y se debe interpretar como un signo de empeoramiento y traslado.

6. Signos de disfunción de dos o más órganos que no responden o que no muestran mejoría a pesar de tratamiento sintomático.

## ACTUACIÓN EN CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

**Consideraciones generales.** En caso de ingreso en UCIP, el paciente permanecerá en una habitación aislada, preferentemente con presión negativa. Si se requirieran maniobras que produzcan aerosoles, se utilizará mascarilla FFP3, gafas de protección integral, monointegral o capucha, bata desechable impermeable, si no se producen aerosoles, con delantal impermeable y guantes. En caso de intubación, se utilizará también doble guante.

El paciente estará acompañado de un familiar o cuidador que seguirá las medidas de aislamiento e higiene que se le indiquen. Usará, como mínimo, mascarilla quirúrgica, bata y guantes. En función de los resultados de RT-PCR y serología, se valorará modificar las medidas de protección, manteniendo siempre aislamiento por contacto y gotas.

Se añadirá la monitorización necesaria en función de su situación y gravedad. En los casos graves, se valorará realizar una canalización arterial y venosa central precoces.

**Soporte respiratorio.** Aunque estos pacientes suelen precisar de un soporte respiratorio (70%), habitualmente es debido a la repercusión cardiaca y/o hemodinámica existente.

Se administrará oxigenoterapia para mantener  $\text{SatO}_2$  entre 94-98% mediante gafas nasales cubiertas con mascarilla quirúrgica.

Si por la situación clínica o gasométrica la oxigenoterapia no fuera suficiente, se valorará el uso de oxigenoterapia de alto flujo (OAF) o de ventilación no invasiva (VNI), aunque son procedimientos que pueden generar aerosoles, por lo que siempre debe hacerse con las medidas de aislamiento y protección adecuadas. Si hay hipoxemia sin hipercapnia, considerar iniciar OAF.

Si la OAF no es efectiva, como alternativa a ésta se puede iniciar VNI con CPAP, con mascarilla buconasal, facial total o Helmet (este último es el modo más estanco). Si existe hipercapnia asociada, valorar el uso de BIPAP.

Si no hay una mejoría clara de los parámetros clínicos (FC, FR, dificultad respiratoria) y de oxigenación ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ,  $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$ ) en las primeras horas del soporte con OAF o VNI, se recomienda intubación

precoz y ventilación mecánica invasiva. Además, se valorará intubación precoz si existe deterioro del estado de conciencia o choque refractario a fluidos o resistente a catecolaminas.

En caso de intubación, preoxigenar con  $\text{O}_2$  al 100% con mascarilla facial durante cinco minutos, evitando en lo posible la ventilación balón-mascarilla y realizando el procedimiento con las medidas de protección recomendadas.

Se recomiendan los siguientes parámetros iniciales: VT 4-8 mL/kg, búsqueda de PEEP óptima para lograr un reclutamiento adecuado, presiones mesetas  $< 30 \text{ cm H}_2\text{O}$  y *drive pressure*  $< 15 \text{ cm H}_2\text{O}$ . Si evoluciona a un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) moderado-severo, se recomienda intubación precoz, siguiendo las recomendaciones de ventilación protectora arriba indicadas, con hipercapnia permisiva, uso de prono y de bloqueo neuromuscular si es preciso. Se reserva el óxido nítrico para situaciones de hipoxemia refractaria, especialmente si está asociada a hipertensión pulmonar.

**Soporte hemodinámico.** La inestabilidad hemodinámica se encontrará habitualmente relacionada con choque vasopléjico y/o disfunción cardiaca. En caso de marcadores elevados inflamatorios, troponina y NT pro-BNT elevados o alteraciones electrocardiográficas, se recomienda siempre una evaluación ecocardiográfica precoz.

Si presenta hipotensión arterial o signos de hipoperfusión, (con o sin taquicardia), se realizará expansión de volumen de 10-20 mL/kg vigilando estrechamente signos de sobrecarga de volumen.

Se considerará choque refractario a líquidos si la hipotensión persiste tras dos expansiones de volumen (hasta 40 mL/kg), con especial precaución con la sobrecarga hídrica si tiene disfunción cardiaca.

Se iniciará apoyo inotrope/vasopresor según el tipo de choque, inicialmente con adrenalina o noradrenalina (ésta preferentemente si es vasopléjico).

En la disfunción cardiaca, además de adrenalina, valorar asociar milrinona o si es moderada/grave, levosimendán.

Si hay una hipotensión refractaria, realizar tratamiento vasopresor con noradrenalina o adrenalina a dosis más altas ( $> 0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). Si persiste hipotensión, añadir corticoides (si no se han iniciado ya) y considerar administrar vasopresina.

Si aparecen arritmias, tratarlas de forma inmediata según el tipo y el deterioro clínico que producen (valorar amiodarona o cardioversión en casos graves).

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

**Tratamiento antibiótico:** en todos los casos se realizará si existe sospecha de infección bacteriana, sin retrasarlo a pesar de considerar que el paciente presente un SIM-PedS. Se aplicarán las recomendaciones y protocolos de cada centro hospitalario adecuados a la edad y foco infeccioso considerados como más probables.

**Tratamiento inmunomodulador:** se debe usar de forma escalonada, constituyendo la primera línea el uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y/o corticoides. En casos graves o sin respuesta, se recomienda combinarlos.

**Inmunoglobulina intravenosa:** se propone el uso de IGIV en dosis de 2 g/kg, sobre todo en aquellos casos que cumplen criterios de EK o de síndrome de choque tóxico. En caso de inestabilidad hemodinámica se podrá administrar 1 g/kg/día durante dos días. Se consideraría la administración de una segunda dosis a las 36 horas de la finalización de la primera ante la persistencia de fiebre.

**Corticoides sistémicos:** se propone la administración de corticoides intravenosos, tanto como primer escalón, como para aquellos pacientes que no respondan a una primera dosis de IGIV. Se debe considerar su uso precoz ante factores de riesgo para la presencia de aneurismas coronarios o criterios analíticos compatibles con SAM.

Se proponen tres opciones de administración:

1. Formas leves-moderadas: metilprednisolona intravenosa 1-2 mg/kg/día durante tres a cinco días y suspender. En aquellos casos que requieren de un tratamiento de seis o más días o bien persiste clínica o biomarcadores de inflamación elevados, se realizará paso posterior a prednisona oral y reducción progresiva en dos a tres semanas.
2. Formas graves (choque, especialmente si requieren altas dosis de inotrópicos/vasopresores): metilprednisolona intravenosa 1-2 mg/kg/día durante tres a cinco días o metilprednisolona intravenosa 30 mg/kg/día durante uno a tres días (máximo un gramo). Se continuará en caso de buena respuesta con prednisona oral a 1-2 mg/kg/día, con disminución progresiva hasta normalización de los parámetros inflamatorios.
3. Formas Kawasaki-like: IGIV 2 g/kg. Asociar corticoides conjuntamente con las IGIV en los

pacientes de alto riesgo de resistencia a IGIV (varón, menor de 12 meses, PCR mayor de 100 mg/L, plaquetas menores de 300.000/mm<sup>3</sup>, ALT mayor de 100 UI/L, neutrofilia superior al 80%, sodio menor de 133 mmol/L).

En caso de falta de respuesta a IGIV y corticoides, se ha propuesto el tratamiento con fármacos inmunosupresores selectivos (biológicos). Es importante que en los equipos que tratan estos pacientes se incluyan especialistas pediátricos con experiencia en la utilización de estos fármacos.

**Bloqueo de IL-1** (anakinra): se ha utilizado con éxito en la neumonía grave con hiperinflamación por SARS-CoV-2, SAM y en EK refractaria a IGIV/corticoides. Con base en esto podría ser de utilidad en SIM-PedS. Su vida media corta, su rapidez de acción y la escasa asociación a sobreinfecciones bacterianas, lo postulan como un fármaco seguro. Aunque se presenta en jeringa para administración subcutánea, se ha empleado vía intravenosa en casos graves. Se mantendría durante cinco a 14 días, según respuesta clínica.

**Bloqueo IL-6:** tocilizumab, aunque se ha empleado puntualmente en el SIM-PedS, el uso de tocilizumab en pacientes con EK podría acelerar la formación de aneurismas coronarios, por lo que no se considera de elección.

### Tratamiento antiviral o dirigido a disminuir la replicación viral

En el momento de redactar este documento no se ha descrito evidencia en relación con la eficacia y seguridad de ningún fármaco dirigido contra el virus en la infancia. A pesar de que el papel del SARS-CoV-2 en el SIM-PedS no está claro, en caso de infección activa, alta sospecha o casos graves cabe plantearse el tratamiento con remdesivir. Su uso en pediatría está restringido y de momento sólo se consigue a través de ensayo clínico o como uso compasivo previa autorización.

Dosis recomendada: 2.5-40 kg. Dosis carga: 5 mg/kg/24 horas (una dosis). Dosis mantenimiento: 2.5 mg/kg/24 horas.

Dosis recomendada:  $\geq$  40 kg. Dosis carga: 200 mg/24 horas (una dosis). Dosis mantenimiento: 100 mg/24 horas.

Monitorizar efectos secundarios: hipertransaminasemia y alteración de la función renal.



### Tratamiento antitrombótico

Hasta la fecha, hay pocos casos pediátricos con COVID-19 que hayan desarrollado complicaciones tromboembólicas, por lo que parece que el riesgo en niños es menor que el observado en adultos.

Se podría considerar individualmente la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) en caso de pacientes con enfermedad de base protrombótica o pacientes graves con imposibilidad de deambulación. En caso de enfermedad tromboembólica venosa habría que cambiar a dosis de tratamiento, con ajuste de la dosis según los niveles de anti-Xa.

En los siguientes casos se considerará el uso de heparina de bajo peso molecular:

1. Dímero D igual o superior a seis veces su valor normal.
2. Presencia de trombosis diagnosticada en el paciente.
3. Paciente inmovilizado.
4. Presencia de aneurismas gigantes.
5. Disfunción severa del ventrículo izquierdo (FE < 30%).
6. Antecedentes personales o familiares de enfermedad tromboembólica.
7. Antecedentes personales de patología isquémica arterial (periférica, cardíaca o neurológica).

Pautas recomendadas:

Enoxaparina subcutánea 1 mg/kg/día (si insuficiencia renal con filtrado glomerular menor de 30 mL/min/m<sup>2</sup>, se utilizará una dosificación de 0.25 mg/kg/12 h). Control de anti-Xa a las 48-72 horas (nivel recomendado 0.3-0.49). Mantener hasta resolución del cuadro y hasta dímero D normalizado según valores de referencia en el centro de ingreso.

Pacientes con tromboembolismo o sospecha de trombosis venosa profunda: enoxaparina 1 mg/kg/dosis cada 12 horas SC. En dosis de anticoagulación (0.5-1 de anti Xa). Control de anti-Xa a las 48 horas (ajuste de dosis según referencia). Se mantendrá durante todo el ingreso realizándose consulta al servicio de hematología de forma previa al alta.

### Tratamiento ácido con acetilsalicílico

Indicación antiinflamatoria: se utilizará en aquellos SIM-PedS que cumplan criterios de EK clásico o

incompleto. Será indicado junto con la IGIV. Se debe iniciar tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) a 30-50 mg/kg/día cada seis horas, vía oral, hasta que el paciente esté 48 horas afebril. En ese momento se disminuirá a dosis antiagregante, 3-5 mg/kg/día en una dosis oral. Se mantendrá esta dosis hasta seis a ocho semanas del inicio de la enfermedad y tras comprobar la normalización del recuento plaquetario, reactantes de fase aguda y ecocardiograma.

Indicación antiagregante: los SIM-PedS con afectación clínica grave, presencia de aneurismas, datos clínicos o analíticos de inflamación y/o trombocitosis superior a 700.000/mm<sup>3</sup> se valorará AAS a dosis antiagregante durante seis semanas (confirmando ecocardiografía normal tras este periodo). Esta recomendación se realiza porque se han descrito alteraciones coronarias también en pacientes sin características de EK o EK.

### TRATAMIENTO DE RESCATE, ECMO

Podrán ser candidatos a ECMO los casos con SIM-PedS que presenten un cuadro clínico refractario a las medidas convencionales máximas, con situación que se prevé reversible y que no presentan contraindicaciones absolutas para ECMO.

Resultará fundamental derivar estos pacientes antes de que su condición haga imposible el transporte convencional.

### ALTA Y SEGUIMIENTO

Se recomienda un seguimiento ambulatorio multidisciplinar y coordinado de síndrome clínico y sus consecuencias por los especialistas pediátricos hospitalarios más implicados, con la participación de los pediatras de atención primaria.

### Criterios de alta hospitalaria

No existen criterios estandarizados globales para dar de alta a pacientes pediátricos con SIM-PedS, por lo que se debe considerar lo siguiente:

1. Afebril, al menos en las últimas 24-48 horas.
2. Sin necesidad de oxígeno durante 12-24 horas (aire ambiente, SpO<sub>2</sub> mayor o igual a 90-92% y sin signos de dificultad respiratoria).
3. Mejoría/normalización de las pruebas de imagen (radiografía de tórax, normalización de la función cardíaca).

4. Mejoría analítica. Monitorizar y comprobar normalización o mejoría de linfopenia, reactantes de fase aguda, DD, IL-6 y biomarcadores cardiacos. Se puede considerar no repetir si es normal al ingreso y/o existe una clara mejoría clínica durante el mismo.
5. Ingesta oral adecuada.
6. Capacidad o posibilidad de completar el tratamiento en casa, si es necesario.

## RESUMEN DE RECOMENDACIONES

Todo paciente con sospecha de SIM-PedS deberá ser ingresado en un centro hospitalario que permita un abordaje pediátrico multidisciplinar.

1. En la asistencia inicial se solicitará hemograma, coagulación, pruebas de función renal y hepática, enzimas cardiacas (troponina, BNP/NT-ProBNP), gasometría, biomarcadores inflamatorios y estudio microbiológico no vinculados a coronavirus (cultivos y otros según clínica). Se añadirán pruebas de imagen en función de la afectación clínica o sospecha diagnóstica.
2. Se recomienda obtener una muestra respiratoria para realización de RT-PCR para SARS-CoV-2. Se recomienda realizar al menos un estudio serológico mediante técnica automatizada.
3. Siempre se realizará ecocardiografía en las primeras 24 horas de ingreso para valorar función cardiaca y afectación coronaria. Esta prueba se utilizará además para la determinación del tipo de choque y su tratamiento. En caso de disfunción miocárdica se recomienda el traslado a centro con Cuidados Intensivos Pediátricos.
4. Se mantendrán medidas de aislamiento para el paciente y sus cuidadores. Se establecerán medidas de protección para los profesionales hasta descartar infección activa por SARS-CoV-2.
5. Se monitorizará estrechamente la situación hemodinámica y respiratoria. Ante empeoramiento significativo o no mejoría en un periodo nunca superior a ocho horas se considerará el traslado a un centro con Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Si es necesario el uso de oxigenoterapia de alto flujo en planta de pediatría se considerará siempre la posibilidad de traslado a UCIP o a hospital con UCIP. Previo al mismo se realizará su estabilización, basada en la aproximación ABCDE.
6. En cualquier momento de la asistencia se procederá al traslado ante un choque que no responde a expansión de volemia.
7. En los casos graves se iniciará tratamiento inotrópico y vasopresor de forma precoz. Se recomienda después monitorización invasiva y medición del gasto cardiaco.
8. El soporte respiratorio deberá ser proporcional a la situación clínica y hemodinámica. En el paciente grave la oxigenoterapia de alto flujo o la ventilación no invasiva pueden ser medidas de soporte adecuadas, cumpliendo con las medidas de protección frente a la producción de aerosoles.
9. Se realizará intubación precoz si hay un choque refractario a fluidos y/o catecolaminas o no existe una mejoría respiratoria con un soporte no invasivo en las primeras horas. En caso de requerir ventilación mecánica invasiva, se minimizará su repercusión hemodinámica y se utilizarán las estrategias habituales de ventilación protectora. En situación de inestabilidad refractaria al tratamiento, se valorará el traslado precoz a un centro con programa de ECMO.
10. El tratamiento inmunomodulador se pautará de forma escalonada. Se recomienda de primera elección el uso de IGIV y/o corticoides intravenosos. En pacientes con falta de respuesta IGIV o factores de riesgo de afectación de coronarias por signos y síntomas compatibles con EK, choque con o sin requerimiento de inotrópicos o síndrome de activación macrofágica se considerará siempre la administración de corticoides.
11. En el caso de infección activa por SARS-CoV-2, y considerando la gravedad del cuadro clínico, se considerará el uso de remdesivir.
12. Se considerará la profilaxis con heparina de bajo peso molecular en pacientes con factores de riesgo protrombóticos o pacientes graves con imposibilidad de deambulación. En caso de enfermedad tromboembólica venosa, se usará heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas.
13. Se recomienda el uso de AAS a dosis antiagregante en aquellos cuadros de SIM-PedS con criterios de EK clásica/completa o incompleta. Se valorará su uso en los cuadros graves de SIM-PedS sin criterios de EK.
14. Se recomienda en todos los pacientes con SIM-PedS, incluidos aquellos con coronarias

no afectadas, seguimiento cardiológico con ecocardiografía a las dos y seis semanas del episodio agudo.

15. Se realizará seguimiento en función de la clínica del paciente por parte de los especialistas pediátricos implicados en la atención recibida o la infección por SARS-CoV-2.

## AGRADECIMIENTOS

### Miembros del Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2.

Sylvia Belda-Hofheinz (Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP), Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid), Inmaculada Calvo-Penadés (Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE), Hospital Universitario y Politécnico La Fe), Juan Carlos de Carlos-Vicente (Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP), Hospital Universitario Son Espases), Carlos Daniel Grasa-Lozano (Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Hospital Universitario La Paz), Susanna Hernández-Bou (Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP), Hospital Sant Joan de Déu), Rosa M Pino-Ramírez (Sociedad Española de Pediatría Hospitalaria (SEPHO), Hospital Sant Joan de Déu), Esmeralda Núñez-Cuadros (Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE), Hospital Regional Universitario de Málaga), Javier Pérez-Lescure-Picarzo (Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPCC), Hospital Universitario Fundación Alcorcón), Jesús Saavedra-Lozano (Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Hospital General Universitario Gregorio Marañón), Diana Salas-Mera (Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPCC), Hospital Universitario La Paz), Enrique Villalobos-Pinto (Sociedad Española de Pediatría Hospitalaria (SEPHO), Hospital Infantil Universitario Niño Jesús), María Bernardino (Universidad Europea de Madrid).

## REFERENCIAS

1. García SA, Antón J, Martínez PJ et al. Spanish consensus document on diagnosis, stabilisation and treatment of pediatric multisystem inflammatory syndrome related to SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *An Pediatr (Barc)*. 2021; 94 (2): 116.e1-116.e11. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2020.09.005.
2. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. 2020. [Accessed June 16, 2020].
3. Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. 2020. [Accessed 19 June 2020] Available in: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment>.
4. Abdel-Mannan O, Eyre M, Lobel U et al. Neurologic and radiographic findings associated with COVID-19 infection in children. *JAMA Neurol*. 2020; 77 (11): 1440-1445.
5. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135: e927-e99.
6. Whittaker E, Bamford A, Kenny J et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324 (3): 259-269.
7. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21: e52-e106.
8. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY et al. Paediatric inflammatory multi-system syndrome-temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK tertiary paediatric hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020; 12: 1-11.
9. Belhadjer Z, Meot M, Bajolle F et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020; 142 (5): 429-436.
10. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020; 395: 1771-1778.
11. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 infection: a multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr* 2020; 224: 24-29.
12. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395: 1607-1608.
13. Toubiana J, Poirault C, Corsia A et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020; 369: m2094.
14. Wang F, Nie J, Wang H et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020; 221: 1762-1769.
15. Bordoni V, Sacchi A, Cimini E et al. An inflammatory profile correlates with decreased frequency of cytotoxic cells in COVID-19. *Clin Infectious Dis*. 2020; 71 (16): 2272-2275.
16. Cabrero-Hernandez M, Garcia-Salido A, Leoz-Gordillo I et al. Severe SARS-CoV-2 infection in children with suspected acute abdomen: a case series from a tertiary hospital in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39 (8): e195-e198.
17. Henderson LA, Canna SW, Schuleret GS et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72: 1059-1063.



18. Lou B, Li TD, Zheng SF et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000763.
19. Tagarro A, Epalza C, Santos M et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. 2021; 175 (3): 316-317.
20. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 323 (22): 2249-2251.
21. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020; 383: 334-346.
22. Barrios TA, Centeno MF, Rojo SH et al. National consensus on the cardiological treatment and follow-up of Kawasaki disease. *Anales de Pediatría*. 2018; 89: 188e1-e22.
23. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020; 4 (9): 669-677.
24. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2 en cuidados intensivos. 2020. [Accesado 30 Junio 2020] Disponible en: <https://secip.com/wp-content/uploads/2020/05/Protocolo-de-manejo-cl%C3%ADnico-COVID-19-en-UCI-20200518.pdf>.
25. Verbeek JH, Ijaz S, Mischke C et al. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 4: CD011621.
26. Cinesi GC, Peñuelas RO, Luján TM et al. Clinical consensus recommendations regarding non-invasive respiratory support in the adult patient with acute respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection. *Arch Bronconeumol*. 2020; 56 (Suppl 2): 11-18.
27. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference G. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16: 428-439.
28. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome: temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020; 41 (7): 1391-1401.
29. Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in COVID-19. 2020. [Accessed 23 June, 2020] Available in: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-MIS-C-Hyperinflammation.pdf>.
30. Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, Manson JJ, Tattersall RS. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2 (6): e358-e367.
31. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2 (8): e474-e484.
32. Nozawa T, Imagawa T, Ito S. Coronary-artery aneurysm in tocilizumab-treated children with Kawasaki's disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1894-1896.
33. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa478.
34. Sarma P, Kaur H, Kumar H et al. Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020; 92: 776-785.
35. Tang W, Cao Z, Han M et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020; 369: m1849.
36. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383: e119.
37. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020; 323 (24): 2493-2502.
38. Wang Y, Zhang D, Du G et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)*. 2020; 395: 1569-1578.
39. Shekar K, Badulak J, Peek G et al. Extracorporeal life support organization coronavirus disease 2019 interim guidelines: a consensus document from an international group of interdisciplinary extracorporeal membrane oxygenation providers. *ASAIO J*. 2020; 66 (7): 707-721.

*Correspondencia:*

**Alfredo Tagarro**

Hospital Universitario Infanta Sofía  
28702 San Sebastián de los Reyes, Madrid, España.

E-mail: [alfredotagarro@gmail.com](mailto:alfredotagarro@gmail.com)

## Streptococcus pneumoniae: recomendaciones de un panel de expertos, AMIP 2020

### Streptococcus pneumoniae: recommendations from an expert panel, AMIP 2020

Luis Xochihua-Díaz,\* Federico Javier Ortiz-Ibarra,† Napoleón González Saldaña,§ Enrique Rodríguez Barragán,¶ Antonio Luévanos Velázquez,|| Mariana Merlo Palomera,\*\* Lorena Rodríguez Muñoz,†† Pablo Treviño Valdez§§

\* Presidente de la AMIP. Subdirector Médico del Instituto Nacional de Pediatría. México.

† Consejero permanente de la AMIP. Hospital Ángeles Pedregal. México.

§ Consejero Académico permanente de la AMIP. Instituto Nacional de Pediatría. México.

¶ Vicepresidente de la AMIP. Director Médico del Hospital Ángeles Ciudad Juárez, Chihuahua.

|| Consejero permanente de la AMIP. Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde». Guadalajara, Jalisco.

\*\* Vocal de Asuntos Internacionales de la AMIP. Guadalajara, Jalisco.

†† Delegada de la AMIP. Saltillo, Coahuila.

§§ Socio activo de la AMIP. Hospital Regional de Alta Especialidad Materno Infantil. Monterrey, Nuevo León.

Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP). México.

#### RESUMEN

Con el objetivo de hacer un análisis sobre los principales tópicos de interés actual sobre *Streptococcus pneumoniae* y los retos de la vacunación contra este patógeno en México, se realizó una reunión virtual con un panel de expertos miembros de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP), quienes trabajaron sobre los temas de interés que fueron presentados en la reunión Perlas de la Infectología Pediátrica 2020, de la AMIP, este panel concluyó que los temas: 1. Uso y experiencia mundial de las vacunas conjugadas de neumococo y su aplicación en México, 2. Pandemia de COVID-19 y su impacto en la vacunación en nuestro país y 3. La inmunización con vacuna conjugada de neumococo 13 valente en situaciones especiales, eran los principales tópicos a revisar y presentar, así como que estos mismos deberían formar parte de la agenda a incluir para el *up date* del documento *Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica* (AMIP) sobre el impacto de la vacunación en la disminución de la carga de enfermedad neumocócica en México. 2018, a realizarse en el año 2021.

**Palabras clave:** *Streptococcus pneumoniae*, vacunas, inmunizaciones.

La vacunación es la estrategia más efectiva en la prevención de enfermedades que pueden afectar la salud infantil a cualquier edad, y tiene un papel preponderante en ello.

#### ABSTRACT

*With the aim of analyzing the main topics of current interest on Streptococcus pneumoniae and the vaccination challenges against this pathogen in Mexico, a virtual meeting was held with a panel of experts from the Mexican Association of Pediatric Infectious Diseases (AMIP) who worked on the topics of interest that were presented at the meeting Pearls of Pediatric Infectious Diseases 2020. This panel concluded that the main topics of interest to be reviewed and presented were the following: 1. Use and global experience of pneumococcal conjugate vaccines and their application in Mexico, 2. Pandemic of COVID-19 and its impact on vaccination in the country and 3. Immunization with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in special situations. These topics should be part of the agenda to be included for the update of the Consensus document of the Mexican Association of Pediatric Infectious Diseases (AMIP) on the impact of vaccination in reducing the burden of pneumococcal disease in Mexico. 2018, to be held in 2021.*

**Keywords:** *Streptococcus pneumoniae*, vaccines, immunisations.

Las enfermedades producidas por *Streptococcus pneumoniae* se asocian con una elevada morbilidad y mortalidad, lo que ha hecho que se consideren un problema de salud pública de intervención prioritaria.



Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno.

**Citar como:** Xochihua-Díaz L, Ortiz-Ibarra FJ, González SN, Rodríguez BE, Luévanos VA, Merlo PM et al. *Streptococcus pneumoniae*: recomendaciones de un panel de expertos, AMIP 2020. Rev Latin Infect Pediatr. 2021; 34 (1): 17-19. <https://dx.doi.org/10.35366/99822>

En las políticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los objetivos de desarrollo del milenio<sup>1</sup> han comprometido a los países en la adopción de medidas que conduzcan al control de estas infecciones así como a disminuir la mortalidad infantil. No obstante, a pesar del progreso en los cuidados intensivos, la disponibilidad de antimicrobianos eficaces y de la introducción de vacunas contra neumococo, la mortalidad por neumonía y las enfermedades invasivas ocurren entre 6 y 40%. Es uno de los principales retos a vencer en el mundo, ya que éstas son consideradas enfermedades prevenibles por vacunación.<sup>2</sup>

## OBJETIVO

Con el objetivo de realizar un análisis sobre los principales tópicos de interés activo sobre *Streptococcus pneumoniae* y los retos de la vacunación contra este patógeno en México, se decidió organizar para los próximos años una reunión virtual con un panel de expertos miembros de la AMIP para discutir los principales puntos que serían presentados en la reunión «Perlas de la Infectología Pediátrica 2020» de la AMIP, reunión que pretende además elaborar un documento que sea publicado en la *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica* en el año 2021, lo que además permitirá establecer la agenda para la actualización del consenso del tema sobre los avances revisados.

Los tres temas propuestos por el grupo de expertos invitados que fueron tratados son:

- 1. Uso y experiencia mundial de PCVs y su aplicación en México.** Esta revisión permitirá encontrar y mostrar las diferencias y beneficios de las diversas vacunas y esquemas que se emplean a nivel internacional y su repercusión en México, donde se ha utilizado PCV7 y PCV13.
- 2. Pandemia de COVID-19 y su impacto en la vacunación en México.** Se planteó la necesidad de implementar esquemas y estrategias de *catch up* para la vacunación con PCV13, e impulsar desde la posición de la asociación como una estrategia de vital importancia para conservar y mejorar las coberturas vacunales que han sido afectadas durante la pandemia, para proteger a las niñas y niños mexicanos contra la enfermedad neumocócica.
- 3. Inmunización con PCV13 en situaciones especiales.** Este panel insiste en la impor-

tancia que tiene revisar las recomendaciones sobre vacunación de los pacientes pediátricos y adolescentes con factores de riesgo como asma, diabetes, pacientes con inmunocompromiso como la infección por el VIH, o que estén sometidos a tratamiento con inmunomoduladores o con corticosteroides así como los pacientes con problemas oncológicos y leucemias, ya que estos grupos forman parte de una asignatura pendiente en nuestro medio y que demandan una revisión minuciosa en México para poder establecer las más óptimas recomendaciones para su inmunoprevención.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se asignó a especialistas en pediatría e infectología de este grupo (AMIP) con el fin de que planteen los aspectos más importantes a discutir de los puntos seleccionados en la reunión virtual «Perlas de la Infectología Pediátrica 2020».

En una mesa de diálogo en la modalidad digital virtual, el total del grupo opinó sobre los aspectos más relevantes a revisar así como los principales elementos que deberán ser incluidos en la agenda de trabajo para un próximo *up date* del Consenso de Enfermedad Neumocócica de la AMIP 2018<sup>3</sup> sobre estos temas seleccionados, y donde se invitará a especialistas de otras sociedades e instituciones para darle la estructura en la modalidad de un consenso académico.

Las recomendaciones del panel de expertos son las siguientes:

1. Es necesario realizar un *up date* al Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) sobre el impacto de la vacunación neumocócica en la disminución de la carga de enfermedad por *Streptococcus pneumoniae* en México, del año 2018 al 2021, que puntualice los tópicos y retos que hayan mostrado evolución o avances en los últimos años, donde se propone incluir: cambios en la epidemiología, participación de serotipos no vacunales en la carga de la enfermedad a nivel mundial, Latinoamérica y principalmente en México así como los serotipos causales de brotes (*outbreak serotypes*).
2. Analizar el impacto que tendrá la caída de las coberturas de vacunación a nivel nacional en la salud del niño mexicano, derivado de la pandemia

del COVID-19, haciendo hincapié en la importancia que tendrán los diferentes esquemas de *catch up* de acuerdo con la edad y dosis aplicadas o faltantes en los próximos años postpandemia del COVID-19, y los riesgos que esta amenaza biológica dejará asociados con esta disminución en las coberturas de vacunación, que podrá ser la causante de nuevos brotes de enfermedades previamente controladas, como está sucediendo ya en algunos países del mundo.<sup>4-6</sup>

3. Revisar y proponer esquemas idóneos de vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* en pacientes con inmunocompromiso, o inmunodeficiencias así como en situaciones especiales, resaltando algunas comorbilidades rara vez contempladas para su evaluación, pero que son consideradas como de riesgo incrementado para la salud pública de nuestro país, sugiriendo se tome en cuenta la obesidad infantil y el asma, los casos de inmunocompromisos primarios y adquiridos, enfermedades oncológicas, entre otras, y la utilidad que podría tener en ellos el uso de la cuarta dosis de vacunación de PCV13.<sup>7</sup>
4. Se propone elaborar un documento de opinión de este grupo sobre uno o varios de los temas revisados en esta reunión y que pueda ser la base para el desarrollo del *up date* del consenso 2018, mismo que se pretende publicar en la *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica* en alguno de sus números del año 2021.
5. Se recomienda que a partir de estos resultados se organice una reunión para la revisión, análisis y presentación de evidencias que permitan conformar una cartilla idónea para los niños de 13-19 años por parte de la AMIP tanto para pacientes inmunocompetentes como en situaciones especiales, que sería el complemento a la publicación previa de las recomendaciones de vacunación en el grupo de 0-12 años,<sup>8</sup> y que deberá ser actualizada, anexando los esquemas de *catch up* recomendados por los expertos, y publicada en la revista de la asociación.

6. Se deberá impulsar la participación de la asociación en la búsqueda de estrategias nacionales que nos permitan disminuir las brechas de no cobertura que se están generando por la falta de vacunas, la dificultad para su aplicación y el confinamiento extremo que ocasionó la pandemia del COVID-19, además del terreno que han ganado los grupos antivacunas en México.

## REFERENCIAS

1. OMS. Objetivos de desarrollo del milenio. Disponible en: [https://www.who.int/topics/millennium\\_development\\_goals/about/es/](https://www.who.int/topics/millennium_development_goals/about/es/)
2. OMS. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019 Weekly epidemiological record No 8, 2019, 94, 85-104. Available in: <http://www.who.int/we>
3. Ortiz-Ibarra FJ, Luévanos-Velázquez A, González SN, Reyna-Figueroa J, Chacón CE, Echaniz AG et al. Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) sobre el impacto de la vacunación en la disminución de la carga de enfermedad neumocócica en México, 2018. Rev Latin Infect Pediatr. 2018; 31: 62-75.
4. OPS. Alerta difteria. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/5-11-2020-alerta-difteria>
5. Solórzano-Santos F, Garduño-Espinoza J, Muñoz-Hernández O. Measles outbreak during the COVID-19 pandemic in Mexico. Bol Med Hosp Infant Mex. 2020; 77 (5): 282-286. doi: 10.24875/BMHIM.20000173.
6. WHO. Statement of the twenty-fifth polio IHR Emergency Committee. Available in: <https://www.who.int/news/item/23-06-2020-statement-of-the-25th-polio-ihf-emergency-committee>
7. Ortiz IFJ, Xochihua DL, González SN. Perlas en Infectología Pediátrica. *Streptococcus pneumoniae*. Ciudad de México: Editorial Graphimed; 2019.
8. Luévanos VA, Mascareñas SA, González SN, Ortiz IFJ, Romero FR, Vázquez NJA et al. Esquema de vacunación recomendado para niños de cero a 12 años en México (2018-2019) Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, AC. Rev Latin Infect Pediatr. 2018; 31 (3): 93-96.

Correspondencia:

Luis Xochihua Díaz

E-mail: xochiludi@hotmail.com



## Virus Bourbon (VBRB): otro virus transmitido por garrapatas

### Bourbon virus (BTBV): another tick-borne virus

Iván Renato Zúñiga Carrasco,\* Janett Caro Lozano‡

\* Jefe del Departamento de Epidemiología de la Unidad de Medicina Familiar No. 223, IMSS. Lerma, México.

‡ Jefa del Departamento de Epidemiología del Hospital General de Zona y Medicina Familiar No. 1, IMSS. Chetumal, Quintana Roo.

#### RESUMEN

El virus Bourbon pertenece al género *Thogotovirus* (THOV) de la familia *Orthomyxoviridae*, el nombre del virus se propuso en 2014 posterior a un brote que causó la muerte de un paciente en el condado Bourbon del estado de Kansas, EUA. Se transmiten por una variedad de especies de garrapatas de cuerpo duro, así como las de cuerpo blando. De los animales que pueden servir de reservorio se encuentran: gato doméstico, perro doméstico, conejo serrano, ardilla, caballo, mapache, zarigüeya y el venado de cola blanca.

**Palabras clave:** Virus Bourbon, garrapatas, *Orthomyxoviridae*.

#### ABSTRACT

*Bourbon virus belongs to the genus Thogotovirus (THOV) of the Orthomyxoviridae family, the name of the virus was proposed in 2014 after an outbreak that caused the death of a patient in Bourbon County, in the State of Kansas, USA. They are transmitted by a variety of hard-bodied as well as soft-bodied species of ticks. Animals that can serve as reservoirs include: domestic cat, domestic dog, mountain rabbit, squirrel, horse, raccoon, opossum and white-tailed deer.*

**Keywords:** Bourbon virus, tick, Orthomyxoviridae.

#### INTRODUCCIÓN

El virus Bourbon pertenece al género *Thogotovirus* (THOV) de la familia *Orthomyxoviridae*, un virus ARN, tiene semejanzas con el virus Araguari, virus Dhori, virus Jos y virus Upolu y Batken, que se ha aislado de las especies de garrapatas *Hyalomma*. El nombre del virus Bourbon se propuso en 2014 posterior a un brote que causó la muerte de un paciente en el condado Bourbon del estado de Kansas, Estados Unidos de América (EUA); fue descubierto por Kosoy y colaboradores en el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés). Se utilizó secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) para identificar este nuevo virus. Además de esta tecnología, también se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

de transcripción inversa en tiempo real (RT) para confirmar la presencia en la muestra de sangre del paciente. El diámetro del virus Bourbon oscila entre 100 y 130 nanómetros.<sup>1,2</sup>

#### EPIDEMIOLOGÍA

Se cree que los virus antes mencionados del género *Thogoto*, excepto el virus de Araguari, se han aislado sólo en vertebrados y se transmiten por una variedad de especies de garrapatas de cuerpo duro, así como las de cuerpo blando. De estos virus transmitidos por garrapatas sólo el virus Dhori y el VBRB se han asociado con enfermedades humanas, se sabe que el VBRB y el virus Aransas Bay sólo se presentan en América del Norte. El virus Aransas Bay se ha aislado de la garrapata suave *Ornithodoros capensis*, un parásito de las aves marinas.<sup>3</sup>



Financiamiento: Ninguno.  
Conflicto de intereses: Ninguno.

**Citar como:** Zúñiga CIR, Caro LJ. Virus Bourbon (VBRB): otro virus transmitido por garrapatas. Rev Latin Infect Pediatr. 2021; 34 (1): 20-21. <https://dx.doi.org/10.35366/99823>



## MANTENIMIENTO ENZOÓTICO

No está claro qué especies de garrapatas son, pero su mordida puede transmitir dichos virus al ser humano. El THOV se ha aislado en los siguientes géneros de garrapatas: *Hyalomma*, *Boophilus*, *Amblyomma* y *Rhipicephalus*.<sup>1</sup>

De los animales salvajes y domésticos que pueden servir de reservorio para el VBRB se encuentran: gato doméstico, perro doméstico, conejo serrano, ardilla, caballo, mapache, zarigüeya y el venado de cola blanca.<sup>4</sup>

## CLÍNICA

Los síntomas iniciales son náuseas, debilidad y diarrea. El día dos, después del inicio de los síntomas, hay presencia de fiebre, anorexia, escalofríos, náuseas, diarrea, cefalea, mialgia y artralgia. Al examen físico puede apreciarse una erupción maculopapular difusa en la región del tronco, abdomen y espalda; petequias en paladar blando y extremidades inferiores; a la auscultación pueden presentarse campos pulmonares con crepitantes bibasales.<sup>3,5,6</sup>

## LABORATORIO

Leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, hiponatremia, hipocalemia y niveles elevados de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa.<sup>3,5,6</sup>

## IMAGENOLOGÍA

En tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis con contraste puede hallarse: derrame pleural,

atelectasia bibasal, así como múltiples ganglios linfáticos abdominales prominentes.

En teletórax puede haber presencia de congestión venosa pulmonar y edema intersticial, sugestivos de insuficiencia cardiaca progresiva o sobrecarga de líquidos. En ecocardiograma puede haber presencia de hipocinesia global.<sup>6</sup>

## TRATAMIENTO

En la actualidad, no hay medicamentos o terapias específicas para la enfermedad del virus Bourbon, sólo se recomienda la terapia de mantenimiento.<sup>6</sup>

## REFERENCIAS

1. Shamim A, Sohail M. Tick-borne "Bourbon" virus: current situation and future implications. *J Entomol Zool*. 2016; 4 (3): 362-364.
2. Devi K. Bourbon virus: a newly described emerging infectious agent. *Indian J Microbiol Res*. 2015; 2 (1): 1-6.
3. Savage H, Burkhalter K, Godsey M, Panella N, Ashley D et al. Bourbon virus in field-collected ticks, Missouri, USA. *Emerg Infect Dis*. 2017; 23 (2): 2017-2022.
4. Jackson K, Gidlewski T, Root J, Bosco A, Lash R et al. Bourbon virus in wild and domestic animals, Missouri, USA, 2012-2013. *Emerg Infect Dis*. 2019; 25 (9): 1752-1753.
5. Heartland and Bourbon virus testing guidance heartland virus and Bourbon virus. What do I need to know? July 11, 2018. Page 1 of 2.
6. Kosoy OI, Lambert AJ, Hawkinson DJ, Pastula DM, Goldsmith CS, Hunt DC et al. Novel thogotovirus associated with febrile illness and death, United States, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21 (5): 760-764.

*Correspondencia:*

**Dr. Iván Renato Zúñiga Carrasco**

E-mail: ivan.zuniga@imss.gob.mx

# Caracterización epidemiológica de las infecciones de vías urinarias asociadas al cuidado de la salud en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

## Epidemiological characterization of healthcare-associated urinary tract infections in the Neonatal Intensive Care Unit

Adriana Nieto Sanjuanero,\* Ma. de Jesús Sotelo Gallegos,\* Abiel Homero Mascareñas de los Santos,†  
José Iván Castillo Bejarano,‡ Lorena Salazar Cavazos,§ Carlos De la Cruz De la Cruz,\*  
Mónica Janeth Olivares Ramírez\*

\* Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Departamento de Pediatría, Servicio de Neonatología.

† Departamento de Pediatría, Servicio de Infectología.

§ Departamento de Patología Clínica, Servicio de Bacteriología.

Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León, México.

### RESUMEN

**Introducción:** En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), el riesgo de infección está relacionado con la duración de la hospitalización y la inmadurez del sistema inmunológico de los recién nacidos. Dentro de las infecciones asociadas con los cuidados de la salud, las infecciones de vías urinarias son las más frecuentes. **Objetivo:** Determinar el rendimiento diagnóstico del examen general de orina (EGO) frente al urocultivo en IVU de recién nacidos hospitalizados en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). **Material y métodos:** Estudio observacional y retrospectivo. Se incluyeron neonatos con sospecha clínica de IVU ingresados en una UCIN de enero de 2018 a junio de 2019. Se incluyeron neonatos menores a 30 días de vida. Se documentaron características clínicas, parámetros bioquímicos del EGO y se compararon con el perfil bacteriológico del urocultivo. Para evaluar el rendimiento se realizó un análisis estadístico por medio de tablas tetracóricas, se consideró una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. **Resultados:** Se incluyeron 172 pacientes con sospecha de IVU, 32 (18.6%) con urocultivo positivo. La edad gestacional del grupo con urocultivo positivo fue  $33 \pm 4.5$  semanas de gestación vs  $34.6 \pm 3.6$  del grupo con urocultivos negativos ( $p = 0.034$ ). El microorganismo más frecuente fue *Klebsiella pneumoniae* (31.5%), seguido de *Escherichia coli* (26.5%). La falla de medro fue la manifestación clínica más común. La sensibilidad fue  $< 50\%$  en todos los parámetros del examen general de orina. Encontramos especificidad de 95.7% para nitritos

### ABSTRACT

**Introduction:** In the Neonatal Intensive Care Unit (NICU), the risk of infection is related to the length of hospitalization and the immaturity of the immune system of newborns. Among healthcare-associated infections, urinary tract infections are the most frequent. **Objective:** To determine the diagnostic performance of the urine general examination (UGE) versus urine culture in UTI in newborns hospitalized in a neonatal intensive care unit (NICU). **Material and methods:** Observational and retrospective study. We included laboratory reports of consecutive newborns with clinical suspicion of UTI admitted in a NICU from January 2018 to June 2019. We recollected clinical urine tests and cultures parameters from the same sample and assessed the diagnostic yield of some of the urinalysis parameters associated to the presence of infection. We also reported some clinical manifestations presented by patients. **Results:** We included 172 patients with suspicion of UTI, 32 (18.6%) presented a positive urine culture. The gestational age of the positive urine culture group was lower,  $33 \pm 4.5$  weeks of gestation (WG) vs  $34.6 \pm 3.6$  WG in the negative urine culture patients ( $p = 0.034$ ). The most common isolated bacteria were *Klebsiella pneumoniae* (31.5%), followed by *Escherichia coli* (26.5%). Failure to thrive was the most frequent clinical manifestation ( $p = 0.006$ ). We did not find a sensibility higher than 50% in any individual or combined urinalysis parameter for positive urine cultures. We found a specificity of 95.7% for nitrites and 98.6% for yeast.



Financiamiento: Ninguno.  
Conflicto de intereses: Ninguno.

**Citar como:** Nieto SA, Sotelo GMJ, Mascareñas SAH, Castillo BJI, Salazar CL, De la Cruz CC et al. Caracterización epidemiológica de las infecciones de vías urinarias asociadas al cuidado de la salud en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Rev Latin Infect Pediatr. 2021; 34 (1): 22-26. <https://dx.doi.org/10.35366/99824>



y cultivo positivo y en infecciones fúngicas una especificidad de 98.6% en levaduras y urocultivo positivo. **Conclusiones:** No encontramos un buen rendimiento diagnóstico en los parámetros del urianálisis aislados o en combinación con el urocultivo positivo para la identificación de infecciones urinarias asociadas con los cuidados de la salud en recién nacidos internados en la UCIN. Debemos considerar la falla de medro como manifestación clínica de infección urinaria más frecuente en esta población.

**Palabras clave:** Infección vías urinarias neonatal, perfil bacteriológico, infecciones urinarias nosocomiales.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones de vías urinarias (IVU) son entidades frecuentes en población pediátrica. La prevalencia de IVU se reporta en alrededor de 0.1 a 1%, y aumenta hasta 25% en recién nacidos prematuros.<sup>1,2</sup> La infección por vía hematógena es común en neonatos, la mayoría comienza en hígado, y posteriormente se disemina a vía urinaria, hasta producir una bacteriemia.<sup>3</sup>

Algunos factores de riesgo relacionados con el desarrollo de IVU asociada con los cuidados de la salud en recién nacidos son: género masculino, bajo peso al nacer, la ausencia de circuncisión, uso de antibióticos de amplio espectro, malformaciones renales, ventilación mecánica, uso prolongado de sondas y catéteres y prematuros menores de 36 semanas de gestación.<sup>1,4,5</sup> En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), el riesgo de infección se relaciona con la estancia hospitalaria y la inmadurez del sistema inmunológico de los recién nacidos.<sup>6,7</sup>

Algunos patógenos frecuentemente son bacilos Gram negativos, como *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, y *Enterobacter spp.*, además de agentes como *Candida spp.*<sup>2,8,9</sup>

La presentación clínica en el neonato es inespecífica, pero se pueden encontrar datos de intolerancia a la vía oral, falla de medro, letargo, vómito, diarrea, irritabilidad, fiebre o hipotermia, hipoglucemia, distensión abdominal, bradicardia e ictericia prolongada.<sup>6,10</sup>

La presencia de una IVU puede ser un dato de alarma de anomalías funcionales o anatómicas del riñón y/o tracto urinario.<sup>3</sup>

El estándar de oro para la confirmación de IVU es el urocultivo, considerado positivo cuando se reporta un umbral igual o mayor a 50,000 UFC/mL de un solo organismo, o un cultivo tomado por cateterización estéril con un resultado igual o mayor a 10,000 UFC/mL con un solo organismo, acompañado de piuria.<sup>11</sup> Definiendo piuria al recuento igual

**Conclusions:** We did not find a good diagnostic yield within individual or combined urianalysis parameters for positive urine cultures in the identification of urinary infections associated to health care in NICU newborn patients. We must consider failure to thrive as the most common clinical manifestation for urinary infections in this age group.

**Keywords:** Neonatal urinary tract infection, bacteriological profile, nosocomial urinary infections.

o más a 5 leucocitos/campo en el examen general de orina (EGO).<sup>12</sup>

El objetivo del estudio es determinar el rendimiento diagnóstico del EGO frente al urocultivo en recién nacidos con sospecha de IVU hospitalizados en una UCIN, así como describir manifestaciones clínicas en este grupo de pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional y retrospectivo. Se incluyeron reportes de laboratorio de neonatos con sospecha clínica de IVU internados en la UCIN del Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González» de enero de 2018 a junio de 2019. Se definió a un neonato como un paciente menor a 30 días de vida. Se recolectaron características clínicas, parámetros bioquímicos del EGO y se compararon con el perfil bacteriológico del urocultivo.

Se consideraron con sospecha de IVU casos con datos clínicos o de laboratorio de infección. Se definió como IVU ante un urocultivo positivo tomado por cateterismo estéril. Se excluyeron recién nacidos con reingreso a la UCIN después de 10 días de su alta y que no contaran con alguno de los estudios de laboratorio. Este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Institucional con clave de registro PE19-00024.

Consideramos positivos los parámetros del examen general de orina: leucocitos con recuento igual o mayor a 5 leucocitos/campo, esterasa leucocitaria presente, nitritos presentes, bacterias presentes, levaduras presentes.

Se reportaron las variables cuantitativas en términos de medidas de tendencia central y de dispersión, y las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes. Se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo por medio de tablas tetracóricas. Se consideró una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. Los datos



fueron analizados por medio del paquete IBM SPSS versión 25 (Armonk, NY: IBM Corp.).

## RESULTADOS

Se incluyeron 172 pacientes con sospecha de IVU. El diagnóstico de IVU se confirmó en 32 (18.6%) por medio del reporte de urocultivo positivo, 19 (59.4%) mujeres. La edad media gestacional fue menor en pacientes con urocultivo positivo ( $33 \pm 4.5$  vs  $34.6 \pm 3.6$  semanas,  $p = 0.034$ ). No encontramos diferencia en el género ( $p = 0.706$ ) ni el peso medio al nacer de los recién nacidos ( $2,099 \pm 953$  g en pacientes con urocultivo positivo vs  $2247 \pm 798$  g en los pacientes con urocultivo negativo,  $p = 0.362$ ).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: fiebre (45.3%), falla de medro (27.3%), apnea (16.9%) e ictericia (10.4%). La falla de medro se asoció con mayor frecuencia en recién nacidos con urocultivo positivo ( $p = 0.006$ ) (Tabla 1).

La incidencia de sepsis fue similar en ambos grupos, en pacientes con urocultivo positivo (31.2%) y con urocultivo negativo (17.8%) ( $p = 0.09$ ), igual que la incidencia de meningitis (6.2% y 2.1%, respectivamente;  $p = 0.233$ ). Se presentó una defunción en cada grupo de pacientes ( $p = 0.338$ ).

De los 32 pacientes con urocultivos positivos se obtuvieron 38 aislamientos: *Klebsiella pneumoniae* (31.5%), *Escherichia coli* (26.5%), de los cuales 40% de estos fueron *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *Enterococcus faecium* (10.5%), *Candida no albicans* (8%), *Enterococcus faecalis* (5.2%), *Staphylococcus coagulasa* negativa (5.2%), *Pseudomonas aeruginosa* (5.2%), *Enterobacter cloacae* (2.6%), *Stenotrophomonas maltophilia* (2.6%), *Acinetobacter baumannii* (2.6%).

Evaluamos el rendimiento diagnóstico de diferentes parámetros evaluados por el examen general

de orina contra el resultado del urocultivo (Tabla 2). De los parámetros, la esterasa leucocitaria fue el parámetro que se asoció con mayor sensibilidad (47.8%), y la combinación de leucocitos + esterasa leucocitaria con una sensibilidad en un 31.6%. Los que presentaron una mayor especificidad fueron la presencia de levaduras (98.6%) y de nitritos (95.7%), y éstos dos últimos en combinación con leucocitos en orina tienen una especificidad de 99.3% y 98.6%, respectivamente.

En los urocultivos positivos la esterasa leucocitaria se encontró una media de 70 (70-125) leucocitos/ $\mu$ L y en los urocultivos negativos una media de 70 (15-125) leucocitos/ $\mu$ L ( $p = 0.138$ ).

Las anomalías estructurales urinarias fueron más frecuentes en pacientes con urocultivos positivos (25 vs 8.5%,  $p = 0.009$ ). Los hallazgos de malformaciones en estos pacientes fueron: hidronefrosis grado III bilateral con ureterocele izquierdo e hidrocele moderado, hidronefrosis grado I bilateral con valvas uretrales posteriores, ectasia pielocalicial, dilatación pielocalicial, hipoplasia renal bilateral y quiste simple en corteza renal derecha.

## DISCUSIÓN

La incidencia de IVU asociada con cuidados de la salud en la UCIN en nuestro periodo de estudio fue de 9.7%. La prevalencia reportada por Sastre y colaboradores<sup>1</sup> en un estudio de 301 neonatos ingresados a la UCIN fue del 1.1%, y la reportada por Bauer y su equipo<sup>2</sup> en 81 recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer fue de 8.1%.

Aunque en ambos grupos el predominio fueron pacientes prematuros, fue menor la edad gestacional en el grupo con urocultivos positivos (33 SDG), lo cual es considerado uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de IVU, en línea con lo reportado en la literatura, lo cual determina una mayor frecuencia de IVU neonatal en menores de 36

Tabla 1: Manifestaciones clínicas de pacientes con sospecha de infección urinaria y la relación con el resultado del urocultivo.

	Global (n = 172) n (%)	Urocultivo positivo (n = 32) n (%)	Urocultivo negativo (n = 140) n (%)	p
Fiebre	78 (45.3)	11 (34.4)	67 (47.9)	0.167
Falla de medro	47 (27.3)	15 (46.9)	32 (22.9)	0.006
Apnea	29 (16.9)	2 (6.3)	27 (19.3)	0.076
Ictericia	18 (10.4)	4 (12.5)	14 (10.0)	0.749

**Tabla 2: Sensibilidad y especificidad de parámetros del urianálisis combinaciones en relación con el urocultivo positivo.**

Criterio	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Leucocitos	22.2	81.4
Esterasa leucocitaria	47.8	63.1
Nitritos	3.2	95.7
Bacterias	10.7	80.6
Levaduras	9.7	98.6
Leucocitos + esterase leucocitaria	31.6	86.9
Leucocitos + nitritos	3.2	98.6
Leucocitos + bacterias	9.4	96.4
Leucocitos + levaduras	8.3	99.3

semanas de gestación según lo reporta Sastre JB y su grupo,<sup>1</sup> donde en los neonatos con IVU nosocomial se encontró una media de  $36.1 \pm 4.2$  (25-42) semanas de gestación.

El peso promedio de los pacientes con IVU fue de 2,099 g, no diferente al resto de los pacientes, aunque se ha descrito que, además de estar relacionado directamente con prematuridad, Barton M y colaboradores<sup>13</sup> mencionan que aumenta el riesgo de IVU neonatal un 10% con una relación inversa con el peso al nacer.

Se ha reportado en la literatura un predominio de IVU en el género masculino, por las características anatómicas de los recién nacidos; sin embargo, en nuestros pacientes fue ligeramente predominante el género femenino (59.4%).<sup>14,15</sup> En un estudio mexicano realizado por Peralta y su equipo<sup>8</sup> encontraron un predominio en este género (67.1%) en una cohorte de 70 pacientes.

Las manifestaciones clínicas de IVU en los neonatos son inespecíficas, en esta cohorte de neonatos hospitalizados con sospecha de IVU la fiebre fue un síntoma poco frecuente y en aquellos con IVU confirmada, la falla de medro fue la manifestación clínica reportada, estos hallazgos concuerdan con el estudio realizado por Movahedian y colaboradores, en el cual se reporta la ausencia de fiebre en 34.5% de los casos.<sup>6</sup>

Los pacientes con urocultivo positivo presentaron sepsis en un 31.2%. Mohseny y su grupo<sup>16</sup> encontraron que la tasa de sepsis en pacientes con IVU menores a 32 semanas de gestación fue de 11.3%,

por lo que sugiere realizar análisis de orina de forma rutinaria cuando se sospecha sepsis tardía en recién nacidos prematuros, como presunto factor de riesgo para infección. Downey LC y colaboradores<sup>17</sup> de 1,162 neonatos con urocultivo positivo observaron concordancia en el 13% de los cultivos de sangre y el 3% de los cultivos de líquido ceforraquídeo (LCR).

En este estudio, los gérmenes que predominaron en los urocultivos positivos fueron la *K. pneumoniae* con un 31.5%, seguido de *E. coli* con un 26.5%. Peralta RI y colaboradores<sup>8</sup> reportaron con mayor frecuencia *K. pneumoniae* (44.3%), y *E. coli* (25.7%). Bauer y su equipo<sup>2</sup> de 68 episodios de infección del tracto urinario en recién nacidos prematuros con muy bajo peso, el microorganismo más aislado fue *K. pneumoniae* (47%), *Enterobacter spp.* (23%), *E. coli* (13%) y *C. albicans* (7.3%). Vachharajani y su grupo de investigadores<sup>9</sup> encontraron en neonatos prematuros hospitalizados con IVU *E. coli* (19%), *K. pneumoniae* (19%) seguido de *Enterococcus* (17%).

Dentro de los urocultivos positivos para *E. coli*, el 40% fueron BLEE; un gran número de bacterias Gram negativas que causan infecciones urinarias nosocomiales producen BLEE y la mayoría son resistentes a múltiples fármacos.<sup>18</sup>

En la evaluación del rendimiento diagnóstico de los distintos parámetros del urianálisis y sus configuraciones, con el urocultivo, no encontramos una sensibilidad mayor al 50%. Sin embargo, encontramos que algunos parámetros son altamente específicos, del 95.7% en la presencia de nitritos y 98.6% para presencia de levaduras. La especificidad de esterase leucocitaria fue de 63.1%, leucocitos 81.4% y bacterias de 80.6%.

La tasa de malformaciones urinarias fue mayor en pacientes con urocultivo positivo (25 vs 8.5%), siendo un factor de riesgo de IVU. Como lo reportan Paschke y colaboradores y Lai y su equipo,<sup>3,19</sup> la presencia de hidronefrosis leve en la mayor parte de los casos y en aproximadamente 5% de los pacientes se presenta hidronefrosis severa, riñón en herradura, agenesia renal unilateral, megauréter congénito.

## CONCLUSIONES

En conclusión, en nuestro grupo de pacientes no encontramos un buen rendimiento diagnóstico para tamizaje bajo el uso de urianálisis; sin embargo, en pacientes con alta sospecha, algunos datos del laboratorio pudieran asociarse con la presencia de IVU,

y anticipar el abordaje terapéutico antes de recibir el reporte del urocultivo. Los principales patógenos asociados con infecciones en esta población fueron *K. pneumoniae* y *E. coli*.

Demostramos la relación que existe entre factores de riesgo para el desarrollo de IVU nosocomial neonatal como lo es la prematuridad, el peso bajo relacionado con la prematuridad y el género femenino. La falla de medro es una manifestación clínica para considerar infección de vías urinarias nosocomial. Es necesario considerar el urocultivo tomado por cateterismo estéril como el estándar de oro en infecciones urinarias en recién nacidos internados en la unidad neonatal.

### REFERENCIAS

- Sastre JB, Aparicio AR, Cotallo GD, Colomer BF, Hernández MC. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22: 1735-1741.
- Bauer S, Eliakim A, Pomearnz A, Regev R, Litmanovits I, Arnon S et al. Urinary tract infection in very low birth weight preterm infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 426-429.
- Paschke AA, Zaoutis T, Conway PH, Xie D, Keren R. Previous antimicrobial exposure is associated with drug-resistant urinary tract infections in children. *Pediatrics.* 2010; 125 (4): 664-672.
- Falcão MC. Urinary tract infection in full-term newborn infants: risk factor analysis. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 2000; 55 (1): 9-16.
- Mohammed D, El Seifi O. Bacterial nosocomial infections in neonatal intensive care unit, Zagazig University Hospital, Egypt. *Gaz Egypt Paediatr Assoc.* 2014; 62: 72-79.
- Movahedian AH, Mosayebi Z, Moniri R. Urinary tract infections in hospitalized newborns in Beheshti Hospital, Iran: a retrospective study. *J Infect Dis Antimicrob Agents.* 2007; 24 (1): 7-11.
- García F, Nager A. Jaundice as an early sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics.* 2002; 109 (5): 846-851.
- Peralta RI, González CM, Pardo MR. Principales factores de riesgo asociados a infecciones nosocomiales de vías urinarias en un Servicio de Neonatología. *Arch Inv Mat Inf.* 2011; 3 (3): 138-144.
- Vachharajani A, Vricella GJ, Najaf T, Coplen DE. Prevalence of upper urinary tract anomalies in hospitalized premature infants with urinary tract infection. *J Perinatol.* 2015; 35 (5): 362-366.
- Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I, Ellina A, Nikolakopoulou NM, Papanastasiou DA. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 1131-1137.
- Ruangkit C, Satpute A, Vogt BA, Hoyer C, Viswanathan S. Incidence and risk factors of urinary tract infection in very low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 2016; 9 (1): 83-90.
- Subcommittee on Urinary Tract Infection. Reaffirmation of AAP clinical practice guideline: the diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children 2-24 months of age. *Pediatrics.* 2016; 138 (6): e20163026.
- Barton M, Bell Y, Thame M, Nicholson A, Trotman H. Urinary tract infection in neonates with serious bacterial infections admitted to the University Hospital of the West Indies. *West Indian Med J.* 2008; 57 (2): 101-105.
- Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. *Clin Perinatol.* 2015; 42 (1): 17-28.
- Arredondo GJ, Segura CE, Calderón JE, Mancilla RJ, Sánchez HG, Solórzano SF. Consenso mexicano en infecciones de vías urinarias en pediatría. *Acta Pediatr Mex.* 2007; 28 (6): 289-293.
- Mohseny AB, van Velze V, Steggerda SJ, Smits-Wintjens VEHJ, Bekker V, Lopriore E. Late-onset sepsis due to urinary tract infection in very preterm neonates is not uncommon. *Eur J Pediatr.* 2018; 177 (1): 33-38.
- Downey LC, Benjamin DK Jr, Clark RH, Watt KM, Hornik CP, Laughon MM et al. Urinary tract infection concordance with positive blood and cerebrospinal fluid cultures in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2013; 33 (4): 302-306.
- Rasool S, Mohsen E, Dariush S. Antimicrobial susceptibility pattern of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria causing nosocomial urinary tract infections in an Iranian referral teaching hospital. *J Res Pharm Pract.* 2014; 3 (1): 6-11.
- Lai A, Rove K, Amin S, Vricella GJ, Coplen D. Diagnosis and management of urinary tract infections in premature and term infants. *NeoReviews.* 2018; 19 (6): e337-e348.

#### Correspondencia:

**Dr. José Iván Castillo Bejarano**

Av. Gonzalitos Núm. 235,

Mitras Centro, 64460,

Monterrey, Nuevo León, México.

Teléfono: 01 81 8389-1111, ext. 3355

E-mail: jicastillobejarano@gmail.com

## Comparación de los niveles de procalcitonina por microorganismo en niños con sepsis

Comparison of procalcitonin levels by microorganism in children with sepsis

José Iván Castillo-Bejarano,\* Agustín De Colsa-Ranero,† Oscar Tamez-Rivera,§  
Andrés Guillén-Lozoya,\* Napoleón González-Saldaña,§ Alfonso Huante-Anaya,¶  
Daniel Siller-Rodríguez,|| Abiel Homero Mascareñas-de los Santos\*

\* Departamento de Pediatría, División de Infectología, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González». Monterrey, México.

† Laboratorio de Biología Molecular, Instituto Nacional de Pediatría (INP). Ciudad de México, México.

§ Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría (INP). Ciudad de México, México.

¶ Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Pediatría (INP). Ciudad de México, México

|| Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Christus Muguerza Hospital Alta Especialidad. Monterrey, México.

### RESUMEN

**Introducción:** El diagnóstico oportuno en sepsis es crucial para incrementar la tasa de supervivencia. Estudios previos han identificado en la procalcitonina una herramienta con el potencial de predecir la positividad de hemocultivos en pacientes con bacteriemia; sin embargo, los estudios se han realizado en adultos. El objetivo de este estudio fue analizar los niveles de procalcitonina (PCT) por especie en infecciones del torrente sanguíneo (ITS) en niños y evaluar su utilidad en pacientes inmunocomprometidos.

**Material y métodos:** Se revisaron expedientes clínicos de menores de 18 años ingresados de 2011 a 2018. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de sepsis y con PCT en las 72 horas previas a la toma de un hemocultivo. Se usó la prueba de Kruskal-Wallis para comparar las diferencias entre grupos y curvas ROC para evaluar los niveles de corte de PCT. Para el análisis estadístico se utilizó SPSS v. 21. **Resultados:** 120 pacientes fueron incluidos. La edad media fue de 55 meses. Los niveles medios de PCT en inmunocomprometidos fue 26.68 µg/L, en comparación con 8.78 µg/L en el grupo de inmunocompetentes. Los pacientes con bacteriemia por bacilos Gram negativos (BGN) tuvieron la media más alta de PCT ( $18.2 \pm 34.2$ ,  $p < 0.001$ ). La sensibilidad y especificidad fue de 78 y 53% para cocos Gram positivos (CGP), 60.9 y 33.3% para BGN y 75 y 25% para levaduras, respectivamente. El análisis de subgrupos demostró que la PCT tenía una

### ABSTRACT

**Introduction:** Timely diagnosis and accurate identification of the causative microorganism in sepsis is crucial to offer targeted treatment and increase survival rates. Previous studies have aimed to identify biomarkers that could potentially predict blood culture positivity in patients with bacteremia; however, most of the research has been performed in adult populations. This study aimed to analyze procalcitonin (PCT) levels in confirmed bloodstream infections by species in children and assess their utility in immunocompromised patients. **Material and methods:** Medical records of children younger than 18 years admitted from 2011 to 2018 were reviewed. Subjects who met the diagnostic criteria for sepsis with PCT levels collected within 72 hours before obtaining a blood culture were included. Kruskal-Wallis test was used to compare differences among groups. Receiver-operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate PCT cut-offs. SPSS v. 21 was used for statistical analysis. **Results:** A total of 120 patients were included. Mean age was 55 months. Mean PCT levels in immunosuppressed patients was 26.68 µg/L, compared to 8.78 µg/L in the immunocompetent group. Subjects with bacteremia by Gram negative bacilli (GNB) had the highest mean PCT levels ( $18.2 \pm 34.2$ ) ( $p < 0.001$ ). Sensitivity and specificity were 78% and 53% for Gram positive cocci (GPC), 60.9% and 33.3% for GNB, and 75% and 25% for yeasts, respectively.

#### Abreviaturas:

PCT = Procalcitonina.

BGN = Bacilos Gram negativo.

CGP = Cocos Gram positivos.

ITS = Infección del torrente sanguíneo.

CVC = Catéter venoso central.

SRIS = Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

ROC = Característica operativa del receptor

(ROC, por sus siglas en inglés: *receiver-operating characteristic*).

AUC = Área bajo la curva.



www.medigraphic.org.mx

**Citar como:** Castillo-Bejarano JI, De Colsa-Ranero A, Tamez-Rivera O, Guillén-Lozoya A, González-Saldaña N, Huante-Anaya A et al. Comparación de los niveles de procalcitonina por microorganismo en niños con sepsis. Rev Latin Infect Pediatr. 2021; 34 (1): 27-33. <https://dx.doi.org/10.35366/99825>

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno.





sensibilidad de 87.5% y especificidad de 16.7% para predecir bacteriemia por BGN en niños inmunodeficientes. **Conclusiones:** La PCT puede ser considerada como un biomarcador sustituto en niños inmunocomprometidos y como una herramienta útil para diferenciar la etiología por especies.

**Palabras clave:** Procalcitonina, sepsis, sepsis bacteriana.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis es una de las principales causas de mortalidad en el mundo. La identificación oportuna y precisa del agente etiológico es crucial para lograr incrementar la tasa de supervivencia mediante un tratamiento específico. Estudios previos han explorado el uso de biomarcadores que podrían predecir la positividad de los hemocultivos en pacientes con bacteriemia; sin embargo, la mayor parte de la evidencia disponible se ha enfocado en población adulta.<sup>1,2</sup>

La procalcitonina (PCT) es una prohormona de 116 aminoácidos sintetizada y secretada principalmente por las células C tiroideas; sin embargo, cualquier parénquima es capaz de secretarla durante una infección.<sup>3-5</sup> Se pueden observar niveles elevados de PCT en pacientes críticos.<sup>6-10</sup> Se ha reportado que los niveles elevados de PCT predicen la positividad de hemocultivos en adultos con bacteriemia confirmada por hemocultivo, con una sensibilidad de 75% y especificidad de 72%.<sup>9</sup> Asimismo, se ha descrito un valor predictivo negativo elevado (95.4%) para predecir bacteriemia con niveles normales de PCT.<sup>10</sup>

La PCT puede ser utilizada como una herramienta que diferencia entre posibles etiologías bacterianas, particularmente bacilos Gram negativos (BGN) y cocos Gram positivos (CGP).<sup>11</sup> Existe una brecha de conocimiento en la utilidad diagnóstica de los niveles de PCT en niños con infecciones del torrente sanguíneo, especialmente en inmunocomprometidos. El objetivo de este estudio fue analizar los niveles de PCT en niños con sepsis y evaluar su utilidad para diferenciar entre especies bacterianas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) en la Ciudad de México durante el periodo de 2011 al 2018. Se incluyeron sujetos menores de 18 años que cumplieran con criterios diagnósticos de sepsis y que contaran con niveles de PCT tomados dentro de las 72 horas previas a la realización de un hemocultivo.

*Subgroup analysis showed 87.5% sensitivity and 16.7% specificity of PCT for predicting documented GNB bacteremia in immunodeficient children. **Conclusions:** PCT may be considered as a surrogate biomarker in immunocompromised children and a viable tool to differentiate etiology by species.*

**Keywords:** Procalcitonin, sepsis, bacterial sepsis.

Los sujetos con hemocultivos polimicrobianos (2 o más microorganismos) y con aislamiento de bacterias comensales (estafilococos coagulasa-negativos, bacilos Gram positivos y *Micrococcus spp.*) en un hemocultivo periférico fueron excluidos. Se incluyeron hemocultivos con crecimiento de bacterias comensales de pacientes con una infección de torrente sanguíneo asociada con catéter venoso central y en casos de aislamientos del mismo microorganismo en dos o más hemocultivos periféricos.

Las muestras fueron procesadas mediante el sistema automatizado de hemocultivos BD BACTEC™. La identificación bacteriana y las pruebas de susceptibilidad se realizaron mediante BD Phoenix™ 100. Los niveles de PCT se obtuvieron con el sistema Thermo Fisher Scientific™, con un valor de corte de 0.5 µg/L.

La sepsis se definió como la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) con infección documentada mediante hemocultivo según la *Society of Critical Care Medicine*.<sup>4</sup> Los niños que cumplieron con dos o más de los siguientes criterios se diagnosticaron con SRIS: fiebre  $\geq 38$  °C, hipotermia  $< 36$  °C, taquicardia  $> 90$  latidos por minuto, taquipnea  $> 20$  respiraciones por minuto, hipocapnia  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg y leucocitosis/leucopenia ajustada para la edad. Para evitar la sobreestimación de episodios infecciosos, un segundo evento infeccioso en el mismo sujeto se definió como sepsis después de un mínimo de seis días de estabilidad hemodinámica sin antibióticos. Se definió a la población con inmunodeficiencia bajo los siguientes diagnósticos: trasplante de órgano sólido, trasplante de células madre hematopoyéticas, inmunodeficiencia primaria, tumores sólidos, síndrome nefrótico, síndrome de Down, desnutrición severa, inmunodeficiencia hematológica (i.e. leucemia, linfohistiocitosis hemofagocítica) e inmunodeficiencia inducida por drogas.

Las variables cuantitativas se describieron bajo análisis de frecuencias y porcentajes. Para realizar una comparación estadística entre grupos se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Se utilizaron curvas ROC para evaluar los valores de corte de PCT. Se asumió significancia estadística si la hipótesis nula podía rechazarse con un valor de  $p < 0.05$ . El análisis

estadístico fue realizado con el programa SPSS v. 21 (IBM Corp., EUA).

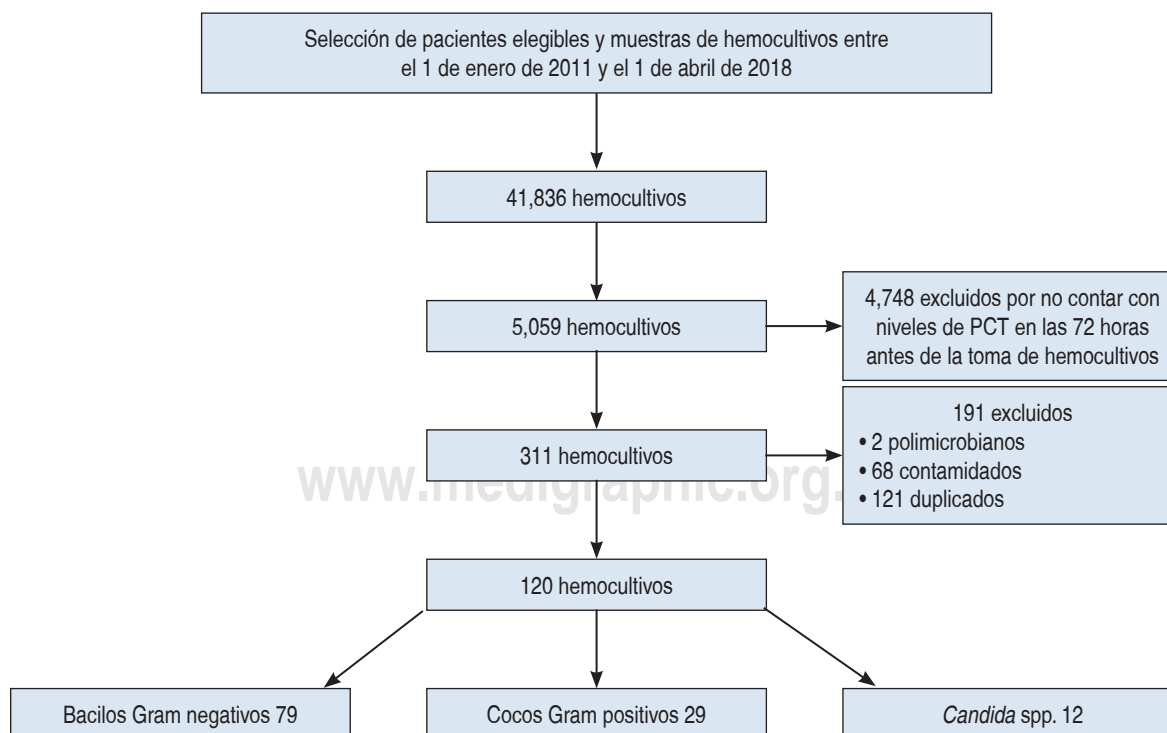
## RESULTADOS

Se realizaron 41,836 hemocultivos de enero de 2011 hasta abril de 2018, 5,059 cultivos (12.09%) fueron positivos. Los niveles de PCT se documentaron en 311 sujetos; se excluyeron 191 casos por aislamiento polimicrobiano ( $n = 2$ ), contaminación ( $n = 68$ ) y duplicación ( $n = 121$ ) de hemocultivos. La muestra total incluyó 120 niños (*Figura 1*). La edad media fue de 55 meses, 54% fueron masculinos y 44.2% presentaban una inmunodeficiencia.

La media de PCT fue 15.3  $\mu\text{g/L}$ . En niños con inmunodeficiencia la media fue de 26.68  $\mu\text{g/L}$ , en comparación con 8.78  $\mu\text{g/L}$  en inmunocompetentes ( $p < 0.05$ ). La distribución de los niveles de PCT se muestra en la *Tabla 1*. Las inmunodeficiencias más frecuentes fueron hematológicas (53.8%) y primarias (9.6%). Los sujetos con inmunodeficiencia hematológica tuvieron la media más alta de PCT (31.4  $\mu\text{g/L}$ ), seguido por niños con trasplante de células hematopoyéticas (16.9  $\mu\text{g/L}$ ); sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo ( $p \geq 0.05$ ).

Los niveles de PCT por microorganismo se muestran en la *Tabla 2*. El grupo de microorganismos aislados más frecuentes fueron BGN (65.8%), seguido de CGP (24.2%) y levaduras (10%). Los sujetos con sepsis por BGN tuvieron la media más alta en el valor de PCT ( $18.2 \pm 34.2 \mu\text{g/L}$ ), en comparación con CGP ( $13.1 \pm 36 \mu\text{g/L}$ ) y levaduras ( $1.9 \pm 1.69 \mu\text{g/L}$ ). Encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la media de valores de PCT entre los grupos de microorganismos ( $p < 0.01$ ). La bacteria con la media más alta de PCT fue el estreptococo  $\beta$ -hemolítico (39.3  $\mu\text{g/L}$ ), seguido por *Klebsiella pneumoniae* (28.4  $\mu\text{g/L}$ ) y *Streptococcus pneumoniae* (25.8  $\mu\text{g/L}$ ).

Las curvas ROC se utilizaron para evaluar la efectividad diagnóstica de la PCT en la predicción de la positividad de un hemocultivo (*Figura 2*). Utilizando un valor de corte de 0.5  $\mu\text{g/L}$ , encontramos una sensibilidad de 58% y especificidad de 35%, con un área bajo la curva (AUC) de 0.63 (95% IC, 0.51-0.76). Se observaron valores superiores en inmunocomprometidos, con sensibilidad de 82% y especificidad de 53% (AUC 0.63, 95% IC, 0.45-0.81). La sensibilidad y especificidad por microorganismo fueron 78 y 53% para CGP, respectivamente (AUC



**Figura 1:** Criterios de inclusión y exclusión.

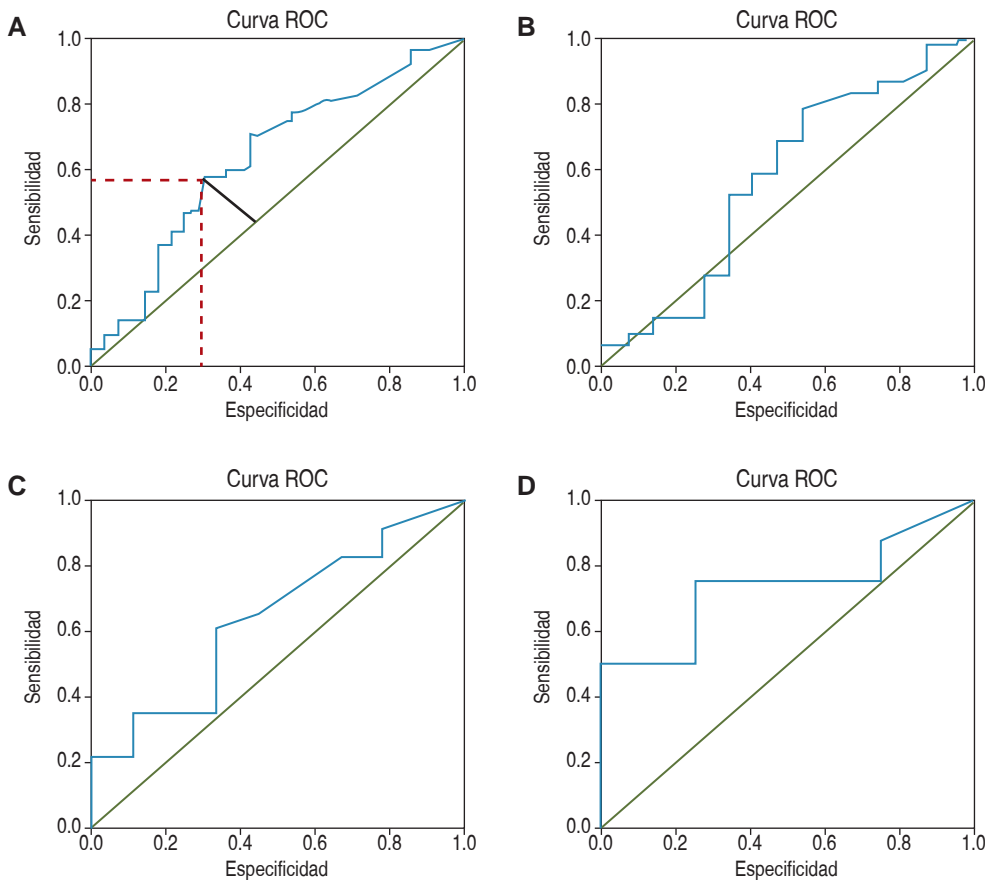


Figura 2:

**A)** Curva ROC de PCT, AUC: 0.63 (95% IC, 0.51 – 0.76). **B)** Curva ROC de PCT para CGP, AUC: 0.58 (95% IC, 0.40 – 0.76). **C)** Curva ROC para BGN, AUC: 0.64 (95% IC, 0.42 – 0.85). **D)** Curva ROC para levaduras, AUC: 0.73 (95% IC, 0.44 – 0.10).

0.581, 95% IC, 0.40-0.76), comparado con 60.9 y 33.3% para BGN (AUC 0.640, 95% IC, 0.42-0.85). Para levaduras, encontramos una sensibilidad de 75% y especificidad de 25% (AUC 0.734, 95% IC, 0.44-1.00).

El análisis de subgrupos demostró una sensibilidad de 87.5% y especificidad de 16.7% para predecir positividad de un hemocultivo mediante PCT en infección por BGN de pacientes inmunocomprometidos (AUC 0.90, 95% IC, 0.74-1.00). En el caso de infección por CGP, se encontró una sensibilidad de 78.8% y especificidad de 22.2% (AUC 0.74, 95% IC, 0.54-0.94).

## DISCUSIÓN

Aunque se ha descrito previamente a la PCT como un biomarcador para sepsis, el conocimiento actual de los niveles de PCT para predecir la positividad de hemocultivos es escaso, especialmente en niños.<sup>12,13</sup> En nuestro estudio se incluyeron 120 pacientes durante un periodo de siete años, que describe a la

PCT como una herramienta efectiva para predecir la positividad de hemocultivos en niños con sepsis, especialmente en inmunocomprometidos con infecciones por BGN.

Según los datos obtenidos mediante este estudio, la media del valor de PCT en las infecciones por BGN fue significativamente más alta en comparación con el valor de las infecciones por CGP y levaduras. Encontramos una sensibilidad de 75% y especificidad de 53% al utilizar la PCT como predictor en infecciones por BGN en niños. Estudios previos en adultos demostraron resultados similares.<sup>14-16</sup> La mediana del valor de PCT en la población adulta con infección por BGN se ha descrito en 26.1, 25.1 y 7.47 ng/mL, comparable con nuestros resultados con un valor de 18.2 µg/L.<sup>17-19</sup> Un reporte previo en población adulta realizado por Shuhua y colaboradores<sup>19</sup> demostró una sensibilidad y especificidad de 63.9 y 93.3% para las infecciones por BGN, al usar un valor de corte de 3.11 ng/mL. Yan y su grupo<sup>1</sup> y Watanabe con su equipo de investigadores<sup>20</sup> describieron una sensibilidad similar en infecciones por BGN, con una

sensibilidad de 72.5 y 74.5%, respectivamente. Un análisis de subgrupos de nuestro estudio demuestra una sensibilidad de 87.5% utilizando la PCT para predecir positividad de hemocultivos en infección por BGN en niños inmunocomprometidos (AUC 0.90, 95% IC, 0.748-1.00), hallazgo que no se ha descrito previamente en niños.

El rol de la PCT como predictor de CGP en hemocultivos, principalmente en infecciones causadas por *Staphylococcus sp.*, fue evaluado por Shomali y colaboradores,<sup>21</sup> el cual describe valores más altos en la media de PCT en infecciones por *S. aureus* en comparación con estafilococos coagulasa-negativos (0.85 µg/L vs 0.26 µg/L). En nuestro estudio, al comparar los niveles de PCT entre *S. aureus* y estafilococos coagulasa-negativos, encontramos niveles más elevados de PCT en infecciones por estafilococos coagulasa-negativos (17.3 vs 0.8 ng/mL), un resultado diferente al reportado por Shomali. Esta diferencia puede ser atribuida a la frecuencia mayor de aislamientos de estafilococos coagulasa-negativos en nuestro hospital; sin embargo, se requieren estudios con un tamaño de muestra mayor para analizar estos datos.

Los estudios que analizan los niveles de PCT como biomarcador para infecciones fúngicas invasivas por *Candida spp.* son escasos y muestran datos contradictorios.<sup>22-25</sup> Shuhua y colaboradores,<sup>20</sup> Miglietta y su grupo,<sup>26</sup> Oussalah con su equipo<sup>27</sup> y Leli y colaboradores<sup>28</sup> reportan una mediana de PCT en infecciones por *Candida spp.* de 0.6, 0.5 y 1 ng/mL

**Tabla 1: Niveles de procalcitonina por tipo de inmunodeficiencia.**

Tipo de ID*	n (%)	Media de nivel de PCT (µg/L)
TOS	2 (3.8)	2.4
IDP	5 (9.6)	3.8
Hematología	28 (53.8)	31.4
TCMH	2 (3.8)	23.8
Tumor sólido	5 (9.6)	9.3
Síndrome nefrótico	3 (5.8)	16.9
Síndrome de Down	3 (5.8)	1.14
Desnutrición severa	3 (5.8)	1.9
Drogas	1 (1.9)	180

p = 0.15.

\* Análisis Kruskal-Wallis

ID = inmunodeficiencia; IDP = inmunodeficiencia primaria; TOS = trasplante de órgano sólido; TCMH = trasplante de células madre hematopoyéticas.

**Tabla 2. Niveles procalcitonina de acuerdo con el patógeno aislado**

Patógeno	n (%)	Media de PCT (µg/L)	Rango
<b>Bacterias Gram negativas</b>	<b>79</b>	<b>18.2</b>	<b>0.3 - 243.4</b>
<i>Acinetobacter spp</i>	3 (2.5)	3.4	0.99 - 8.16
<i>Burkholderia cepacia</i>	2 (1.7)	0.1	0.09 - 0.21
<i>Enterobacter cloacae</i>	7 (5.8)	14.2	0.18 - 45.8
<i>E. coli</i>	18 (15)	16.9	0.26 - 93.6
<i>Klebsiella spp</i>	25 (20.8)	28.4	0.46 - 243.4
<i>Salmonella spp</i>	3 (2.5)	13.7	0.43 - 34.9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6 (5)	7.9	0.03 - 40
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15 (12.5)	15.1	0.33 - 76.6
<b>Bacterias Gram positivas</b>	<b>29</b>	<b>13.1</b>	<b>0.03 - 180</b>
<i>Enterococcus spp</i>	3 (2.5)	1	0.4 - 2.2
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (6.7)	0.8	0.7 - 3
Estafilococos coagulasa-negativos	11 (9.2)	17.3	0.1 - 180
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	2 (1.7)	5.1	0.03 - 101
Estreptococo β-hemolítico	3 (2.5)	39.3	7.3 - 65
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (1.7)	25.8	1.2 - 50.4
<b>Hongos</b>	<b>12</b>	<b>1.9</b>	<b>0.2 - 5.5</b>
<i>Candida spp</i>	12 (10)	1.9	0.2 - 5.5

PCT = procalcitonina.

respectivamente. En otro estudio por Thomas-Ruddel y colaboradores<sup>18</sup> se describe una mediana más elevada, en 4.7 ng/mL. De manera consistente con estudios previos en poblaciones adultas, reportamos niveles menores de PCT en infecciones fúngicas por *Candida sp.* en comparación con infecciones bacterianas. En un estudio previo por Cortegiani y su grupo,<sup>25</sup> usando los niveles de PCT para predecir infecciones por *Candida sp.*, describieron una sensibilidad de 86.8%. Estos resultados fueron similares a los nuestros (sensibilidad de 75%). Aunque la identificación de especies de *Candida* no fue realizada en nuestro estudio, otros autores no han encontrado diferencia entre los niveles de PCT de acuerdo con las diferentes especies.

El conocimiento actual del rol de la PCT en niños inmunocomprometidos es escaso.<sup>29-34</sup> Existen estudios



previos en niños con cáncer que mostraron que la PCT es un marcador efectivo para sepsis durante un episodio de fiebre y neutropenia; sin embargo, ninguno de ellos evaluó el rol de la PCT para predecir la positividad de un hemocultivo.<sup>30,34</sup> Nuestro estudio reporta una sensibilidad de 87.5% para predecir la positividad de un hemocultivo en infecciones por BGN, lo que pudiera apoyar el uso de PCT como una herramienta útil en la práctica clínica. Además, los niveles de PCT se vieron incrementados en los diferentes casos de inmunodeficiencia. De acuerdo con la media de PCT, encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre inmunocomprometidos (26.68 µg/L) e inmunocompetentes (8.78 µg/L) ( $p < 0.05$ ). Estos resultados contrastan con lo reportado por Al-Nawas y Shah en adultos.<sup>33</sup>

Nuestro estudio tiene limitaciones, un diseño prospectivo ayudaría a tener mejor control de las variables e incluir una muestra mayor para evadir la heterogeneidad de los casos. Asimismo, las mediciones de PCT no fueron seriadas, lo cual nos podría permitir analizar el comportamiento de la PCT.

Nuestro estudio encontró que la PCT puede ser una herramienta útil para predecir la positividad de hemocultivos en niños con sepsis, especialmente en inmunocomprometidos con infecciones por BGN. Se necesitan más estudios prospectivos para expandir la evidencia disponible sobre el uso de la PCT en niños como un predictor de especies en hemocultivos.

## REFERENCIAS

1. Yan ST, Sun LC, Jia HB, Gao W, Yang JP, Zhang GQ. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *Am J Emerg Med*. 2017; 35 (4): 579-583.
2. Liu HH, Zhang MW, Guo JB, Li J, Su L. Procalcitonin and C-reactive protein in early diagnosis of sepsis caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *Ir J Med Sci*. 2017; 186 (1): 207-212.
3. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, Scott H, Brady PW, Paul R et al. Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15 (9): 798-805.
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801-810.
5. Hawiger J, Veach RA, Zienkiewicz J. New paradigms in sepsis: From prevention to protection of failing microcirculation. *J Thromb Haemost*. 2015; 13 (10): 1743-1756.
6. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39 (2): 206-217.
7. Casado Flores J, Blanco Quirós A. Procalcitonina: un nuevo marcador de infección bacteriana. *An Pediatr*. 2001; 54 (1): 69-73.
8. Cha JK, Kwon KH, Byun SJ, Ryoo SR, Lee JH, Chung JW et al. Clinical value of procalcitonin for suspected nosocomial bloodstream infection. *Korean J Intern Med*. 2018; 33 (1): 176-184.
9. Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol*. 2011; 135 (2): 182-189.
10. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med*. 2017; 15 (1): 15.
11. Díez-Padriza N, Bassat Q, Morais L, O'Callaghan-Gordo C, Machevo S, Nhampossa T et al. Procalcitonin and C-reactive protein as predictors of blood culture positivity among hospitalized children with severe pneumonia in Mozambique. *Trop Med Int Heal*. 2012; 17 (9): 1100-1107.
12. Lanzotti VS, Póvoa P, Soares M, Silva JR, Barbosa AP, Salluh JI. Use of biomarkers in pediatric sepsis: literature review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016; 28 (4): 472-482.
13. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balducci S, Calo Carducci F et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017; 17 (1): 302.
14. Kim MH, Lim G, Kang SY, Lee WI, Suh JT, Lee HJ. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. *Yonsei Med J*. 2011; 52 (2): 276-281.
15. Carrol ED, Mankhambo LA, Jeffers G, Parker D, Guiver M, Newland P et al. The diagnostic and prognostic accuracy of five markers of serious bacterial infection in Malawian children with signs of severe infection. *PLoS One*. 2009; 4 (8): e6621.
16. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC Infect Dis*. 2008; 8: 38.
17. Thomas-Ruddel DO, Poidinger B, Kott M, Weiss M, Reinhart K, Bloos F; MEDUSA study group. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 128.
18. Bassetti M, Russo A, Righi E, Dolso E, Merelli M, Cannarsa N et al. Comparison between procalcitonin and C-reactive protein to predict blood culture results in ICU patients. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 252.
19. Li S, Rong H, Guo Q, Chen Y, Zhang G, Yang J. Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis. *J Res Med Sci*. 2016; 21: 39.
20. Watanabe Y, Oikawa N, Hariu M, Fuke R, Seki M. Ability of procalcitonin to diagnose bacterial infection and bacteria types compared with blood culture findings. *Int J Gen Med*. 2016; 9: 325-331.
21. Shomali W, Hachem R, Chafitani AM, Bahu R, Helou GE, Jiang Y et al. Can procalcitonin differentiate *Staphylococcus aureus* from coagulase-negative staphylococci in clustered gram-positive bacteremia? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013; 76 (2): 158-161.

22. Martini A, Gottin L, Menestrina N, Schweiger V, Simion D, Vincent JL. Procalcitonin levels in surgical patients at risk of candidemia. *J Infect.* 2010; 60 (6): 425-430.
23. Brodská H, Malíčková K, Adámková V, Benáková H, Sťašná MM, Zima T. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clin Exp Med.* 2013; 13 (3): 165-170.
24. Montagna MT, Coretti C, Caggiano G. Procalcitonin: a possible marker of invasive fungal infection in high risk patients? *J Prev Med Hyg.* 2011; 52 (1): 38-39.
25. Cortegiani A, Russotto V, Montalto F, Foresta G, Accurso G, Palmeri C et al. Procalcitonin as a marker of *Candida* species detection by blood culture and polymerase chain reaction in septic patients. *BMC Anesthesiol.* 2014; 14: 9.
26. Miglietta F, Faneschi ML, Lobreglio G, Palumbo C, Rizzo A, Cucurachi M et al. Procalcitonin, C-reactive protein and serum lactate dehydrogenase in the diagnosis of bacterial sepsis, SIRS and systemic candidiasis. *Infez Med.* 2015; 23 (3): 230-237.
27. Oussalah A, Ferrand J, Filhine-Tresarrieu P, Aissa N, Aimone-Gastin I, Namour F et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin for predicting blood culture results in patients with suspected bloodstream infection: an observational study of 35,343 consecutive patients (A STROBE-Compliant Article). *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (44): e1774.
28. Leli C, Ferranti M, Moretti A, Al Dhahab ZS, Cenci E, Mencacci A. Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. *Dis Markers.* 2015; 2015: 701480.
29. Nielsen MJ, Baines P, Jennings R, Siner S, Kolamunnage-Dona R, Newland P et al. Procalcitonin, C-reactive protein, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, resistin and the APTT waveform for the early diagnosis of serious bacterial infection and prediction of outcome in critically ill children. *PLoS One.* 2021; 16 (2): e0246027.
30. Fleischhack G, Cipic D, Juettner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin-a sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Med.* 2000; 26 Suppl 2: S202-S211.
31. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin in paediatric cancer patients: Its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol.* 2000; 111 (4): 1093-1102.
32. Staehler M, Hammer C, Meiser B, Reichart B. Procalcitonin: a new marker for differential diagnosis of acute rejection and bacterial infection in heart transplantation. *Transplant Proc.* 1997; 29 (1-2): 584-585.
33. al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection.* 1996; 24 (6): 434-436.
34. Arif T, Phillips RS. Updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment and management of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2019; 66 (10): e27887.

*Correspondencia:*

**Abiel Homero Mascareñas-De los Santos**

Departamento de Pediatría, División de Infectología,  
Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González».  
Avenida Francisco I. Madero,  
Col. Mitras Centro, 64460,  
Monterrey, México.  
Tel y Fax: 81 8389-1111  
E-mail: a\_mascarenas@hotmail.com

## Bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en niños: perfil de resistencia antimicrobiana

Bacteremia by *Pseudomonas aeruginosa* in children: antimicrobial resistance profile

Myriam Patricia Riojas Hernández,\* Samantha Pérez Cavazos,\* Gilberto De la Peña Aguilar,\* Denisse Natalie Vaquera Aparicio,\* José Iván Castillo Bejarano,\* Abiel Homero Mascareñas de los Santos,‡ Manuel Enrique De la O Cavazos§

\* Servicio de Infectología Pediátrica, Departamento de Pediatría.

‡ Jefe del Servicio de Infectología Pediátrica, Departamento de Pediatría.

§ Jefe del Departamento de Pediatría.

Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», Monterrey, NL. México.

### RESUMEN

**Introducción:** *Pseudomonas aeruginosa* se considera un patógeno oportunista capaz de producir infecciones graves asociadas a los cuidados de la salud. El incremento en las resistencias a los antibióticos coloca a este microorganismo como prioridad crítica por la OMS para el surgimiento de nuevas terapias antimicrobianas. **Objetivos:** Describir la resistencia antimicrobiana sobre la resistencia antibiótica por *Pseudomonas aeruginosa* en bacteriemias de pacientes menores de 16 años de un hospital de tercer nivel en el norte de México. **Material y métodos:** Estudio transversal, retrospectivo, en pacientes pediátricos con hemocultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* en el periodo de junio de 2019 a junio de 2020, en el Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González» en Monterrey, Nuevo León. Las muestras fueron inoculadas en el sistema BACTEC y sembradas en medios convencionales. La identificación microbiológica se realizó con MALDI-TOF y se complementó con pruebas bioquímicas en algunos casos. La susceptibilidad antibiótica se determinó con MALDI-TOF. **Resultados:** En 12 meses se identificaron un total de 26 aislamientos en hemocultivo con *Pseudomonas aeruginosa*. Se documentó resistencia a cefalosporinas antipseudomonas (19.2%), aminoglucósidos (19.2%), carbapenémicos (26.9%), quinolonas (30.8%) y piperacilina-tazobactam (7.7%). Se reportó la presencia de betalactamasas de espectro extendido (11.5%) y 15.4% de detección de cepas MDR. La tasa de episodios de bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* en esta institución es de 0.37 casos por 1,000 días de estancia intrahospitalaria. **Conclusiones:** La elevada tasa de resistencia antimicrobiana en

### ABSTRACT

**Introduction:** *Pseudomonas aeruginosa* is considered an opportunistic pathogen responsible of serious nosocomial infections. The increase in antibiotic resistance and, especially, its resistance to carbapenems, have placed this microorganism as a critical priority by the WHO for the emergence of new antimicrobial therapies. **Objectives:** To describe the epidemiology of antibiotic resistance by *Pseudomonas aeruginosa* in bloodstream infections in a pediatric population of a third level hospital in Northern of Mexico. **Material and methods:** Cross-sectional, retrospective study in pediatric patients with positive blood cultures for *Pseudomonas aeruginosa* in 2019-2020 period, at the University Hospital «Dr. José Eleuterio González» in Monterrey, Nuevo León. Blood samples were inoculated in the BACTEC system and cultured in conventional media. Microbiological identification was performed with MALDI-TOF and was complemented with biochemical tests in some cases. Antibiotic susceptibility was determined with MALDI-TOF. **Results:** A total of 26 isolates were identified in blood cultures of *Pseudomonas aeruginosa* in the period 2019-2020. Anti-pseudomonas cephalosporins resistance was documented in 19.2%, aminoglycosides (19.2%), extended-spectrum beta lactamases (11.5%), carbapenems (26.9%), quinolones (30.8%), piperacillin-tazobactam (7.7%), and up to 15.4% detection of MDR strains. The rate of bacteremia episodes due to *Pseudomonas aeruginosa* in this institution is 0.37 cases per 1,000 day of hospital stay. **Conclusions:** The high rates of antimicrobial resistance in our hospital reiterates the urgent need to implement strategies for the prevention and control of



Financiamiento: Ninguno.  
Conflicto de intereses: Ninguno.

**Citar como:** Riojas HMP, Pérez CS, De la Peña AG, Vaquera ADN, Castillo BJI, Mascareñas SAH et al. Bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en niños: perfil de resistencia antimicrobiana. Rev Latin Infect Pediatr. 2021; 34 (1): 34-40. <https://dx.doi.org/10.35366/99826>



nuestro hospital reitera la imperiosa necesidad de implementar estrategias para la prevención y control de enfermedades causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

**Palabras clave:** *Pseudomonas aeruginosa*, bacteriemia, infección intrahospitalaria, pediatría, resistencia antimicrobiana.

## INTRODUCCIÓN

*Pseudomonas aeruginosa* es una proteobacteria, miembro de la familia *Pseudomonadaceae*. Descrita por primera vez en 1882 por el químico y bacteriólogo francés Carle Gessard como un bacilo gramnegativo móvil. Debido a su naturaleza ubicua se puede encontrar en el medio ambiente, desde agua, suelo, plantas y epidermis de animales.<sup>1</sup> *Pseudomonas aeruginosa* produce un número variable de pigmentos en medios de cultivo, destacando la piocianina descrita por Gessard, cuyo compuesto de fenazina verde azulado actualmente se reconoce por su actividad antimicrobiana y propiedades antitóxica.<sup>2</sup> Cuenta con un flagelo polar que le confiere la motilidad. Se considera a esta especie como bacteria aerobia facultativa debido a la capacidad que tiene para crecer en medios anaerobios. Se caracteriza por ser parte del grupo de no fermentadores por su incapacidad de fermentar lactosa y la habilidad de utilizar fuentes de carbono y nitrógeno (como acetato y amoníaco) para obtener energía de la oxidación de azúcares.<sup>3</sup> Debido a su capacidad para persistir en condiciones medioambientales adversas, así como los mecanismos de patogenicidad propios, *P. aeruginosa* se ha convertido en un microorganismo altamente relacionado a infecciones asociadas a la atención de la salud, responsable de 32,600 hospitalizaciones, 2,700 muertes y hasta 767 millones de dólares en gastos hospitalarios en Estados Unidos en 2017.<sup>4-6</sup>

El tratamiento de las infecciones nosocomiales a nivel mundial se ha convertido en un problema importante en salud pública debido al incremento en la resistencia a antibióticos entre bacterias gramnegativas. Por lo tanto, se tuvo la necesidad de crear nuevas terminologías para describir bacterias extensamente drogoresistentes (XDR) y pandrogoresistentes (PDR).<sup>7</sup> Hace más de una década surgió el acrónimo ESKAPE para denominar a un conjunto de bacterias de relevancia intrahospitalaria (*Escherichia coli*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecium*), el cual se modificó por el

*diseases caused by Pseudomonas aeruginosa in hospital settings, especially in intensive care units and immunocompromised patients.*

**Keywords:** *Pseudomonas aeruginosa*, bloodstream infection, nosocomial infection, pediatrics, resistance mechanisms.

acrónimo ESCAPE, para incluir en el sitio de *Klebsiella pneumoniae*, a la familia *Enterobacteriaceae*, *Clostridioides difficile* e infecciones por *Candida sp.*<sup>8,9</sup> *Pseudomonas aeruginosa* ha sido reconocido como un patógeno oportunista comúnmente asociado a infecciones nosocomiales e infecciones asociadas al ventilador. Es infrecuente que *Pseudomonas aeruginosa* afecte a personas sanas; pero tiene una alta mortalidad en pacientes con fibrosis quística e inmunocomprometidos.<sup>10</sup>

*Pseudomonas aeruginosa* cuenta con mecanismos de resistencia antibiótica intrínsecos y adquiridos. Los mecanismos intrínsecos se refieren a la habilidad innata de entorpecer la eficacia de un antibiótico específico a través de características estructurales y funcionales inherentes. *P. aeruginosa* tiene la capacidad de generar resistencias a cualquier familia de antibióticos en el transcurso de una terapia prolongada. Por lo tanto, aislamientos inicialmente susceptibles pueden convertirse en resistentes en los siguientes días de antibioticoterapia.<sup>11</sup>

Dentro de los mecanismos de resistencia intrínsecos que genera *P. aeruginosa* se encuentra la disminución en la permeabilidad de su membrana externa (ME), que tiene como función ser altamente selectiva para prevenir la penetración de diversos antibióticos; esta membrana externa se considera extremadamente restrictiva y, en esencia, está compuesta por fosfolípidos y lipopolisacáridos (LPS) unidos a canales de porinas específicas. Estas últimas fungen como factores de virulencia además de regular la permeabilidad de la membrana.<sup>12</sup> Otros mecanismos de resistencia intrínsecos son las bombas de eflujo de las cuales la familia RND (resistencia-nodulación-división) contribuye especialmente a la resistencia antibiótica (MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN, y MexXY-OprM).<sup>13</sup> El último mecanismo de resistencia intrínseca son las enzimas inactivadoras de antibióticos (AmpC inducible), de las cuales se ha evidenciado su capacidad de inactivar cefalosporinas antipseudomonas. Intrínsecamente, *Pseudomonas aeruginosa* es resistente a aminopenicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación, rifampicina,



tetraciclina, cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX).<sup>5</sup> El objetivo del trabajo es describir el perfil de resistencia de *P. aeruginosa* en niños de un hospital de tercer nivel en México.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo a un año (periodo de junio de 2019 a junio de 2020) en el Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», hospital escuela de tercer nivel, Monterrey, México.

Se obtuvieron aislamientos de hemocultivos (central y periférico) de pacientes pediátricos con aislamiento microbiológico único de *Pseudomonas aeruginosa*. La identificación se llevó a cabo por morfología colonial y sistema MALDI-TOF. La susceptibilidad fue evaluada con prueba de difusión en disco en agar y de acuerdo con criterios establecidos por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés).

Se incluyeron a pacientes pediátricos de 0 a 16 años con datos clínicos de bacteriemia confirmada por laboratorio con al menos un hemocultivo positivo documentado para *Pseudomonas aeruginosa*. Se incluyeron episodios de bacteriemia primaria.

Se excluyeron a pacientes mayores de 16 años, hemocultivos con crecimiento bacteriano que no correspondiera a *P. aeruginosa*, así como hemocultivos considerados como bacteriemia persistente en un mismo paciente.

Los criterios utilizados para definir bacteriemia confirmada por laboratorio fueron establecidos de acuerdo con definiciones de la CDC (Centro de Control de Enfermedades Infecciosas, por sus siglas en inglés).<sup>6</sup>

Se definió como bacteriemia primaria (BP) a la presencia de cultivos positivos en sangre para *Pseudomonas aeruginosa* sin algún otro foco infeccioso conocido en un paciente portador de CVC (catéter venoso central).

Si el paciente cursaba con episodio de bacteriemia persistente (definido como detección de hemocultivos positivos por más de 72 horas del episodio inicial, a pesar de un tratamiento antimicrobiano adecuado) se documentaba como hemocultivo positivo sólo el del episodio inicial.

La identificación de *P. aeruginosa* se llevó a cabo mediante métodos de cultivo tradicionales; los cultivos se incubaron en sistema automatizado de detección de crecimiento microbiano BACT/ALERT 3D (bioMérieux). En caso de documentarse crecimiento bacteriano, los cultivos positivos eran

resembrados en agar sangre, agar McConkey y agar chocolate. La identificación de la especie bacteriana se realizó mediante espectrometría de masas con equipo MALDI-TOF BD (Dykisa).

Los cultivos sin crecimiento se monitorizaron durante siete días antes de clasificarlos como negativos.

Se realizaron pruebas de susceptibilidad antimicrobiana mediante concentración mínima inhibitoria (CMI) a cefalosporinas (2a, 3a y 4a generación), quinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino), carbapenémicos (meropenem, imipenem), aminoglucósidos (amikacina, gentamicina) y piperacilina/tazobactam.

## RESULTADOS

Se obtuvo un total de 26 muestras de hemocultivo con aislamiento positivo para *Pseudomonas aeruginosa*, de los cuales se registró el siguiente perfil de resistencia antimicrobiana: resistencia a cefalosporinas antipseudomonas (se incluyeron ceftazidima y cefepima) de 19.2% (n = 5), patrón BLEE (betalactamasas de espectro extendido) en 11.5% (n = 3), resistencia a carbapenémicos (meropenem, imipenem) en 26.9% (n = 7), resistencia a aminoglucósidos (amikacina, gentamicina) en 19.2% (n = 5), resistencia a quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino) en 30.8% (n = 8), resistencia a piperacilina/tazobactam de 7.7% (n = 2). De igual manera, se

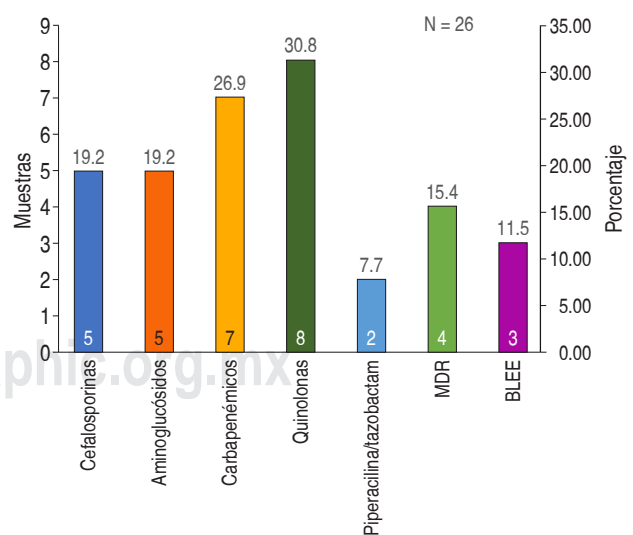


Figura 1: Resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* identificadas en hemocultivos, 2019-2020. Cefalosporinas (ceftazidima, cefepima), aminoglucósidos (gentamicina, amikacina), carbapenémicos (imipenem, meropenem), quinolonas (levofloxacino, ciprofloxacino).

documentó una resistencia a tres o más familias de antibióticos (MDR = multidrogorresistencia) en 15.4% (n = 4) (Figura 1).

La tasa de episodios de bacteriemias de *Pseudomonas aeruginosa* en esta institución fue de 0.37 casos por 1,000 días de estancia intrahospitalaria.

## DISCUSIÓN

En la actualidad, *Pseudomonas aeruginosa* se encuentra en la lista de amenazas globales de superbacterias por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), específicamente cepas MDR (resistente a más de tres clases distintas de antibióticos) o CR (carbapenémico resistente).<sup>14</sup> El CDC, en Estados Unidos, estimó que ocurrieron 32,600 casos de infecciones hospitalarias asociadas a *P. aeruginosa* y hasta 2,700 muertes en 2017.<sup>6</sup> En un estudio retrospectivo por Logan y colaboradores, de acuerdo con la red de vigilancia epidemiológica en EUA, se identificaron entre 1999 y 2012 un total de 87,613 aislamientos pediátricos de *P. aeruginosa*, y de éstos 20% fueron de cepas de *P. aeruginosa* MDR y 11.3% resistentes a carbapenémicos. Hasta 50% de estos aislamientos provenían de pacientes ambulatorios, 61.4% pertenecieron a muestras respiratorias y 37.3% de los aislamientos pertenecieron a pacientes pediátricos entre uno y cinco años.<sup>15</sup>

En un estudio multicéntrico de resistencias nosocomiales en México en pacientes pediátricos reportado en 2017, que incluyó información de 20 hospitales a nivel nacional, se reportó que de un total de 477 aislamientos 55% (310) fueron bacilos gramnegativos, y de éstos la bacteria aislada con más frecuencia fue *P. aeruginosa* en 24%, de la cual se reporta una resistencia a cefalosporinas antipseudomonas en 38.1%, así como resistencia a imipenem en 33.8% y a meropenem en 25.9%, en promedio un 29% de resistencia a carbapenémicos. Las neumonías nosocomiales representaron la infección hospitalaria más reportada en 31.6%, seguida de infecciones de catéteres en 10.5%.<sup>16</sup>

Por otra parte, de acuerdo con datos epidemiológicos previos de nuestra institución, de 2011 a 2018 se obtuvo, de un total de 497 aislamientos en hemocultivos, 95 aislamientos de *P. aeruginosa*, de los cuales 26.8% mostraron resistencia a carbapenémicos.

Entre los mecanismos de resistencia adquiridos descritos de *Pseudomonas aeruginosa* a las siguientes familias de antibióticos se encuentran:

## RESISTENCIA A AMINOGLUCÓSIDOS Y QUINOLONAS

### Mecanismos intrínsecos

**Permeabilidad de la membrana externa:** *Pseudomonas aeruginosa* posee diversas porinas específicas en su membrana externa, las cuales se dividen en cuatro clases: porinas no específicas, porinas específicas, porinas con función de bomba de entrada y con función de salida. La porina *OprH* pertenece al grupo de porinas de bomba de entrada, tiene la particularidad de ser la porina más pequeña de *Pseudomonas aeruginosa*, la privación de Mg<sup>2+</sup> hace que esta porina se sobreexpresa, lo que condiciona el aumento en la resistencia a la gentamicina por medio de la modificación de lipopolisacáridos y estabilización de la membrana.

**Sistemas de bomba de flujo de salida:** este mecanismo participa en la expulsión de compuestos tóxicos fuera de la célula. Existen cinco familias, la familia RND es clave en el rol de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*. Esta familia consiste en transportadores citoplasmáticos de membrana, proteínas de ligando periplásmico y canales de porinas en la membrana externa. Se usa la nomenclatura Mex (*multidrug efflux*) adicionando Opr para la porina de la membrana externa. *P. aeruginosa* posee cuatro bombas Mex-Opr que son responsables de la resistencia antibiótica, de las cuales la bomba MexXY-OprM es específica para aminoglucósidos y la bomba MexEF-OprN es para quinolonas.

**Enzimas inactivadoras:** representan una de las principales vías de resistencia que *P. aeruginosa* posee, consiste en la destrucción o modificación de los antibióticos. La modificación enzimática asociada a los aminoglucósidos se basa en tres enzimas: aminoglucósido fosfotransferasa, aminoglucósido acetiltransferasa y aminoglucósido nucleotidiltransferasa.

### Mecanismos de resistencia adquirida

**Resistencia dependiente de mutaciones:** la resistencia asociada a mutaciones le permite a *P. aeruginosa* disminuir la captura de antibióticos, modificar los sitios de acción de estos y la sobreexpresión de bombas de flujo y de enzimas modificadoras, lo cual le permite sobrevivir en presencia de antibióticos. La sobreexpresión de

MexXY-OprM condiciona el aumento en la resistencia de aminoglucósidos, mientras que la sobreexpresión de MexAB-OprM condiciona la mutación de reguladores transcripcionales que incrementan la resistencia a fluoroquinolonas. Las cepas con mutaciones ribosomales han mostrado una alta resistencia a aminoglucósidos.

Las mutaciones en genes codificadores de ADN girasa (*gyrA* y *gyrB*) y topoisomerasa IV (*parC* y *parE*) causan disminución en la unión de proteínas codificadas para quinolonas, lo que condiciona una alta resistencia a quinolonas.

**Adquisición de genes de resistencia:** la resistencia asociada a genes es transmitida por plásmidos, transposones, integrones o profagos y la bacteria puede adquirirlos vía horizontal por la misma o diferente especie a través de elementos genéticos móviles. Los integrones son elementos genéticos que insertan el cassette genético en sitios específicos por medio de recombinación, justamente este tipo de resistencia participa de manera crítica en la diseminación de resistencia antibiótica entre las cepas de *P. aeruginosa*. Se han identificado dos nuevos genes de resistencias a aminoglucósidos: *aaA29a* y *aacA29b*, los cuales están localizados en la terminación 5' y 3' del cassette genético *carbapenem-hydrolyzing B-lactamase* VIM-2.

**Resistencia antibiótica adaptativa:** este mecanismo incrementa la habilidad de la bacteria para sobrevivir a los antibióticos por medio de alteraciones genéticas o por expresión de proteínas a causa de estimulación ambiental. En *P. aeruginosa* el principal mecanismo es la formación de *biofilm*, lo que condiciona una infección persistente. **Resistencia mediada por biofilm:** el *biofilm* es un conglomerado de microorganismos que se adhieren entre sí en una superficie viva o inerte, están anclados mediante una matriz de sustancias poliméricas extracelulares en las que se incluye exopolisacáridos, proteínas metabolitos y ADN extracelular. *P. aeruginosa* mediante su ADN extracelular acidifica el medio e induce la expresión de genes *PhoPQ* y *PmrAB*, que son dos componentes reguladores que resultan en un incremento en la resistencia a aminoglucósidos.

### Resistencia a betalactámicos

La resistencia a los betalactámicos está originada por varios mecanismos, el más importante es la producción de betalactamasas. Entre todas las betalactamasas descritas destacan:

**Betalactamasas de espectro extendido (BLEE):** son enzimas mediadas por plásmidos, inactivan a las aminopenicilinas, carboxipenicilinas y cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación, así como a los monobactámicos. Las cepas de *P. aeruginosa* productoras de BLEE se han diseminado rápidamente en todo el mundo. Las familias de BLEE identificadas en *P. aeruginosa* incluyen enzimas PER, VEB, GES (*Guiana extended spectrum*), TEM (*Termoneria*), SHV (variedad sulfhidrilo) y CTX-M (cefotaximasa). Las enzimas de tipo GES incluyen en su actividad a los carbapenémicos. Otro tipo de enzimas es la familia de las oxacilinasas (OXA), las cuales son de espectro reducido o extendido, y son pobremente inhibidas por el ácido clavulánico.<sup>10</sup>

**Betalactamasas tipo AmpC:** *Pseudomonas aeruginosa* posee de manera natural este tipo de betalactamasas, son de naturaleza cromosómica inducible, lo cual explica la resistencia natural a las aminopenicilinas, cefalosporinas de primera generación, cefamicinas (cefotaxina, cefotetán) y aminopenicilinas combinadas con inhibidores de betalactamasas (amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam). Una característica de las enzimas AmpC es que no tienen efecto sobre ureidopenicilinas, cefalosporinas antipseudomónicas, monobactámicos y carbapenémicos.<sup>5</sup>

### Resistencia a carbapenémicos

La resistencia a carbapenémicos en especies *Pseudomonas* puede tener un origen cromosómico o estar mediada por la adquisición horizontal de genes productores de carbapenemasas. Las carbapenemasas en *P. aeruginosa* pertenecen a las **clases A, B y D de la clasificación molecular de Ambler**. Destaca la producción de **betalactamasas de espectro extendido (BLEE)**; las familias de BLEE identificadas en *P. aeruginosa* pertenecen a la clase A dentro de la clasificación molecular de Ambler, y entre éstas destacan: enzimas PER, VEB, GES, TEM, SHV y enzimas CTX-M. Las enzimas tipo GES-2, GES-5 y GES-24 extienden su actividad a carbapenémicos.<sup>17</sup> La enzima GES-20 fue identificada recientemente en un estudio de aislamientos de *P. aeruginosa* en un hospital de México.<sup>18</sup>

Otra enzima presente en esta bacteria con actividad carbapenemasa es la KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa) mediada por plásmidos, específicamente KPC-2 pertenece a *P. aeruginosa* y se ha aislado en varios países como Alemania,

China, Brasil y Puerto Rico. Las **oxacilinasas (OXA)** hidrolizantes de carbapenémicos pertenecen a la clase D de Ambler, pueden expresarse naturalmente o de forma adquirida. *P. aeruginosa* codifica de manera natural principalmente OXA-50, así como muchas otras OXA de espectro extendido (OXA-11, OXA-13, OXA-14, OXA-16, OXA-19, OXA-31, OXA-36, OXA-128, OXA-142, OXA-145 y OXA-183). Ninguna de estas enzimas cuenta con actividad carbapenemasa. Las enzimas OXA con actividad carbapenemasas son OXA-40 y OXA-198. OXA-48 fue descrita por primera vez en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a imipenem en España en el año 2006. Se encontró una homología genética del 100% con un gen mediado por plásmidos descrito previamente en *A. baumannii*. Por otro lado, la enzima OXA-198 se aisló por primera vez en Bélgica en 2011 en una cepa de *P. aeruginosa* de un paciente con diagnóstico de neumonía asociada al ventilador.

Otro mecanismo de resistencia a carbapenémicos es la adquisición de **metalcarbapenemasas (familias VIM, IMP y NDM)** de la clase B de Ambler. Aislamientos de enzimas VIM (*Verona integron-encoded*) fueron reportadas en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* por primera vez en Italia en 1997.

La resistencia al imipenem en *P. aeruginosa* no implica, necesariamente, resistencia a meropenem o a otros  $\beta$ -lactámicos habitualmente activos (por ejemplo ceftazidima o cefepima). En la gran mayoría de los casos la resistencia a la imipenem en *P. aeruginosa* depende de la combinación de la producción de AmpC y de la pérdida de la porina OprD.

El CDC reportó en 2019 una prevalencia de 12% de carbapenemasas hacia *P. aeruginosa* en EUA y tasas de resistencia a carbapenémicos entre 10-50% a nivel internacional hasta 2015.<sup>6</sup> En México, en un estudio multicéntrico, hasta el año 2014 se reportó una prevalencia de carbapenemasas de 36.2% (tipos IMP-, VIM-, y GES) en 124 aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* resistentes a imipenem. El gen BLEE GES-19 y carbapenemasa GES-20 fueron los más prevalentes (84.4%).<sup>18</sup>

## CONCLUSIONES

Este estudio permite conocer la epidemiología bacteriana de nuestra institución y sus patrones de resistencia a antibióticos, con ello podemos establecer y dirigir tratamientos óptimos, así como seleccionar esquemas y, en la medida de lo posible, acortar la

duración de éstos acorde con las guías más recientes sobre bacteriemias en el ámbito hospitalario.

Este análisis de datos debe complementarse con análisis de biología molecular para establecer genotipos de resistencia bacterianos y prevenir su posible diseminación intrahospitalaria.

## REFERENCIAS

1. Silby MW, Winstanley C, Godfrey SAC, Levy SB, Jackson RW. *Pseudomonas* genomes: diverse and adaptable. FEMS microbiology reviews. 2011; 35 (4): 652-680. Available in: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00269.x>.
2. Diggle SP, Whiteley M. Microbe Profile: *Pseudomonas aeruginosa*: opportunistic pathogen and lab rat. Microbiology. 2020; 166 (1): 30-33. Available in: <https://doi.org/10.1099/mic.0.000860>.
3. Strateva T, Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa* – a phenomenon of bacterial resistance. J Med Microbiol. 2009; 58 (9): 1133-1148. Available in: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.009142-0.0>
4. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: No ESKAPE. J Infect Dis. 2008; 197 (8): 1079-1081. Available in: <https://doi.org/10.1086/533452>.
5. Breidenstein EBM, de la Fuente-Núñez C, Hancock REW. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. Trends Microbiol. 2011; 19 (8): 419-426. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.04.005>.
6. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Centers for Disease Control and Prevention (USA). 2019. Available in: <https://doi.org/10.15620/cdc:82532>.
7. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012; 18 (3): 268-281. Available in: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>.
8. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB et al. Bad bugs, no drugs: No ESKAPE! an update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009; 48 (1): 1-12. Available in: <https://doi.org/10.1086/595011>.
9. De Rosa FG, Corcione S, Pagani N, Di Perri G. From ESKAPE to ESCAPE, From KPC to CCC. Clin Infect Dis. 2015; 60 (8): 1289-1290. Available in: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu1170>.
10. Jenny M. Properties and prevention: a review of *Pseudomonas aeruginosa*. J Biol Med Res. 2018; 2 (3): 18.
11. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. Biotechnol Adv. 2019; 37 (1): 177-192. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013>
12. Murray JL, Kwon T, Marcotte EM, Whiteley M. Intrinsic antimicrobial resistance determinants in the Superbug *Pseudomonas aeruginosa*. MBio, 2015; 6 (6): e01603-15. Available in: <https://doi.org/10.1128/mBio.01603-15>.
13. Chevalier S, Bouffartigues E, Bodilis J, Maillot O, Lesouhaitier O, Feuilloley MGJ et al. Structure, function



- and regulation of *Pseudomonas aeruginosa* porins. FEMS Microbiology Reviews. 2017; 41 (5): 698-722. Available in: <https://doi.org/10.1093/femsre/fux020>.
14. Tacconelli E. (s/f). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 1-7.
  15. Logan LK, Gandra S, Mandal S, Klein EY, Levinson J, Weinstein RA et al. Multidrug- and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in children, United States, 1999-2012. J Pediatric Infect Dis Soc. 2017; 6 (4): 352-359. Available in: <https://doi.org/10.1093/jpids/piw064>.
  16. Muñoz JG, Corona AMR, Bustamante MEM. (s/f). Estudio multicéntrico de resistencias bacterianas nosocomiales en México. Rev Latin Infect Pediatr. 2017; 30 (2) 68-75.
  17. Hammoudi HD, Ayoub MC. The current burden of carbapenemases: review of significant properties and dissemination among Gram-negative bacteria. Antibiotics. 2020; 9 (4): 186. Available in: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040186>.
  18. Garza-Ramos U, Barrios H, Reyna-Flores F, Tamayo-Legorreta E, Catalan-Najera JC, Morfin-Otero R et al. Widespread of ESBL- and carbapenemase GES-type genes on carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates: a multicenter study in Mexican hospitals. Diagn Microbiol Infect Dis. 2015; 81 (2): 135-137. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.09.029>.

Correspondencia:

**Dr. José Iván Castillo Bejarano**

E-mail: [jicastillobejarano@gmail.com](mailto:jicastillobejarano@gmail.com)

## ***Ehrlichia* monocítica humana: primer reporte de caso pediátrico en Colombia**

Human monocytic ehrlichiosis: first report of a pediatric case in Colombia

Alixandra De la Espriella Pérez,\* Andrea Victoria Restrepo Gouzi,‡  
Mónica Rosa Trujillo Honeysberg,‡ David Alejandro Calle Echeverri§

\* *Fellow* de primer año de Infectología Pediátrica, Universidad CES, Medellín, Colombia.

‡ Pediatra, Especialista en Enfermedades Infecciosas, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

§ Bacteriólogo, Msc. Med. Instituto Colombiano de Medicina Tropical (ICMT), Centro Veterinario, Universidad CES, Medellín, Colombia.

### RESUMEN

La erliquiosis es una zoonosis, transmitida por garrapatas, de incidencia desconocida en Colombia, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, muy similares a las que se presentan en otras infecciones, lo cual dificulta su diagnóstico. Presentamos el caso de una adolescente con fiebre, cefalea, náuseas, brote generalizado, epistaxis, trombocitopenia, leucopenia y meningitis, en quien se confirmó erliquiosis a través de reacción en cadena de polimerasa (PCR) en sangre total. La sospecha clínica basada en la sintomatología y el antecedente de contacto con garrapatas y perros enfermos fueron claves para el inicio del tratamiento empírico temprano y permitieron la curación de la paciente. La descripción de este caso pretende hacer más visible esta enfermedad con el objetivo de evitar retrasos en el diagnóstico y el tratamiento que pueden llevar a resultados adversos, incluyendo la muerte.

**Palabras clave:** *Ehrlichia*, erliquiosis humana, zoonosis, *Anaplasma*, niños.

### ABSTRACT

*Ehrlichiosis is a zoonosis, transmitted by ticks, of unknown incidence in Colombia, with a wide spectrum of clinical manifestations, remarkably similar to those that occur in other infections, which makes its diagnosis difficult. We present the case of a girl with fever, headache, nausea, generalized rash, epistaxis, thrombocytopenia, leukopenia, and meningitis, in whom ehrlichiosis was confirmed through polymerase chain reaction (PCR) in whole blood. The clinical suspicion based on the symptoms and the history of contact with ticks and sick dogs were key to the initiation of early empirical treatment and allowed the patient to heal. The description of this case aims to make this disease more visible to avoid delays in diagnosis and treatment that can lead to adverse outcomes, including death.*

**Keywords:** *Ehrlichia*, human ehrlichiosis, zoonosis, *Anaplasma*, children.

### INTRODUCCIÓN

La erliquiosis humana es una zoonosis producida por *Ehrlichia chaffeensis*, una bacteria intracelular obligada transmitida por garrapatas. Es una enfermedad febril aguda emergente que debería diagnosticarse con mayor frecuencia debido a que los reservorios animales y los vectores han incrementado y a que los humanos habitan, a menudo, regiones donde la población de estos reservorios y de garrapatas es

alta.<sup>1</sup> Las personas que sufren erliquiosis presentan un espectro amplio de manifestaciones desde síntomas inespecíficos que pueden pasar desapercibidos hasta presentar un deterioro progresivo con compromiso multiorgánico.<sup>2</sup> Estos pacientes se presentan con fiebre, cefalea, mialgias y artralgias; puede haber brote, especialmente en niños y síntomas gastrointestinales. También pueden desarrollar meningitis o meningoencefalitis. Las alteraciones en las pruebas de laboratorio incluyen pancitopenia



Financiamiento: Ninguno.  
Conflicto de intereses: Ninguno.

**Citar como:** De la Espriella PA, Restrepo GAV, Trujillo HMR, Calle EDA. *Ehrlichia* monocítica humana: primer reporte de caso pediátrico en Colombia. Rev Latin Infect Pediatr. 2021; 34 (1): 41-47. <https://dx.doi.org/10.35366/99827>



y elevación de enzimas hepáticas. El diagnóstico siempre se debe considerar en casos febriles con los hallazgos mencionados y con historia de contacto con perros infestados por garrapatas. El tratamiento se debe iniciar de forma empírica para evitar complicaciones, incluyendo la muerte.<sup>1</sup>

Se describe un caso de una adolescente con antecedente de contacto con perros enfermos, infestados con garrapatas, quien presentó un cuadro grave de erliquiosis con meningitis.

### CASO CLÍNICO

Adolescente de 12 años, sexo femenino, con nueve días de fiebre de 38 grados, dolor retroocular, cefalea intensa, náuseas, dolor abdominal, astenia y adinamia; a las 48 horas de iniciada la enfermedad manifiesta epistaxis, artralgias, brote maculopapular eritematoso no pruriginoso y dolor pleurítico, consultó al servicio de urgencias en un primer nivel de atención donde realizan paraclínicos en los cuales evidencian bicitemia: hemoglobina: 12.9 g/dL, hematocrito: 35.2%, leucocitos: 1,900/mm<sup>3</sup>, neutrófilos: 62%, linfocitos: 33%, plaquetas: 97,200/mm<sup>3</sup> y compromiso de la función hepática AST: 58 U/L, ALT: 65 U/L. Por sospecha de dengue grave y persistencia de la fiebre remiten a nuestra institución.

La paciente tenía antecedente epidemiológico de habitar en zona rural del centro occidente de Colombia y convivir con perros que habían estado infestados de garrapatas, presentaban epistaxis y trombocitopenia. Algunos habían muerto por sangrado y anemia.

A la revisión física se describe una paciente en regulares condiciones generales, decaída, álgida, con tensión arterial de 120/56 mmHg, frecuencia cardiaca de 110 latidos x minuto, temperatura de 38.5 grados, frecuencia respiratoria de 14 respiraciones x minuto, inyección conjuntival bilateral sin secreción, dolor abdominal de predominio en epigastrio, brote maculopapular generalizado que respetaba cara, palmas y plantas (Figura 1). Al ingreso presentaba pancitopenia e hiponatremia: hemoglobina 10.9 g/L, hematocrito: 30.3%, leucocitos 2,200/mm<sup>3</sup>, neutrófilos: 1,496/mm<sup>3</sup>, linfocitos: 704/mm<sup>3</sup>, plaquetas 110,000/mm<sup>3</sup> y sodio: 133 mmol/L (Tabla 1), por sospecha de Rickettsiosis vs erliquiosis vs leptospirosis se inició manejo con doxiciclina por vía oral a dosis de 2.2 mg/kg/día y ceftriaxona intravenosa a 100 mg/kg/día. Se solicitaron varios exámenes para aclarar la etiología, entre éstos, serología para dengue:

IgM (inmunoglobulina M): negativa, IgG: positiva, antígeno NS1: negativo, también se descartó malaria con tres gotas gruesas negativas. Se estudió para Rickettsiosis con medición de anticuerpos por técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) en fase aguda y de convalecencia negativas. Se realizó estudio en busca de leptospirosis con serología: IgM e IgG negativas, PCR en LCR (líquido ceforraquídeo) negativa y cultivo de orina negativo; también se descartaron otras enfermedades de etiología viral, entre ellas, infecciones por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr por estudios serológicos que fueron negativos (Tabla 1). Debido al antecedente de habitar con perros infestados con garrapatas y que estaban enfermos, se inició estudio para erliquiosis incluyendo reacción en cadena de polimerasa (PCR) para Ehrlichia spp. en sangre, la cual fue positiva; en extendido de sangre periférica con tinción de Wright se buscaron mórulas de Ehrlichia spp., pero no se encontraron. En el día 2 de hospitalización presentó síntomas neurológicos: cefalea, fotofobia, tinnitus, diplopía y rigidez de nuca terminal, se hizo punción lumbar la cual confirmó una meningitis aséptica (con glucosa disminuida, proteínas elevadas y leucorraquia a expensas de linfocitos (Tabla 1). Previamente se realizó una resonancia magnética (RMN) cerebral cuyo reporte por radiología infantil fue normal. La ceftriaxona se suspendió al día siete y recibió 14 días de doxiciclina oral por presentar compromiso meníngeo, tuvo evolución satisfactoria, la fiebre mejoró a los tres días de haber iniciado el tratamiento y los síntomas neurológicos mejoraron progresivamente hasta su desaparición. Se dio de alta a los siete días de hospitalización, en buenas condiciones y sin secuelas neurológicas.

La prueba molecular para diagnóstico de Ehrlichia spp se realizó por amplificación enzimática de ADN para la detección cualitativa de patógenos. Se partió



Figura 1: Lesiones en piel.

Tabla 1: Seguimiento de paraclínicos.

Días de la enfermedad	Día			
	1	7	9	11
Hemoglobina (g/L)	12.9	10.2	10.9	10.6
Hematocrito (%)	35.2	28.4	30.3	29.1
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	1,900	1,500	2,200	2,800
Neutrófilos (mm <sup>3</sup> )	1,178	900	1,496	2,240
Linfocitos (mm <sup>3</sup> )	627	600	704	364
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	97,200	86,200	110,000	207,000
Creatinina (mg/dL)		0.6	0.5	0.4
Nitrógeno ureico (mg/dL)		5.9		8.0
Sodio (mmol/L)		137		133
AST (U/L)	58	49	73	207
ALT (U/L)	65	44	49	167
TP (s)		14		12.9
TPT (s)		29.8		30.8
Estudio de líquido cefalorraquídeo	Aspecto: transparente			
• Citoquímico	Glucosa: 36 mg/dL			
	Proteínas: 47.7 mg/dL			
	Leucocitos: 20/mm <sup>3</sup>			
	Neutrófilos: 16%			
	linfocitos: 84%			
• Coloración de Gram	No se observan bacterias			
	Escasa reacción leucocitaria			
• Baciloscopia	Negativa			
• KOH	No se observan estructuras micóticas			
• Cultivos para gérmenes aerobios, micosis profundas y micobacterias	Negativos			
• PCR para <i>leptospira</i>	Negativa			
• FilmArray® meningitis/encefalitis	Negativo			
Hemocultivos aerobios (#2)	Negativos			
IgG/IgM <i>Rickettsia</i> (inmunofluorescencia indirecta)	Negativa en fase aguda y de convalecencia			
Dengue (ELISA)	NS1: negativo			
	IgM: negativo			
	IgG: positiva			
IgM/IgG <i>leptospira</i> (inmunofluorescencia indirecta)	Negativo			
Cultivo <i>leptospira</i> en orina	Negativo			
PCR <i>Ehrlichia</i> spp. en sangre total	Positiva			
Gota gruesa día 1, 9, 11 de enfermedad	Negativas			
IgM virus Epstein-Barr	No reactiva			
IgM citomegalovirus	No reactiva			
Cultivo para <i>leptospira</i> en orina	Negativo			
Extendido de sangre periférica	No se observan mórulas			

AST = aspartato aminotransferasa; ALT = alanina transaminasa; TP = tiempo de protrombina; TPT = tiempo parcial de tromboplastina; KOH = hidróxido de potasio.



de una muestra de sangre total anticoagulada con EDTA almacenada en refrigeración. Una alícuota de 200  $\mu$ L de la muestra fue sometida a extracción de ADN por medio de columnas de afinidad, utilizando un estuche de la casa comercial QIAGEN (DNeasy® Blood & Tissue kit) siguiendo las instrucciones del fabricante. La amplificación de un fragmento de ADN correspondiente a 16S rRNA de *Ehrlichia* spp. fue realizada mediante PCR a tiempo real, siguiendo un protocolo validado por el laboratorio del Instituto Colombiano de Medicina Tropical, con un límite de detección de 10 copias/ $\mu$ L y la capacidad para detectar *E. canis*, *E. ewingii*, *E. chaffeensis* en la misma reacción. Una mezcla de PCR fue preparada con 400 pmol de cada iniciador y 200 pmol de una sonda específica marcada con FAM en un volumen final de 12.5  $\mu$ L, por duplicado. La amplificación fue realizada en un termociclador Rotor Gene 6000, con una desnaturalización inicial de 15 minutos a 95 °C seguida de 40 ciclos: 15 segundos a 95 °C y 45 segundos a 60 °C se detectó fluorescencia y el umbral (*threshold*) fue ajustado en 0.05. Se obtuvo amplificación y detección de un producto correspondiente al blanco molecular 16S rRNA de *Ehrlichia* spp. (*E. canis*, *E. ewingii*, *E. chaffeensis*) en la muestra analizada (Ct = 31.6).

## DISCUSIÓN

La erliquiosis es una zoonosis transmitida por la picadura de garrapatas de perros y venados, reconocida como enfermedad en humanos desde 1986. Esta entidad se relaciona con factores ambientales asociados a la pobreza, el hacinamiento y la falta de higiene.<sup>2,3</sup>

El agente etiológico es una bacteria en forma de coco, Gram negativa, que mide entre 0.5 a 1 micra de diámetro con tropismo por monocitos y granulocitos. Pertenece a la familia *Anaplasmataceae*, de la cual hacen parte cuatro géneros: *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Neorickettsia*, *Candidatus neoehrlichia*, este último es un nuevo género propuesto.<sup>4</sup>

Dentro de las especies que hacen parte del género *Ehrlichia* y que causan enfermedad en el hombre se encuentran: *E. chaffeensis*, *E. ewingii*, *E. canis*, *E. muris*, *E. ruminantium*, *E. mineirensis*. Cada especie infecta a una célula blanca específica: *E. chaffeensis* afecta a los monocitos/macrófagos causando erliquiosis monocítica humana (EMH) y *E. ewingii* afecta a los granulocitos causando erliquiosis humana *ewingii* (EHE).<sup>5</sup> Son transmitidas por diferentes

especies de garrapatas. *Amblyomma americanum*, también conocida como garrapata estrella solitaria, cuyos hospederos naturales son el perro y el venado de cola blanca, es responsable de la transmisión de *E. chaffeensis* y *E. ewingii*, geográficamente se distribuye en Estados Unidos (EU) y América del Sur.<sup>1</sup>

En algunas publicaciones se menciona transmisión a través de trasplante de órgano sólido y transfusión de hemoderivados; principalmente por el género *Anaplasma*, debido a que la bacteria sobrevive en eritrocitos congelados hasta por 18 días.<sup>6</sup>

Desde 1986, año en que se describió el primer caso de erliquiosis en Estados Unidos hasta 2005, los casos notificados por los CDC eran aproximadamente 480.<sup>5</sup> Hacia el año 2016 se considera que en Estados Unidos la incidencia anual es de 6.4 por 1 millón de habitantes.<sup>6</sup> Se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino y mayores de 40 años (61%). Datos de seroprevalencia indican que puede ser común en niños, hasta 20%, a pesar de no haber presentado sintomatología.<sup>4,7</sup> Resultados de estudios prospectivos de seroprevalencia en 2,000 niños en siete centros académicos en el sur este y centro de los Estados Unidos revelaron que el 13% tenían anticuerpos para *Ehrlichia chaffeensis* con títulos de 1:80 y 3% con títulos de 1:160.<sup>3</sup>

En América del Sur, estudios de seroprevalencia en dueños de caninos domésticos con erliquiosis reportan serología positiva en 1.2% en Brasil, 14.3% en Argentina, 10.5% en Chile y 30% en Venezuela.<sup>9</sup>

Ríos y colaboradores realizaron un estudio descriptivo, prospectivo de cohorte transversal en el que estudiaron la presencia de anticuerpos séricos tipo IgM por técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) en trabajadores del campo del departamento de Sucre, Colombia, encontrándose una prevalencia de 3.3% en ordeñadores y jornaleros.<sup>3</sup>

El primer caso de erliquiosis en Colombia se publicó en 2014 por Hidrón y colaboradores, se trata de un hombre de 19 años, residente en la costa pacífica colombiana, militar, quien se presentó con fiebre, falla respiratoria, insuficiencia renal y coagulopatía, se le hizo el diagnóstico por serología (IgM 1:160). También tenía antecedente de contacto con varios animales, incluyendo perros, como en el caso descrito.<sup>2</sup>

Se ha descrito que la mortalidad oscila entre 1 a 3% y aumenta hasta 17% en pacientes inmunocomprometidos.<sup>4</sup>

La enfermedad inicia con la picadura de una garrapata infectada, seguida de la replicación de la

bacteria en los glóbulos blancos (monocitos/macrófagos en caso de *E. chaffeensis* y granulocitos en caso de *E. ewingii*), posteriormente se forman mórulas en el interior de las células que se rompen hacia el exterior, liberando miles de bacterias en plasma que infectan más células sanas.<sup>8</sup>

*Ehrlichia* spp. es capaz de inhibir parcialmente la respuesta inmune innata, aumentando la expresión de factores antiapoptóticos y disminuyendo la expresión de citoquinas TH1 (interleucinas 12, 18), evitando así la activación de monocitos.

Los hallazgos histopatológicos frecuentes incluyen formación de granulomas, hiperplasia mieloide y megacariocitosis en la médula ósea. Algunos pacientes desarrollan eritroagocitosis y plasmocitosis. También se describen necrosis hepatocelular, granulomas hepáticos, colestasis, hiperplasia difusa de fagocitos mononucleares del bazo, hígado, ganglios linfáticos y médula ósea; infiltrados linfocíticos perivasculares de varios órganos incluyendo riñón, corazón, hígado, meninges y cerebro.<sup>7</sup> Todo lo anterior explica los hallazgos clínicos de la paciente: pancitopenia, elevación de transaminasas y meningitis.

La fiebre es el síntoma más frecuente (97%), le siguen en frecuencia: cefalea (80%), escalofríos (61%), malestar general (84%), mialgias (57%), artralgias (41%); síntomas gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea (41%), tos (26%), meningitis o meningoencefalitis, convulsiones y coma (20%), la erupción en la piel puede ser maculopapular, petequeal o una eritrodermia difusa que respeta palmas, plantas y cara y ocurre en 66% de los niños y 21% en adultos.<sup>3,7</sup> Todos estos hallazgos se encontraron en la paciente que se describe, excepto la tos, los síntomas gastrointestinales y el coma.

Las complicaciones son infrecuentes, pero pueden manifestarse durante la enfermedad aguda, algunos días después del inicio o más tardíamente y permanecer por largos periodos de tiempo aun sin infección activa. Entre ellas se han descrito: falla cardiovascular, meningitis aséptica, hemorragias, insuficiencia o falla hepática, neumonía intersticial, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), miocarditis, síndrome hemofagocítico.<sup>5,7,10,11</sup>

La afectación del sistema nervioso central (SNC) se identifica en aproximadamente el 20% de los pacientes con erliquiosis y en algunos casos puede estar asociado con convulsiones y coma. Las secuelas neurológicas a largo plazo

en niños son poco comunes, pero incluyen retraso cognitivo y deterioro de la motricidad fina.<sup>7</sup> En este caso, la paciente presentó meningitis, como complicación aguda; sin embargo, no tuvo secuelas neurológicas.

Para el diagnóstico se deben tener en cuenta los antecedentes epidemiológicos que pueden dar la clave para sospechar la enfermedad e iniciar tratamiento oportuno, así como ocurrió con este caso, quien tuvo contacto con perros infestados por garrapatas y enfermos con síntomas compatibles con erliquiosis canina: fiebre (ocasionalmente hipotermia en perros pancitopénicos), letargia, anorexia, linfadenomegalia, esplenomegalia, palidez de las mucosas, anomalías oculares y hemorragias.

Dentro de los hallazgos de laboratorio se encuentran: linfopenia (70%) y trombocitopenia (90%), las dos tienen su nadir en la primera semana de la enfermedad, anemia (50%), hiponatremia (70%), transaminitis (90%), alteraciones del LCR con: pleocitosis, hipoglucorraquia e hiperproteorraquia. Todas estas alteraciones de laboratorio se presentaron en el caso descrito.

En el extendido de sangre periférica, médula ósea y LCR se pueden observar las mórulas (agregados o microcolonias bacterianas), utilizando técnicas como Giemsa o Wright; este método tiene mejor sensibilidad durante la primera semana de la enfermedad. Las mórulas se detectan dentro de los monocitos en aproximadamente 3% de los pacientes con erliquiosis humana. Por el contrario, en los casos de anaplasmosis se pueden ver en el 25 al 75% de los pacientes.<sup>7</sup> Esta es la razón por la que en nuestro paciente no se detectaron mórulas en el extendido.

Los métodos serológicos tienen una alta tasa de reacción cruzada con el género *Anaplasma* lo que puede generar falsos positivos, se considera positivo un solo título de inmunoglobulina G  $\geq 1:256$  o seroconversión con título mínimo de 1:64. La técnica recomendada es IFI con aumento de cuatro veces los títulos de anticuerpos IgG tomados en fase aguda y en fase de convalecencia. Durante la primera semana de la enfermedad, la sensibilidad de este método varía entre 20 a 55%, aumentando hacia la tercera semana hasta un 90%.

La realización del cultivo no se recomienda en la práctica clínica, debido al crecimiento lento de esta bacteria; su utilización se reserva para la práctica experimental en el laboratorio.

Otro método diagnóstico es la inmunohistoquímica en médula ósea, su sensibilidad disminuye después

del inicio de la terapia antibiótica o después de las primeras 48 horas de la enfermedad.

La PCR se ha convertido en la prueba de elección para confirmar el diagnóstico de esta infección, debido a su alta especificidad (60-85%) y sensibilidad (60-85% para *E. chaffeensis* y 67-90% para *A. phagocytophilum*), así como a su rapidez. La PCR es la única prueba de diagnóstico definitiva para la infección por *E. ewingii*, ya que ésta no es cultivable. Se han descrito pruebas múltiples capaces de detectar varios agentes etiológicos relacionados, como la que se utilizó para hacer el diagnóstico en nuestro caso que tiene la capacidad de detectar tres especies: *E. canis*, *E. ewingii*, *E. chaffeensis*. La PCR en sangre total está disponible comercialmente y permite un diagnóstico rápido de infección hasta en un 85% de los casos. Esta prueba tiene mayor sensibilidad en la primera semana de la enfermedad y puede disminuir después de iniciada la doxiciclina; es particularmente importante para la detección de la infección en etapas tempranas cuando los niveles de anticuerpos son muy bajos o indetectables. Puede realizarse en LCR, aunque la sensibilidad es inferior que en sangre, probablemente debido a un volumen significativamente menor de células infectadas.<sup>4,5,7</sup>

La definición de caso de erliquiosis según los CDC es la siguiente:

1. Fiebre indiferenciada y al menos uno de los siguientes:
  - a. PCR positiva en sangre o tejidos.
  - b. Incremento de cuatro veces los títulos de IgG pareados con cuatro semanas de diferencia (fase aguda y de convalecencia).
  - c. Demostración del microorganismo en sangre periférica o tejidos.<sup>8</sup>

Por lo tanto, el caso que se presenta es un caso confirmado de erliquiosis humana.

Debido a que los síntomas son inespecíficos, los diagnósticos diferenciales a considerar son múltiples, incluyendo otras infecciones transmitidas por garrapatas: rickettsiosis, fiebre recurrente, tularemia, babesiosis y otras enfermedades como leptospirosis, hepatitis virales, dengue, fiebre tifoidea, salmonelosis y endocarditis, entre otras.<sup>2</sup>

El tratamiento se debe instaurar de forma temprana ante la sospecha clínica, no se deben esperar resultados de pruebas confirmatorias. Se propone el uso de doxiciclina para todas las edades durante

siete días y si hay compromiso del sistema nervioso central se puede extender hasta 14. En pacientes con historia de hipersensibilidad y durante el embarazo se puede dar rifampicina como alternativa.

La mayoría de los casos presentan mejoría parcial de los síntomas en las primeras 24 horas de iniciado el tratamiento y mejoría significativa a las 72 horas; de lo contrario se debe reevaluar el diagnóstico.

Hamburg y colaboradores, en un estudio de cohorte retrospectiva de 46 casos de erliquiosis, compararon el desenlace de pacientes diagnosticados por PCR, cuando se administraba tempranamente doxiciclina (primeras 24 horas vs posterior a las 24 horas) encontrando que los pacientes con tratamiento temprano tenían mejor evolución.<sup>11</sup>

El pronóstico de esta entidad es variable, algunos pacientes presentan secuelas neurológicas como retraso cognitivo, alteración de la motricidad fina, neuropatía periférica.

No se recomienda ningún tipo de aislamiento específico, sólo se requieren precauciones estándar, tampoco se recomienda profilaxis postpicadura pues no se ha comprobado su eficacia.<sup>4</sup>

## CONCLUSIÓN

La erliquiosis humana es una zoonosis transmitida por garrapatas que está siendo descrita con mayor frecuencia en pacientes de todas las edades. Se debe sospechar en un paciente febril, con antecedente de picadura por garrapatas y hallazgos como leucopenia, trombocitopenia y transaminasas elevadas. En estos casos, el tratamiento con doxiciclina se debe iniciar de forma inmediata para mejorar el pronóstico.

## REFERENCIAS

1. Ismail N, Bloch KC, McBride JW. Human ehrlichiosis and anaplasmosis. Clin Laborat Med. 2010; 30 (1): 261-292.
2. Hidrón Botero A, Muñoz Ramírez F, Vega Miranda J. Primer caso de ehrlichiosis monocítica humana reportado en Colombia. Infectio. 2014; 18 (4): 162-166.
3. Ríos R, Franco S, Mattar S, Urrea M, Tique V. Seroprevalence of *Leptospira sp.*, *Rickettsia sp.* and *Ehrlichia sp.* in rural workers of Sucre, Colombia. Infectio. 2008; 12 (2): 90-95.
4. American Academy of Pediatrics. Human ehrlichiosis, anaplasmosis, and related infections attributable to bacteria in the family *Anaplasmataceae*. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red book: 2018-2021 report of the committee on infectious diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018-2021. pp. 323-327.

5. Dumler JS, Madigan JE, Pusterla N, Bakken JS. Ehrlichioses in humans: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment. Clin Infect Dis. 2007; 45 (Supplement 1): S45-S51.
6. Biggs HM. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: rocky mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis-United States. MMWR Recomm Rep [Internet]. 2016 [citado 7 de abril de 2020]; 65. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6502a1.htm>
7. Ismail N, McBride JW. Tick-borne emerging infections. Clinics in Laboratory Medicine. 2017; 37 (2): 317-340.
8. Lantos P, Krause PJ. Ehrlichiosis in children. Semin Pediatr Infect Dis. 2002; 13 (4): 249-256.
9. Barrios AL, Lí EO, Suárez AF, Manchego SA, Hoyos SL. Evidencia hematológica y serológica de *Ehrlichia spp* en propietarios de caninos domésticos con antecedentes de ehrlichiosis en Lima metropolitana. Rev Investig Vet Perú. 2013; 24 (1): 64-71.
10. Otrrock ZK, Eby CS, Burnham CD. Human ehrlichiosis at a tertiary-care academic medical center: Clinical associations and outcomes of transplant patients and patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood Cells Mol Dis. 2019; 77: 17-22.
11. Hamburg BJ, Storch GA, Micek ST, Kollef MH. The importance of early treatment with doxycycline in human ehrlichiosis. Medicine. 2008; 87 (2): 53-60.

*Correspondencia:*

**Alixandra De la Espriella Pérez**

Calle 78b No. 69-240,

Medellín, Antioquia.

Teléfono: (574) 4459387

E-mail: [alixandradelaespriella2@hotmail.com](mailto:alixandradelaespriella2@hotmail.com)



## Paracoccidioidomicosis en población pediátrica: revisión de literatura

### Paracoccidioidomycosis in pediatric population: literature review

Daniel S González-Restrepo,\* Iván Benavides,\* Lilia Ramírez,\* Pío López\*†

\* Facultad de Medicina de la Universidad del Valle. Cali, Colombia.

† Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE). México.

#### RESUMEN

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad que generalmente se presenta en hombres adultos cuya labor está asociada a actividades agrícolas en América Latina. En dicha población, la micosis se manifiesta de forma crónica; mientras que en la población pediátrica su prevalencia es menor, la afectación pulmonar no es frecuente y se manifiesta de forma aguda/subaguda. A continuación, presentamos el caso de una paciente de siete años de edad a quien se le diagnosticó esta micosis mediante biopsia hepática. Se describen los hallazgos clínicos y paraclínicos y una revisión de la literatura.

**Palabras clave:** Población pediátrica en paracoccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis.

#### ABSTRACT

*Paracoccidioidomycosis is a disease that generally occurs in adult men whose labor is associated with agricultural activities in Latin America. In this population the mycosis manifests in a chronic form. On the other hand, in the pediatric population its prevalence is lower, lung involvement is not common and it is expressed in an acute/subacute form. Next, we present the case of a 7-year-old female patient who was diagnosed with this mycosis by liver biopsy. The clinical and paraclinical findings and a literature review are described.*

**Keywords:** Pediatric population in paracoccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis.

#### REPORTE DE CASO

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad micótica sistémica causada por *Paracoccidioides brasiliensis* y *Paracoccidioides lutzii*. La mayoría de los casos ocurren en hombres adultos que trabajan en el área agrícola. Los reportes de casos en población pediátrica son escasos en la literatura. A continuación, presentamos un caso de paracoccidioidomicosis pediátrica en Colombia.

Paciente femenino de siete años de edad proveniente de Cartago, Valle del Cauca. Presentó síntomas de 10 días de evolución consistentes en palidez, ictericia, elevaciones térmicas cuantificadas a 38 °C y dos episodios de epistaxis. Como antece-

dente patológico contaba con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática.

En la exploración física de ingreso encontramos múltiples adenopatías móviles no dolorosas a nivel cervical, supraclavicular e inguinal. Entre las pruebas paraclínicas solicitadas en la evaluación, llama la atención hemograma con leucocitosis:  $20,880 \times 10^3$ , neutrofilia:  $10,770 \times 10^3$ , eosinofilia:  $2,460 \times 10^3$ , linfocitos:  $5,990 \times 10^3$  y monocitos:  $1,550 \times 10^3$ . Además anemia con hemoglobina: 5.3 g/dL, hematocrito: 19.7%, plaquetas:  $68,000 \text{ mm}^3$ .

Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) abdominal, la cual evidenció adenopatías extensas en hilio hepático (*Figura 1A*), peripancreáticas, mesentéricas y retroperitoneales. TAC de tórax con



Financiamiento: Ninguno.  
Conflicto de intereses: Ninguno.

**Citar como:** González-Restrepo DS, Benavides I, Ramírez L, López P. Paracoccidioidomycosis en población pediátrica: revisión de literatura. Rev Latin Infect Pediatr. 2021; 34 (1): 48-50. <https://dx.doi.org/10.35366/99828>



parénquima pulmonar sin consolidación, pero con presencia de lesiones óseas osteolíticas subcostales, en omóplato y vértebra T12 (*Figura 1B*).

Se realiza aspiración de médula ósea, cuyo reporte muestra un marcado aumento de eosinófilos, sin presencia de microorganismos ni blastos. Para finalizar, se realizó una biopsia de ganglio linfático hepático, que confirma la presencia de estructuras fúngicas compatibles con paracoccidioidomicosis con extensas áreas de necrosis (*Figura 2*).

En la actualidad, la paciente se encuentra estable, con adecuada evolución clínica bajo manejo con anfotericina B liposomal.

## DISCUSIÓN

La paracoccidioidomicosis es una micosis sistémica, profunda y progresiva causada por un hongo termodimórfico, *Paracoccidioides brasiliensis*, el cual está formado por cuatro especies filogenéticas diferentes: PS1, PS2, PS3 y PS4 y en menor medida por una especie recientemente descrita, *Paracoccidioides lutzii*, ubicado en el centro de Brasil.<sup>1</sup> Ésta es una enfermedad endémica en áreas húmedas tropicales y subtropicales de América Latina ricas en materia orgánica, arroyos, ríos y vegetación. Es común en Brasil, donde se detecta el 80% de todos los pacientes y donde es una de las principales causas de mortalidad.<sup>2,3</sup>

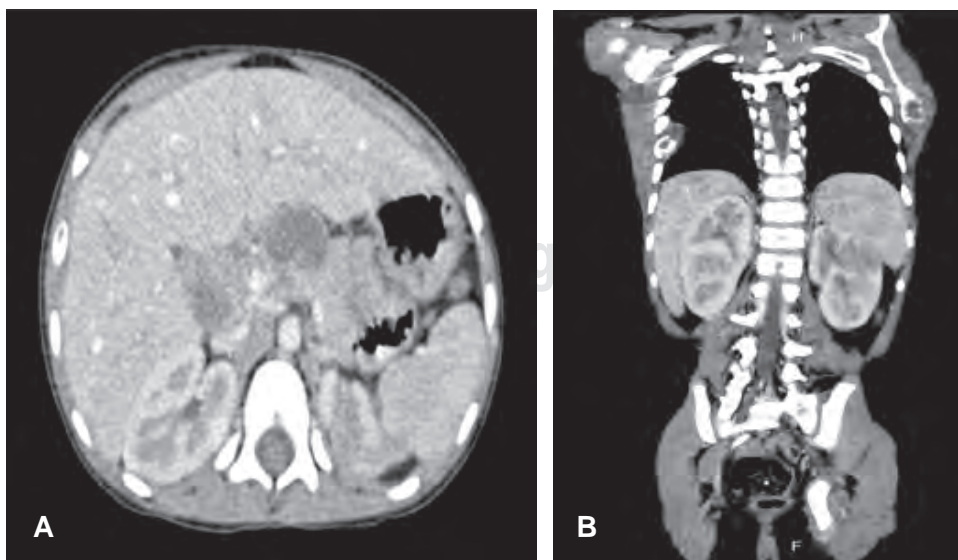
La mayoría de los pacientes tienen 30 años de edad o más. Suele afectar a hombres que se

desempeñan en tareas agrícolas. La micosis es rara en niños (< 2%) y adolescentes (< 9%). Varias series con más de 5,000 pacientes destacaron que la relación entre hombres y mujeres era de 11:1.1, respectivamente. Una explicación a esto es la acción de la hormona femenina 17-B-estradiol, la cual tiene un efecto inhibitorio sobre la fase de levadura del hongo. La ausencia de estos factores en los niños explica por qué la presentación de la enfermedad es similar en ambos sexos.<sup>4</sup>

La micosis puede presentarse de forma aguda/subaguda, la cual es común en niños y adolescentes, (como es el caso de nuestro paciente) o de forma crónica, que corresponde a la mayoría de presentaciones clínicas (90%) y se diagnostica en adultos.

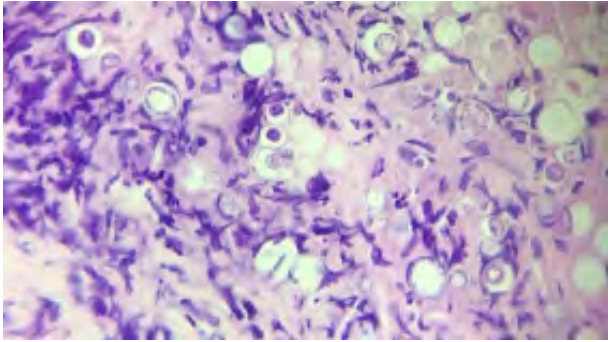
La forma aguda/subaguda se caracteriza por linfadenopatía difusa, hepatoesplenomegalia, diarrea e ictericia. Rara vez se observa afectación pulmonar. A nivel paraclínico se puede encontrar leucocitosis con eosinofilia, anemia, hipergammaglobulinemia e hipoalbuminemia.<sup>2</sup> Nuestra paciente presentó hallazgos clínicos y paraclínicos publicados en la literatura.

El diagnóstico se basa en la identificación directa del hongo con el microscopio en su fase de levadura, donde se observará la gemación múltiple, la cual da una imagen característica de rueda de timón. El cultivo, la evaluación histopatológica mediante tinciones especiales de plata con metenamina ácido peryódico de Schiff (PAS) o Grocott-Gomori y la reacción en



**Figura 1:**

**A)** Múltiples adenopatías a nivel hepático. **B)** Lesiones osteolíticas a nivel de costilla y omóplato.



**Figura 2:** Parénquima hepático con infiltrado inflamatorio crónico portal con componente de eosinófilico, histiocitos epitelioides y abundantes microorganismos encapsulados, esféricos eosinófilicos. Estructuras micóticas positivas para ácido peryódico de Schiff (PAS, por sus siglas en inglés) y Grocott-Gomori.

cadena de la polimerasa son herramientas que también han demostrado su utilidad.<sup>1-5</sup>

En los niños, la duración total precisa de la terapia varía según la gravedad de la enfermedad y de la respuesta clínica del paciente al tratamiento.

Muchos expertos prefieren la anfotericina B para el tratamiento inicial de la paracoccidioidomicosis grave. La terapia oral con itraconazol es el tratamiento de elección para infecciones menos severas o localizadas, y para completar el tratamiento cuando se emplea anfotericina B inicialmente.<sup>6-8</sup>

Por otro lado, la paracoccidioidomicosis es la única enfermedad fúngica que puede tratarse con éxito con sulfamidas.<sup>5-9</sup> El trimetoprim-sulfametoxazol intravenoso es una alternativa, puede administrarse inicialmente por vía intravenosa y después hacer un cambio a vía oral cuando se haya observado una mejoría clínica, generalmente después de tres a seis

semanas. La duración del tratamiento total suele ser de seis a 12 meses.<sup>10</sup>

## REFERENCIAS

1. Benett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas: principios y práctica. Capítulo 269. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2015. pp. 3166-3174.
2. Martinez R. New trends in paracoccidioidomycosis epidemiology. *J Fungi (Basel)*. 2017; 3 (1): 1.
3. Martinez R. Epidemiology of paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015; 57 (Suppl 19): 11-20.
4. Ryan ET, Hill DR, Solomon T, Aronson N, Endy TP. Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases. Chapter 80. 10th edition. London: Elsevier; 2020. p. 674.
5. Choque Barrera M, Suárez Barrientos EL, Calderón López ME. Paracoccidioidomycosis, a propósito de un caso. *Gac Med Bol*. 2015; 38 (1): 30-33.
6. Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P. Feigin and cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019.
7. American Academy of Pediatrics. Paracoccidioidomycosis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 590.
8. de Arruda JAA, Schuch LF, Abreu LG, Silva LVO, Mosconi C, Monteiro JLGC et al. A multicentre study of oral paracoccidioidomycosis: analysis of 320 cases and literature review. *Oral Dis*. 2018; 24 (8): 1492-1502. doi: 10.1111/odi.12925.
9. Cole DC, Govender NP, Chakrabarti A, Sacarlal J, Denning DW. Improvement of fungal disease identification and management: combined health systems and public health approaches. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17 (12): e412-e419.
10. Trindade AH, Meira HC, Pereira IF, de Lacerda JCT, de Mesquita RA, Santos VR. Oral paracoccidioidomycosis: retrospective analysis of 55 Brazilian patients. *Mycoses*. 2017; 60 (8): 521-525.

*Correspondencia:*

**Dr. Pío López**

E-mail: pio.lopez@ceiponline.org

La **Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica** es el órgano oficial de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) y Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP), así como órgano difusor de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). La revista publica artículos originales, casos clínicos, temas de revisión, informes de casos clínicos, notas de historia, editoriales por invitación, cartas al editor y noticias varias de SLIPE, AMIP y SEIP. Para su aceptación, todos los artículos son analizados inicialmente al menos por dos revisores y finalmente ratificados por el Comité Editorial.

La **Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica** acepta, en términos generales, las indicaciones establecidas por el *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*. La versión actualizada 2016 de las *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* disponible en [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Una traducción al español de esta versión debe elaborarse de acuerdo con las recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas. La versión actualizada se encuentra disponible en: [www.medigraphic.com/requisitos](http://www.medigraphic.com/requisitos).

El envío del manuscrito implica que éste es un trabajo que no ha sido publicado (excepto en forma de resumen) y que no será enviado a ninguna otra revista. Los artículos aceptados serán propiedad de la **Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica** y no podrán ser publicados (ni completos, ni parcialmente) en ninguna otra parte sin consentimiento escrito del editor.

El autor principal debe guardar una copia completa del manuscrito original.

Los artículos deberán enviarse al editor de la **Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica**, a la dirección electrónica: [reveip@yahoo.com.mx](mailto:reveip@yahoo.com.mx)

I. **Artículo original:** Puede ser investigación básica o clínica y tiene las siguientes características:

- a) **Título:** Representativo de los hallazgos del estudio. Agregar un título corto para las páginas internas. (Es importante identificar si es un estudio aleatorizado o control.)
  - b) **Resumen estructurado:** Debe incluir introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones; en español y en inglés, con palabras clave y *key words*.
  - c) **Introducción:** Describe los estudios que permiten entender el objetivo del trabajo, mismo que se menciona al final de la introducción (no se escriben aparte los objetivos, la hipótesis ni los planteamientos).
  - d) **Material y métodos:** Parte importante que debe explicar con todo detalle cómo se desarrolló la investigación y, en especial, que sea reproducible. (Mencionar tipo de estudio, observacional o experimental.)
  - e) **Resultados:** En esta sección, de acuerdo con el diseño del estudio, deben presentarse todos los resultados; no se comentan. Si hay cuadros de resultados o figuras (gráficas o imágenes), deben presentarse aparte, en las últimas páginas, con pie de figura.
  - f) **Discusión:** Con base en bibliografía actualizada que apoye los resultados. Las conclusiones se mencionan al final de esta sección.
  - g) **Bibliografía:** Deberá seguir las especificaciones descritas más adelante.
  - h) **Número de páginas o cuartillas:** un máximo de 10. Figuras: 5-7 máximo.
  - i) **Financiamiento y conflicto de intereses:** Indicar si cuenta con financiamiento y conflicto de intereses.
- II. **Artículo de caso clínico** (1-2 casos) o serie de casos (más de 3 casos clínicos):
- a) **Título:** Debe especificar si se trata de un caso clínico o una serie de casos clínicos.
  - b) **Resumen:** Con palabras clave y abstract con *key words*. Debe describir el caso brevemente y la importancia de su publicación.
  - c) **Introducción:** Se trata la enfermedad o causa atribuible.



- d) **Presentación del (los) caso(s) clínico(s):** Descripción clínica, laboratorio y otros. Mencionar el tiempo en que se reunieron estos casos. Las figuras o cuadros van en hojas aparte.
- e) **Discusión:** Se comentan las referencias bibliográficas más recientes o necesarias para entender la importancia o relevancia del caso clínico.
- f) **Número de cuartillas:** máximo 10. Figuras: 5-8.
- c) **Introducción** y, si se consideran necesarios, subtítulos: Puede iniciarse con el tema a tratar sin divisiones.
- d) **Bibliografía:** Reciente y necesaria para el texto.
- e) **Número de cuartillas:** 20 máximo. Figuras: 5-8 máximo.

### III. Artículo de revisión:

- a) **Título:** que especifique claramente el tema a tratar.
- b) **Resumen:** En español y en inglés, con palabras clave y key words.

**IV. Carta al editor:** Esta sección es para documentos de interés social, bioética, normativos, complementarios a uno de los artículos de investigación. No tiene un formato especial.

**V. Artículo de historia:** Al igual que en «carta al editor», el autor tiene la libertad de desarrollar un tema sobre la historia de la medicina. Se aceptan cinco imágenes como máximo.

### Transferencia de Derechos de Autor

Título del artículo:

Autor (es):

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y que no ha sido previamente publicado. También manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en la [Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica](#), los derechos de autor serán propiedad de la revista.

Nombre y firma de todos los autores

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Lugar y fecha:



XIX CONGRESO LATINOAMERICANO DE  
**INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**  
**— SLIPE 2021 —**

Buenos Aires, Argentina - 13 al 15 de Octubre de 2021







**XXXIX**  
**Congreso Interamericano de**  
**Infectología Pediátrica**  
**León 2020**

**9-12 Jun. 2021**

Centro de Convenciones  
"Poliforum León" León, Gto.



INFORMACIÓN DE INTERÉS



CLINICAL WORKING PARTY OF  
THE EUROPEAN SOCIETY OF IMMUNODEFICIENCIES

**MULTIDISCIPLINARY SYMPOSIUM ON THE  
IMMUNOLOGICAL CONSEQUENCES OF TARGETED  
IMMUNE THERAPIES**

**27-29 SEPTEMBER, 2021 | ONLINE**

[2021.esidmeeting.org](https://2021.esidmeeting.org)

**Online  
2021**







# Rezplen®

Claritromicina/Ambroxol

*La unión que da la solución*

Cuando el proceso infeccioso de vías respiratorias cursa con hipersecreción, **Rezplen** es la unión que da la solución.



- Rinofaringitis
- Sinusitis
- Bronquitis aguda
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Fibrosis quística



REZP-01A/ter-17  
No. de entrada: 173300202C2537

Itra.

Senosiain.

# 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

Itra.

Senosiain.



En el tratamiento de la Varicela

# CICLOFERON®

Aciclovir

30 AÑOS  
SIENDO LÍDER

Líder como Antiviral específico  
en VARICELA y HERPES<sup>1</sup>

- ✓ Terapia combinada<sup>2</sup>: El uso de Cicloferon oral y cutáneo para la varicela en niños, reduce el número e intensidad de las lesiones.
- ✓ Cicloferon es absorbido por las células infectadas impidiendo la replicación viral.<sup>3</sup>
- ✓ Eficacia y seguridad en el uso de terapia combinada sistémica y tópica.<sup>2</sup>
- ✓ Reduce el número de días con fiebre.<sup>4</sup>

Reincorpora al pequeño  
paciente a sus actividades



Tratamiento CUTÁNEO<sup>5</sup>

Tratamiento SISTÉMICO<sup>6</sup>

1. INTE IMS, 10, 2019. 2. Castañeda J, Lago A. Tratamiento de la varicela con aciclovir en presentación oral y spray en la práctica privada en niños mexicanos. Rev Enf Infecc Ped 2005;72:112-6. 3. Sariego H, Díaz A, Baldrín R. Primoinfección por virus del herpes simple tipo 4. Klassen TP, Hartling L, Wiebe N et al. Aciclovir para el tratamiento de la varicela en niños y adolescentes sin otra enfermedad. La Biblioteca Cochrane Plus. The Cochrane Library. Internet. En línea: <https://www.cochrane.org/es/CD002980/aciclovir-para-el-tratamiento-de-la-varicela-en-ninos-y-adolescentes-sin-otra-enfermedad> Consultado en: mayo de 2019. 5. Cicloferon®. Solución en Spray. Información para prescribir. 6. Cicloferon®. Suspensión. Información para prescribir. Cicloferon XTRM solución Reg. Núm.: 111M2010 SSA VI Cicloferon Suspensión Reg. Núm.: 238M33 SSA IV Aviso de publicidad: 203300202C0647 \*Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@liomont.com.mx](mailto:farmacovigilancia@liomont.com.mx) o en la página de internet: [www.liomont.com.mx](http://www.liomont.com.mx).







# Jarsix®

Menos es más

Nuevo

La concentración precisa de **loratadina + betametasona** que se requiere para obtener un efecto:

- ⦿ **Antihistamínico**
- ⦿ **Antialérgico**
- ⦿ **Antiinflamatorio**

Jarsix actúa tanto en la fase temprana como en la fase tardía de la reacción alérgica, controlando eficazmente la sintomatología.

**24hr**  
de alivio

## Tabletas y solución:

**Adultos y  
>12 años**

1 tableta cada  
12 horas

**6-12 años,  
> 30 kg**

5 ml cada  
12 horas

**4-6 años,  
30 kg o menos**

2.5 ml cada  
12 horas

Revisar IPP:



JARS-01A-19  
NO. DE ENTRADA: 193300202C5081

ALTIA®

Senosiain®