

# REVISTA LATINOAMERICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

VOLUMEN 34, NÚMERO 3 JULIO-SEPTIEMBRE 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

Retiro de las precauciones específicas de aislamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 en entornos hospitalarios

*Eduardo Arias de la Garza, Hilda Hernández Orozco*

## HIGHLIGHTS

Virus Heartland: un *Bunyaviridae* trasmítido por garrapatas en América

*Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano*

## ARTÍCULO ORIGINAL

Optimización del diagnóstico etiológico en niños hospitalizados por empiema pleural y sus beneficios

*Elizabeth Assandri, Claudia Gutiérrez, Federica Badía, Mónica Pujadas, Inés Mota, Adriana Varela, Karina Machado, Ana Paula Méndez, Eliana Pérez, Natalia Hermida, Valeria Le Pera, Eduardo Rompani, M Catalina Pérez, Gabriela Algorta*

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Ectima gangrenoso en pacientes pediátricos hematooncológicos, infección oportunista. Revisión de casos clínicos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

*Esaú Luis Nieto, Alfredo Morayta Ramírez Corona, Javier Ordoñez Ortega, Jetzamín Gutiérrez Muñoz*

Revisión breve sobre la nebulización en tiempos de COVID-19

*Désirée Larenas-Linnemann, Ramsés Hernández Pliego, Jorge García Magaña*

## CASOS CLÍNICOS

Neuroinfección por *Listeria monocytogenes* en una paciente pediátrica con leucemia aguda linfoblástica de reciente diagnóstico.

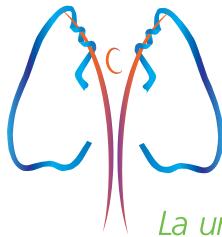
La relevancia del diagnóstico precoz

*Abel Valderrama Cisneros, Nathaly Navarro Parada, John Lopera Marín, Laura Castañeda Correa*

Tuberculosis intestinal y pulmonar cavitada en una paciente previamente sana

*María Paula Guerrero G*





# Rezplen

*La unión que da la solución*

Claritromicina/Ambroxol

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

**Rezplen**  
tabletas y suspensión  
con sólo  
dos tomas al día  
es la solución

**Itra**



**Senosiain®**

Junta Directiva 2019-2021

<b>Presidente</b>	Dr. Pío López López	(Colombia)
<b>Vicepresidente</b>	Dr. Roberto Debagg	(Argentina)
<b>Secretaria</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 Mascarenhas	(México)

**Presidentes de Capítulos**

México,	
C. América y Caribe	Dr. Antonio Luévanos
Andino	Dr. Enrique Gutiérrez
Cono Sur	Dr. Marco Safadi

**Consejo Científico**

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

**Delegados por país**

Dra. Gabriela Ensinck	(Argentina)
Dr. Juan Pablo Rodríguez	(Bolivia)
Dr. Eitan Berezin	(Brasil)
Dr. Rodolfo Villena	(Chile)
Dr. Enrique Gutiérrez	(Colombia)
Dra. Alejandra Soriano	(Costa Rica)
Dra. Mildred Zambrano	(Ecuador)
Dra. Lourdes Dueñas	(El Salvador)
Dr. Javier Aristegui	(España)
Dr. Carlos Fernando Grazioso	(Guatemala)
Dr. Olbey Desinor	(Haití)
Dr. Renato Valenzuela	(Honduras)
Dr. Antonio Luévanos	(México)
Dra. María Mercedes Somarriba	(Nicaragua)
Dra. Dora Estriepaute	(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</b>	<b>Vocales</b>
Cristina Calvo Rey	Alfredo Tagarro García John Ramírez Cuentas
<b>Antiguo Presidente</b>	Ana Isabel Menasalvas Ruiz
José Tomás Ramos Amador	Begoña Carazo Gallego María de la Cinta Moraleda Redecilla
<b>Vicepresidente</b>	Irene Rivero Calle
Fernando Baquero Artigao	Laura Francisco González
<b>Secretaria</b>	<b>Coordinador de la página web</b>
Leticia Martínez Campos	David Aguilera Alonso
<b>Tesorero</b>	<b>Responsable de Redes Sociales</b>
Luis Escosa García	Irene Maté Cano

Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica

**Editor Científico**

Dr. Napoleón González Saldaña Dr. Marte Hernández Porras

Comité Editorial Internacional

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

Colaboración Especial

Dra. Virginia Díaz Jiménez	(México)
Dr. Iván Renato Zufiiga 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 3, julio-septiembre 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.slipe.org](http://www.slipe.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 reverte 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, prensa, 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 2021-2023

<b>Presidente</b>	Dr. Enrique Rodríguez Barragán	Dr. Pedro A. Martínez Arce
<b>Vicepresidente</b>	Dr. Francisco Javier Otero Mendoza	Dr. Mónica Mercado Uribe
<b>Secretario General</b>	Dr. Ismael Francisco Herrera Benavente	Dr. José de Jesús Coria Lorenzo
<b>Tesorera</b>	Dra. Mirella Vázquez Rivera	Dr. Francisco J. Otero Mendoza
<b>Consejo Consultivo</b>	Dr. Napoleón González Saldaña	<b>Vocales del Interior del País</b>
	Dr. Abiel Mascareñas de los Santos	Dra. Rocío Arias Cruz
	Dr. Raúl Romero Cabello	Dr. Germán Sorchni Barrón
	Dr. Antonio Luévanos Velázquez	<b>Comité asesor permanente</b>
		Dr. Andrés Noé Torales Torales
		Dr. Napoleón González Saldaña
		Dr. Luis Equiza Salomón
		Dr. Marte Hernández Porras
		Dr. F. Javier Ortiz Ibarra
		Dr. Carlos Nesbitt Falomir
		Dr. Mercedes Macías Parra
		Dr. Lucila Martínez Medina
		Dr. Patricia Saltigeral Simental
		Dr. Mirella Vázquez Rivera
		Dr. José Luis Castañeda Narváez
		Dra. Amalia Becerra Aquino
		Dr. José Carlos Pérez Escobedo
		Dr. Alfredo Moratay Ramírez
		Dr. Antonio Luévanos Velázquez
		Dr. Luis Xochihua Díaz
		<b>Delegados estatales de la AMIP</b>
		<b>Aguascalientes</b>
		Dr. Benjamín Madrigal Alonso
		Dra. Lucila Martínez Medina
		<b>Baja California</b>
		Dr. Jorge Field Cortázares
		<b>Chihuahua</b>
		Dr. Moisés Ramírez López
		Dr. Carlos Nesbitt Falomir
		<b>Coahuila</b>
		Dr. Germán Sorchni Barrón
		Dr. Ramón Cárdenas Barragán
		Dr. Jesús de Lara Huerta
		Dr. Eduardo Zermeno González
		<b>Estado de México</b>
		Dr. Joaquín Rincón Zuno
		<b>Guanajuato</b>
		Dr. Manuel de Andá Gómez
		Dra. Mónica L. Reyes Berlanga
		Dr. Rafael Hernández Magaña
		<b>Hidalgo</b>
		Dr. José Manuel Juárez Soto
		<b>Jalisco</b>
		Dr. Arturo Plasencia Hernández
		Dr. Carlos H. Castellanos González
		Dr. Antonio Luévanos Velázquez
		<b>Michoacán</b>
		Dr. José Luis Calderón Rodríguez
		Dra. Juanita del C. Chacón Sánchez
		<b>Morelos</b>
		Dr. Ángel C. Martínez Ramírez
		<b>Nayarit</b>
		Dr. Francisco Matías Soria Saavedra
		<b>Nuevo León</b>
		Dr. Abiel Mascareñas de los Santos
		Dra. Amilia G. Becerra Aquino
		<b>Oaxaca</b>
		Dra. Rocío Arias Cruz
		<b>Puebla</b>
		Dr. Andrés Noé Torales Torales
		Dr. Humberto Acosta Sánchez
		<b>Querétaro</b>
		Dr. José Luis Gutiérrez Ledesma
		<b>San Luis Potosí</b>
		Dr. Armando Rentería Cárdenas
		Dr. Ismael F. Herrera Benavente
		Dr. Ulises Reyes Gómez
		<b>Tabasco</b>
		Dr. Gonzalo Antonio Neme Díaz
		<b>Veracruz</b>
		Dr. José Carlos Pérez Escobedo
		Dr. Manuel Ybarra Muñiz
		<b>Yucatán</b>
		Dr. Enrique Fuentel Florencia
		<b>Zacatecas</b>
		Dr. Marco Antonio Macías Flores

Comité Editorial Nacional

Dra. Griselda Hernández Tepichin	(AMIP)
Dr. José de Jesús Coria Lorenzo	(HIM)
Dr. Agustín de Cola Ramero	(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 Carabajal 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)

 graphimedic  
S.A. de C.V.

Dirección Científica

Dr. Napoleón González Saldaña

Dr. Marte Hernández Porras

Revista Latinoamericana de  
**Infectología Pediátrica**

CONTENIDO / CONTENTS

Vol. 34 • Núm. 3 • Julio - Septiembre 2021

**Editorial**

- 115 **Retiro de las precauciones específicas de aislamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 en entornos hospitalarios**  
*Withdrawal of specific isolation precautions for patients with SARS-CoV-2 infection in hospital settings*  
Eduardo Arias de la Garza, Hilda Hernández Orozco

**Highlights**

- 118 **Virus Heartland: un *Bunyaviridae* trasmitido por garrapatas en América**  
*Heartland virus: a tick-borne Bunyaviridae in America*  
Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

**Artículo original**

- 120 **Optimización del diagnóstico etiológico en niños hospitalizados por empiema pleural y sus beneficios**  
*Optimization of etiologic diagnosis in children hospitalized for pleural empyema and its benefits*  
Elizabeth Assandri, Claudia Gutiérrez, Federica Badía, Mónica Pujadas, Inés Mota, Adriana Varela, Karina Machado, Ana Paula Méndez, Eliana Pérez, Natalia Hermida, Valeria Le Pera, Eduardo Rompani, M Catalina Pérez, Gabriela Algorta

**Artículos de revisión**

- 128 **Ectima gangrenoso en pacientes pediátricos hematooncológicos, infección oportunista. Revisión de casos clínicos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre**  
*Gangrenous ecthyma in pediatric hemato-oncologic patients, opportunistic infection. Review of clinical cases in Centro Médico Nacional 20 de Noviembre*  
Esaú Luis Nieto, Alfredo Morayta Ramírez Corona, Javier Ordoñez Ortega, Jetzamín Gutiérrez Muñoz
- 135 **Revisión breve sobre la nebulización en tiempos de COVID-19**  
*Brief review on nebulization in times of COVID-19*  
Désirée Larenas-Linnemann, Ramsés Hernández Pliego, Jorge García Magaña

**Casos clínicos**

- 142 **Neuroinfección por *Listeria monocytogenes* en una paciente pediátrica con leucemia aguda linfoblástica de reciente diagnóstico. La relevancia del diagnóstico precoz**  
*Listeria monocytogenes neuroinfection in a pediatric patient with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. The relevance of early diagnosis*  
Abel Valderrama Cisneros, Nathaly Navarro Parada, John Lopera Marín, Laura Castañeda Correa
- 148 **Tuberculosis intestinal y pulmonar cavitada en una paciente previamente sana**  
*Cavitated pulmonary and intestinal tuberculosis in a previously healthy patient*  
María Paula Guerrero G



[www.medigraphic.com/infectologiapediatrica](http://www.medigraphic.com/infectologiapediatrica)

## Retiro de las precauciones específicas de aislamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 en entornos hospitalarios

Withdrawal of specific isolation precautions for patients with SARS-CoV-2 infection in hospital settings

Eduardo Arias de la Garza,\* Hilda Hernández Orozco\*

\* Departamento de Infectología Pediátrica y Comité de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud INP.

La información disponible en la literatura indica que los pacientes con COVID-19 leve a moderado ya no son infectantes posterior a 10 días del inicio de los síntomas. La mayoría de los pacientes con enfermedad más grave o en estado crítico, además de los inmunocomprometidos, probablemente siguen siendo infectantes por no más de 20 días después de la aparición de los síntomas; sin embargo, han habido varios informes de pacientes que excretan virus con capacidad de replicación más allá de los 20 días debido al estado de inmunodepresión grave.<sup>1</sup>

Los pacientes recuperados pueden continuar arrojando ARN del SARS-CoV-2 detectable, pero no infeccioso, en muestras de las vías respiratorias superiores hasta tres meses después del inicio de la enfermedad, aunque en concentraciones considerablemente más bajas que durante la enfermedad y en rangos de concentración en los que no se ha detectado el virus competente para la replicación.<sup>2-5</sup>

Las circunstancias que dan como resultado un ARN del SARS-CoV-2 detectable de forma persistente aún no se han determinado. Los estudios no han encontrado evidencia de que los pacientes clínicamente recuperados con persistencia del

ARN viral hayan transmitido el SARS-CoV-2 a otras personas. Estos hallazgos refuerzan la justificación para confiar en una estrategia basada en síntomas, más que basada en pruebas, para terminar con el aislamiento de la mayoría de los pacientes, de modo que no se mantengan innecesariamente aislados y excluidos del trabajo u otras actividades.<sup>6-8</sup>

Las decisiones sobre la suspensión de las precauciones específicas de aislamiento para pacientes con infección por SARS-CoV-2 deben tomarse en el contexto de las circunstancias locales. En general, se debe utilizar una estrategia basada en síntomas, ya no se recomienda una estrategia basada en pruebas porque, en la mayoría de los casos, da como resultado un aislamiento prolongado de los pacientes que continúan arrojando partículas de ARN del SARS-CoV-2 detectable, pero que ya no es infeccioso. Asimismo, es importante siempre valorar que el periodo de tiempo utilizado depende de la gravedad de la enfermedad del paciente y de su estado de inmunocompromiso.<sup>9-11</sup>

Recomendaciones: (*Centers for Disease Control and Prevention*)

**Citar como:** Arias de la Garza E, Hernández OH. Retiro de las precauciones específicas de aislamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 en entornos hospitalarios. Rev Latin Infect Pediatr. 2021; 34 (3): 115-117. <https://dx.doi.org/10.35366/102232>



## 1. Duración de las precauciones específicas de aislamiento

- Para la mayoría de los adultos con enfermedad por COVID-19 el aislamiento y las precauciones se pueden suspender 10 días después del **inicio de los síntomas** y después de la resolución de la fiebre durante al menos 24 horas, sin el uso de medicamentos para reducir la misma y con la mejoría de otros síntomas (tos, dificultad para respirar).
- Algunos pacientes con enfermedad grave pueden producir virus con capacidad de replicación más allá de los 10 días, lo que puede justificar la prolongación de la duración del aislamiento y las precauciones hasta 20 días después del **inicio de los síntomas**; los pacientes gravemente inmunodeprimidos (oncológicos, trasplantados, VIH, uso de medicamentos inmunosupresores) pueden producir virus con capacidad de replicación más allá de los 20 días y requieren pruebas adicionales y valoración con especialistas en enfermedades infecciosas y expertos en control de infecciones.
- Para los pacientes que nunca desarrollan síntomas, las precauciones específicas de aislamiento pueden suspenderse 10 días después de la fecha del primer resultado positivo de la prueba RT-PCR para ARN del SARS-CoV-2.

## 2. Pruebas de diagnóstico viral (RT-PCR o antígeno) para interrumpir el aislamiento o las precauciones

- Para los pacientes que están gravemente inmunodeprimidos se podría considerar una estrategia basada en pruebas en consulta con expertos en enfermedades infecciosas.
- Para todos los demás ya no se recomienda una estrategia basada en pruebas, excepto para interrumpir el aislamiento antes de lo que ocurriría con la estrategia descrita en el punto número uno.

## 3. Pruebas serológicas

- Aunque las pruebas serológicas que indican la presencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 pueden significar una infección previa o en resolución, generalmente no

deben usarse para establecer la presencia o ausencia de una infección aguda por el SARS-CoV-2.

- Por lo general, la fecha de una prueba serológica positiva no debe usarse para determinar el inicio del periodo de 90 días después de la infección por SARS-CoV-2 para la cual no se recomienda repetir la prueba o poner en cuarentena al paciente.

La implementación de estas recomendaciones junto con las estrategias de prevención actuales para la transmisión del SARS-CoV-2 (uso de cubrebocas, distanciamiento social, evitar las multitudes y realizar higiene de manos en los cinco momentos) y los riesgos de la posible infección por SARS-CoV-2 de pacientes recuperados es, por lo general, demasiado baja para justificar la repetición de la prueba y el aislamiento preventivo.

## REFERENCIAS

1. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR et al. Presymptomatic SARSCoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med.* 2020; 382 (22): 2081-2090.
2. Bullard J, Durst K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L et al. Predicting Infectious SARSCoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (10): 2663-2666.
3. Cheng HW, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH et al. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA Intern Med.* 2020; 180 (9): 1156-1163.
4. Kiyuka PK, Agoti CN, Munywoki PK, Njeru R, Bett A, Otieno JR, et al. Human coronavirus NL63 molecular epidemiology and evolutionary patterns in rural 5. Coastal Kenya. *J Infect Dis.* 2018; 217 (11): 1728-1739.
5. Corea Centers for Disease Control and Prevention. Findings from Investigation and Analysis of repositive cases. 2020.
6. Li N, Wang X, Lv T. Prolonged SARS-CoV-2 RNA Shedding: not a rare phenomenon. *J Med Virol.* 2020; 92 (11): 2286-2287.
7. Liu WD, Chang SY, Wang JT, Tsai MJ, Hung CC, Hsu CL et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J Infect.* 2020; 81 (2): 318-356.
8. Lu J, Peng J, Xiong Q, Liu Z, Lin H, Tan X et al. Clinical, immunological and virological characterization of COVID-19 patients that test re-positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR. (Preprint) Medrxiv. 2020; 59: 102960.
9. Midgley CM, Kujawski SA, Wong KK, Collins, JP, Epstein L, Killerby ME et al. (2020). Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med.* 2020; 26 (6): 861-868.
10. Quicke K, Gallichote E, Sexton N, Young M, Janich A, Gahm G et al. Longitudinal surveillance for SARS-CoV-2 RNA

among asymptomatic staff in five Colorado skilled nursing facilities: epidemiologic, virologic and sequence analysis. (Preprint) Medrxiv. 2020; 2020.06.08.20125989.

11. Van Kampen J, Van de Vijver D, Fraaij P, Haagmans B, Lamers M, Okba N et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants. (Preprint) Medrxiv. 2020; 1-28.

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflictos de intereses:** Ninguno.

*Correspondencia:*

**Eduardo Arias de la Garza**

E-mail: lalo\_arias@hotmail.com

HIGHLIGHTS

doi: 10.35366/102233

## Virus Heartland: un *Bunyaviridae* trasmitido por garrapatas en América

Heartland virus: a tick-borne *Bunyaviridae* in America

Iván Renato Zúñiga Carrasco,\* Janett Caro Lozano†

\* Jefe del Departamento de Epidemiología. Unidad de Medicina Familiar 223 IMSS Lerma, México.

† Jefa del Departamento de Epidemiología. Hospital General de Zona. Clínica de Medicina Familiar 1: IMSS Chetumal, Quintana Roo. México.

### RESUMEN

El virus Heartland es un *Bunyaviridae Phlebovirus*, agente causal de una enfermedad humana caracterizada por trombocitopenia y leucopenia. Las garrapatas *Amblyomma americanum* y *Dermacentor variabilis* han sido implicadas como vectores. La alta seroprevalencia asociada con abundancia local de venados cola blanca y mapaches demostró que estas especies pueden ser huéspedes amplificadores. La mayoría de los pacientes presentan fiebre ( $\geq 38.0$  °C), trombocitopenia, leucopenia, fatiga, anorexia, dolor de cabeza, náuseas, mialgia y artralgia.

**Palabras clave:** Virus Heartland, *Bunyaviridae*, garrapata.

### INTRODUCCIÓN

El virus Heartland (VHRT), de la familia *Bunyaviridae*, género *Phlebovirus*, es una enfermedad que se informó por primera vez en dos agricultores en el noroeste de Missouri en 2009. Siete casos más se notificaron (dos de ellos mortales) en Missouri, Tennessee y Oklahoma. Un estudio de garrapatas y mosquitos en el noroeste de Missouri detectó VHRT en *Amblyomma americanum*, lo que relacionó a este insecto como vector. El virus fue aislado de ninfas que presumiblemente fueron infectadas cuando eran larvas, después de alimentarse de un vertebrado anfitrión. El VHRT aún no se ha aislado del entorno salvaje o animales domésticos, la cuestión de los depósitos de vertebrados permanece sin respuesta. Sin embargo, la alta prevalencia en venados cola blanca (*Odocoileus virginianus*) seropositivos y

### ABSTRACT

*The Heartland Virus is a Bunyaviridae, Phlebovirus causative agent, of a human disease characterized by thrombocytopenia and leukopenia. Amblyomma americanum and Dermacentor variabilis ticks have been implicated as vectors. The high seroprevalence associated with local abundances of white-tailed deer and raccoons demonstrated that these species can be amplifying hosts. Most patients present with fever ( $\geq 38.0$  °C), thrombocytopenia, leukopenia, fatigue, anorexia, headache, nausea, myalgia, and arthralgia.*

**Keywords:** Heartland Virus, *Bunyaviridae*, tick.

mapaches (*Procyon lotor*) son indicativos para la vigilancia serológica de la vida silvestre.<sup>1</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA

El VHRT puede transmitirse por la picadura de la garrapata (*Amblyomma americanum*). No se sabe si otras especies de garrapatas pueden transmitirlo.<sup>2</sup>

Genéticamente, el VHRT está más relacionado con el virus del síndrome de la fiebre grave con trombocitopenia (VSFGT). El VHRT se ha asociado con un gran número casos en China y Corea del Sur, lo que indica su presencia continua en el transcurso del año, con una amplia extensión geográfica. El VHRT circula en un ciclo enzoótico y se extiende a los humanos cuando están expuestos a garrapatas infectadas.<sup>3</sup>

Entre los huéspedes de VHRT se encuentran animales domésticos y salvajes, de estos últimos, el

**Citar como:** Zúñiga CIR, Caro LJ. Virus Heartland: un *Bunyaviridae* trasmitido por garrapatas en América. Rev Latin Infect Pediatr. 2021; 34 (3): 118-119. <https://dx.doi.org/10.35366/102233>

Recibido: 26-12-2020. Aceptado: 20-01-2021.



venado cola blanca muestra la tasa más alta (64%), seguido de mapaches (55-68%), caballos (22%) y perros (8%).<sup>4,5</sup>

## CLÍNICA

Los signos y síntomas de la enfermedad del VHRT son similares a los de la ehrlichiosis o la anaplasmosis. La mayoría de los pacientes han reportado mordedura de garrapata dos semanas antes de los síntomas. Además, la mayoría han informado fiebre, fatiga, anorexia, cefalea, náuseas, diarrea, así como mialgias y artralgias. Algunos pacientes presentan una erupción local que a menudo se asocia con la picadura primigenia.<sup>2,4</sup>

**Hallazgos patológicos:** presencia de esplenomegalia y eritrofagocitosis con hiperplasia histiocítica en médula ósea, bazo y ganglios linfáticos, y linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH). Los hallazgos del sistema nervioso central (SNC) incluyen múltiples infartos cerebrales sin evidencia de meningitis o encefalitis.<sup>6</sup>

**Laboratorio:** los datos de estudios de laboratorio muestran anemia normocítica y trombocitopenia. El recuento total de leucocitos llega a estar dentro del rango de referencia, pero el recuento de linfocitos puede mostrar linfopenia absoluta. La troponina I está ligeramente elevada sin cambios electrocardiográficos.

Los resultados de punción lumbar revelan proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) levemente elevadas y un nivel de glucosa en el LCR de  $\geq 65$  mg/dL.

Todos los individuos con enfermedad aguda por VHRT llegan a tener trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, anemia, niveles elevados de enzimas, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), que normalmente alcanza su punto máximo en la segunda semana de la enfermedad, y los niveles de AST son, al menos, 2-3 veces más altos que niveles ALT. Otras anomalías de laboratorio observadas, particularmente en pacientes con enfermedades más graves, incluyen: hiponatremia, bilirrubina elevada, aumento de creatincinasa, lactato y ferritina notablemente aumentados. Los casos presentan aumento de ferritina, linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH); hemofagocitosis en su médula ósea con inmunotinción granular de antígenos virales en las células mononucleares. Para los casos fatales, todos progresan a lesión y falla renal, falla respiratoria e hipotensión, sepsis, falla orgánica multisistémica, choque y muerte.<sup>4,6,7</sup>

## DIAGNÓSTICO

Las pruebas actuales disponibles para la infección por el VHRT incluyen reacción inversa en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RTPCR, por sus siglas en inglés), así como neutralización por reducción en placas para medir anticuerpos neutralizantes específicos.<sup>7</sup>

## TRATAMIENTO

No hay terapias antivirales conocidas disponibles para tratar la infección por VHRT, el manejo de la enfermedad aguda es principalmente de tipo conservador. Se pueden usar antipiréticos y analgésicos para reducir la fiebre y dolor. Los casos más graves pueden necesitar soporte de ventilación, vasopresores, suplementos sanguíneos o diálisis.<sup>4,7</sup>

Se pueden administrar antibióticos ante la sospecha de ehrlichiosis ya que, como se comentó previamente, la presentación clínica es similar, si no hay mejoría clínica dentro de 48 a 72 horas de la prescripción de tetraciclinas, se demuestra que la condición etiológica es diferente.<sup>7</sup>

## REFERENCIAS

1. Riemersma K, Komar N. Heartland virus neutralizing antibodies in vertebrate wildlife, United States 2009-2014. *Emerg Infect Diseases*. 2015; 21 (10): 1830-1833.
2. Indiana State. Department of Health. Epidemiology Resource Center. Heartland Virus Quick Facts. 2018.
3. Bosco A, Calvert A, Root J, Gidlewski T, Bird B. Vertebrate host susceptibility to Heartland virus. *Emerg Infect Diseases*. 2016; 22 (12): 2070-2077.
4. Brault A, Savage H, Duggal N, Eisen R, Staples E. Heartland virus epidemiology, vector association and disease potential. *Viruses*. 2018; 10 (9): 498.
5. Savage H, Godsey M, Lambert A, Panella N, Burkhalter K. First detection of Heartland virus (Bunyaviridae: Phlebovirus) from field collected arthropods. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 89 (3): 445-452.
6. Carlson A, Pastula D, Lambert A, Staples E, Muehlenbachs A. Heartland virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis in immunocompromised patient, Missouri, USA. *Emerg Infect Diseases*. 2018; 24 (5): 893-897.
7. Mestrovic T. Heartland Virus Clinical Presentation. Available in: <https://www.news-medical.net/health/Heartland-Virus-Clinical-Presentation.aspx>

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflictos de intereses:** Ninguno.

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

# Optimización del diagnóstico etiológico en niños hospitalizados por empiema pleural y sus beneficios

## Optimization of etiologic diagnosis in children hospitalized for pleural empyema and its benefits

Elizabeth Assandri,<sup>\*</sup> Claudia Gutiérrez,<sup>‡</sup> Federica Badía,<sup>§</sup> Mónica Pujadas,<sup>¶</sup> Inés Mota,<sup>||</sup>  
Adriana Varela,<sup>\*\*</sup> Karina Machado,<sup>‡‡</sup> Ana Paula Méndez,<sup>§§</sup> Eliana Pérez,<sup>§§</sup> Natalia Hermida,<sup>§§</sup>  
Valeria Le Pera,<sup>¶¶</sup> Eduardo Rompani,<sup>§§</sup> M Catalina Pérez,<sup>||</sup> Gabriela Algorta<sup>\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup> Ex-Profesora Adjunta Clínica Pediátrica A, Departamento Pediatría, FM-UDELAR.

<sup>‡</sup> Médico Especialista en Microbiología. Asistente de Microbiología, Departamento de Patología Clínica, FM-UDELAR.

<sup>§</sup> Profesora Adjunta Clínica Pediátrica A, Departamento Pediatría, FM-UDELAR.

<sup>¶</sup> Profesora Agregada de Clínica Pediátrica A, Epidemióloga e Infectóloga Pediátrica. FM-UDELAR.

<sup>||</sup> Médico Especialista en Microbiología. Médico, Laboratorio de Microbiología, Departamento de Patología Clínica, CHPR, Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE). Profesora Adjunta Departamento de Bacteriología y Virología, FM-UDELAR.

<sup>\*\*</sup> Médico Especialista en Microbiología. Médico, Laboratorio de Microbiología, Departamento de Patología Clínica, CHPR, ASSE.

<sup>‡‡</sup> Profesora Agregada Clínica Pediátrica A, Departamento Pediatría, FM-UDELAR.

<sup>§§</sup> Asistentes de Clínica Pediátrica. FM-UDELAR.

<sup>¶¶</sup> Prof. Adj. Pediatría. FM-UDELAR.

<sup>|||</sup> Profesora Clínica Pediátrica, A. Departamento de Pediatría. Directora de la Diplomatura de Infectología Pediátrica de FM-UDELAR.

<sup>\*\*\*</sup> Médico Especialista en Microbiología. Laboratorio de Microbiología, Departamento de Patología Clínica, CHPR, (ASSE).

## RESUMEN

**Introducción:** El empiema pleural (EP) es una complicación grave de niños con neumonía adquirida en la comunidad (NAC); el cultivo de sangre y/o líquido pleural (LP) confirma la etiología en 5-10% de los casos de NAC y en 40% en EP. La incorporación de nuevas técnicas aumenta la probabilidad de confirmación etiológica. **Objetivo. General:** describir cambios en diagnóstico etiológico y su impacto en la atención de niños con EP. **Específicos:** A. Describir técnicas microbiológicas. B. Comparar resultados microbiológicos en niños con EP en dos períodos: 1/1/2011-31/12/2017 y 1/1/2018-31/12/2018 (año de inicio de uso sistemático de nuevas técnicas). C. Analizar adecuación del tratamiento según resultados. **Material y métodos:** Estudio descriptivo. Población: menores de 15 años con EP. Muestras: hemocultivo y LP. Técnicas microbiológicas: 1. Directo y cultivo. 2. Detección de antígenos (Ags) capsulares en LP. 3. Detección de ácidos nucleicos (AN) en LP y hemocultivos positivos. Fuentes: historias y registros de laboratorio. **Resultados:** A. Se describen técnicas microbiológicas. B. Resultados microbiológicos. a) 1/1/2011 al 31/12/2017. EP = 211. Tasa hospitalización/10,000 egresos: 29. Aislamientos bacterianos (cultivo de sangre-LP): 78 (36.9%): *S. pneumoniae* 45 casos, otros: *H. influenzae*, *S.*

## ABSTRACT

**Introduction:** Pleural empyema (PE) is a serious complication of children with community-acquired pneumonia (CAP); the culture of blood and / or pleural fluid (PF) confirms etiology in 5-10% of cases of CAP and 40% in PE. The incorporation of new techniques increases the probability of etiological confirmation.

**Objective:** Describe changes in aetiological diagnosis and its impact on the care of children with PE. **Specific:** A. Describe microbiological techniques. B. Compare microbiological results in children with PE in 2 periods: 1/1/2011 to 31/12/2017 and 1/1/2018 to 31/12/2018 (year of beginning of systematic use of new techniques). C. Analyze treatment adequacy according to results. **Material and methods:** Descriptive study. Population: under 15 years with PE. Samples: blood culture and PF. Microbiological techniques: 1. Direct smear and culture. 2.

Detection of capsular antigens (ags) in LP. 3. Detection of nucleic acids (NA) in PF and positive blood cultures. Sources: clinical and laboratory records. **Results:** A. Microbiological techniques are described. B. Microbiological results. a) 1/1/2011 to 31/12/2017. PE = 211. Hospitalization rate/10,000 discharges:

29. Bacterial isolates (blood/PF cultures): 78 (36.9%): *S. pneumoniae* 45 cases, Others: *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S.*

**Citar como:** Assandri E, Gutiérrez C, Badía F, Pujadas M, Mota I, Varela A et al. Optimización del diagnóstico etiológico en niños hospitalizados por empiema pleural y sus beneficios. Rev Latin Infect Pediatr. 2021; 34 (3): 120-127. <https://dx.doi.org/10.35366/102234>

Recibido: 11-01-2021. Aceptado: 25-06-2021.



*pyogenes*, *S. aureus*, anaerobios, *S. mitis* y *M. tuberculosis*. Casos con bacteria identificada agregando identificación esporádica por Ags y AN: 64%; *S. pneumoniae* 102. b) 1/1/2018 al 31/12/2018. EP = 33, tasa 34/10,000 egresos. Etiología por cultivo, Ags y AN: 29 (87.8%). *S. pneumoniae* 26. Otros: *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae*. Proporción de aumento en identificación etiológica 37.8% ( $p = 0.03$ ). C. Adecuación antimicrobiana: a) 1/1/2011 a 31/12/2017: 90.4% de casos. b) 2018: 94.4%. **Conclusiones:** Se logró optimizar el diagnóstico etiológico en niños con EP, lo que tiene impacto en la antibioticoterapia y aporta información para la elaboración de pautas de tratamiento empírico en los casos de empiema pleural.

**Palabras clave:** Empiema pleural, diagnóstico etiológico, niños.

## INTRODUCCIÓN

El empiema pleural (EP) es una complicación grave de los niños con neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Si bien el número de casos ha descendido significativamente desde la incorporación universal de vacunas conjugadas, esta patología continúa generando importante morbilidad.<sup>1-3</sup>

Desde el año 2008, año en que se inicia en Uruguay la vacunación universal con vacuna neumocócica 7 valente (sustituida en 2010 por 13 valente), se produjo una disminución significativa de los casos de NAC y NAC complicada causados por *S. pneumoniae*. Dada esta disminución de casos por *S. pneumoniae*, la proporción de otros agentes etiológicos como causantes de estas entidades clínicas es mayor. Dentro de estos agentes se encuentran: *S. aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad (SAMR-AC) o meticilino sensible (SAMS), *H. influenzae* no tipificable o *H. influenzae* tipo b, *S. pyogenes* y *M. tuberculosis*. Éstos han pasado a representar alrededor de 30% de los casos en que se confirma etiología en niños con EP, generando entonces un desafío a la hora de decidir el tratamiento antibiótico inicial.<sup>4-9</sup>

La demora en instaurar un tratamiento adecuado puede llevar incluso a la muerte del paciente. Por otra parte, el uso racional de antibióticos resulta fundamental. La morbilidad y prolongada evolución que pueden presentar estos niños con neumonía complicada puede llevar al clínico al uso de múltiples antibióticos, a veces en forma innecesaria.<sup>3,8-15</sup> Es por eso que la identificación bacteriana cobra importancia en cada caso individual. Además, la identificación etiológica permite conocer la epidemiología local y nacional. Esta información es fundamental para establecer pautas de tratamiento empírico inicial como las recomendadas en Uruguay desde 1997

*aureus*, *anaerobes*, *S. mitis* and *M. tuberculosis*. Cases with identified bacteria adding sporadic identification by ags and NA: 64%; *S. pneumoniae* 102. b) 1/1/2018 to 31/12/2018. PE = 33. rate 34/10,000 discharges. Etiology by culture, ags and NA: 29 (87.8%). *S. pneumoniae* 26. Others: *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae*. Proportion of increase in etiological identification 37.8% ( $p = 0.03$ ). C. Antimicrobial adequacy a) 1/1/2011 to 31/12/2017: 90.4% of cases. b) 2018: 94.4%. **Conclusions:** The etiological diagnosis was optimized in children with PE. This has an impact on antibiotic therapy, provides information for developing empirical treatment guidelines in children with pleural effusion.

**Keywords:** Pleural empiema, etiological diagnosis, children.

y actualizadas periódicamente.<sup>4,16,17</sup> La vigilancia epidemiológica aporta además valiosa información necesaria para la toma de decisiones en cuanto al uso e incorporación de vacunas.<sup>7,8,18,19</sup>

Con las técnicas habituales de cultivo de sangre y/o líquido pleural se llega a confirmar la etiología en alrededor de 5 a 10% de los casos de NAC. Al utilizar estas técnicas en los casos de niños con empiema pleural, el porcentaje puede aumentar a alrededor de 40%.<sup>7,8,20,21</sup>

Son muchos los factores que determinan que los microorganismos no estén viables y no se aíslen en los medios de cultivo habituales, entre ellos se encuentra el uso frecuente de antimicrobianos previo a la toma de las muestras, la labilidad de los agentes involucrados y la posibilidad de un manejo inadecuado de las muestras.<sup>20,21</sup>

La incorporación de nuevas técnicas, como la detección de antígenos o de ácidos nucleicos, aumenta la probabilidad de confirmar la etiología y disminuye los tiempos diagnósticos, brindando información oportuna para optimizar el tratamiento antimicrobiano con todos los beneficios que esto conlleva.<sup>20,21</sup>

Con base en lo mencionado previamente, la presente investigación tiene el objetivo de describir los cambios en el diagnóstico etiológico de EP y su impacto en la atención de los niños con esta patología en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR), hospital pediátrico de referencia en Uruguay.

Los objetivos específicos son:

A. Describir las técnicas utilizadas en el laboratorio de microbiología para búsqueda etiológica (aislamiento, identificación, detección de antígenos o ácidos nucleicos de los agentes bacterianos) en los casos de NAC y EP.

- B. Comparar los resultados microbiológicos en niños con EP en dos períodos: del 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2017 y del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2018. En el año 2018 se comenzaron a utilizar en forma sistemática las nuevas técnicas diagnósticas.
- C. Analizar la adecuación del tratamiento antimicrobiano según los resultados microbiológicos en los dos períodos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo. La población incluye a todos los menores de 15 años ingresados por EP, entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2018 en el HP-CHPR.

Para el diagnóstico de los casos de EP se utilizó la definición de las pautas nacionales, entendiendo por tal a la existencia de una neumonía con derrame pleural, con la presencia en el LP de un criterio mayor: pus y/o evidencia de bacterias observadas en el directo, cultivo o detección de antígenos capsulares; y/o dos criterios menores: glucosa menor o igual a 40 mg/dL, pH menor o igual a 7.10, lactato deshidrogenasa (LDH) mayor o igual a 1,000 UI/L, leucocitos en un número mayor o igual a 10/mm<sup>3</sup> y 90% o más de polimorfonucleares.

Las muestras utilizadas para la búsqueda etiológica fueron sangre y líquido pleural.

Las técnicas microbiológicas empleadas fueron:

1. Examen directo y cultivo de sangre o líquido pleural.
2. Detección de antígenos (Ags) capsulares para *S. pneumoniae* y *H. influenzae* tipo b en LP.
3. Detección de ácidos nucleicos (AN) de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* en todas las muestras de LP.
4. En las muestras de hemocultivo que el sistema de incubación detectó como positivas, además del aislamiento en medio de cultivo sólido, se utilizó la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR FilmArray®- Biomerieux).

Cuando por alguna de las técnicas se detectó algún patógeno, el caso se consideró empiema pleural con etiología confirmada.

Para valorar la adecuación terapéutica se consideraron sólo los casos en los que se obtuvo identificación bacteriana, y dentro de este grupo aquéllos en los que el o los antibióticos utilizados inicialmente eran de mayor espectro antimicrobiano que el necesario para la o las bacterias identificadas. Se consideró en estos casos que

se realizó adecuación terapéutica si luego de identificado el agente bacteriano, se adecuó el tratamiento antimicrobiano.

Las fuentes de datos fueron las historias clínicas y los registros del laboratorio de microbiología.

El análisis estadístico se realizó empleando distribución de frecuencias, medidas de resumen (de tendencia central y de dispersión), tasa de hospitalización por 10,000 egresos (IC 95%) y pruebas de significancia estadística cuando correspondiera (significativo p menor o igual a 0.05). Para la asociación entre variables se utilizó además el test de  $\chi^2$ , los programas estadísticos empleados fueron Microsoft Excel, SPSS y EPI INFO7™.

## RESULTADOS

A. Las técnicas utilizadas para búsqueda etiológica en los casos de NAC y EP se describen a continuación:

1. Métodos habituales de observación microscópica (frotis con coloración de Gram) y cultivo en medios adecuados (agar sangre y chocolate incubados en atmósfera enriquecida en 5% de CO<sub>2</sub>).
2. Detección de antígenos capsulares solubles por aglutinación de partículas de látex para *S. pneumoniae* y *H. influenzae* tipo b en líquido pleural.  
Se utiliza la técnica de aglutinación de partículas de látex de antígenos capsulares descrita y comercializada para líquido cefalorraquídeo, Pastorex™ Meningitis Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France.
3. Detección de ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, RT-PCR) en muestras de LP utilizando el panel de meningoencefalitis de FilmArray®- Biomerieux.  
Tanto para los antígenos capsulares como para la detección de ácidos nucleicos no hay una metodología aprobada para su uso en líquido pleural, se aplican las diseñadas para meningoencefalitis en las muestras de LP en forma experimental, con las precauciones debidas. Se busca la detección de *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b para los antígenos y *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* para la detección de ácidos nucleicos.
4. Detección de ácidos nucleicos en muestras de hemocultivo positivas (reacción en cade-

na de la polimerasa en tiempo real, RT-PCR) utilizando el panel de bacteriemias de FilmArray®- Biomerieux. Este panel permite detectar ácidos nucleicos de 24 patógenos y tres genes de resistencia (*Enterococcus*, *Listeria monocytogenes*, *S. aureus*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae complex*, *E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *K. pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Proteus*, *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*. Genes asociados a mecanismos de resistencia: mec A- meticilino resistencia, Van A/B resistencia a vancomicina, KPC resistencia a carbapenemes).

Los resultados de estas técnicas, que pueden obtenerse en menos de dos horas, permiten acortar hasta en 48 horas el tiempo del informe etiológico mientras se espera el resultado de los cultivos.

Cuando existe sospecha clínica de enfermedad tuberculosa se realiza: baciloscopía, RT-PCR para detección conjunta de micobacterias del complejo tuberculosis y resistencia a rifampicina 5 (GeneXpert®-Cepheid) y se envía parte de la muestra al laboratorio de la CHLA (Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa) para cultivo. Los resultados de estas técnicas también se obtienen rápidamente.

Las cepas de *S. pneumoniae* recuperadas de sangre y/o LP son enviadas al Departamento de Laboratorios de Salud Pública (DLSP) para su tipificación.

Los estudios de susceptibilidad a antimicrobianos se realizan siguiendo las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 2019.<sup>22</sup>

El estudio de observación directa y cultivo se utilizó en 100% de las muestras en los dos períodos; la detección de antígenos capsulares y ácidos nucleicos se realizó esporádicamente (de acuerdo a disponibilidad de reactivos) en el primer periodo (del 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2017) y una o ambas técnicas en 100% de las muestras en el segundo (del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2018).

#### B. Resultados microbiológicos en niños con EP.

El número de casos hospitalizados por EP así como el número de aislamiento bacteriano por cultivos e identificación por otras técnicas microbiológicas en los dos períodos considerados se muestran en la *Tabla 1*.

Entre el **1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2017** *S. pneumoniae* fue aislado por cultivo de sangre y/o LP en 45 casos. Todos fueron susceptibles a penicilinas y cefalosporinas. De los aislamientos, 30% presentaron algún grado de

**Tabla 1: Número de casos de empiema pleural, identificación bacteriana por cultivo, detección de antígenos capsulares y ácidos nucleicos en un hospital pediátrico de referencia. 2011-2018. Uruguay.**

	Periodo	
	2011-2017	1/1/2018 al 31/12/2018
Casos de EP		
n (%)	211	33
Tasa anual de hospitalización/10,000 egresos	29/10,000	34/10,000
IC de 95%	18.0-39.0	22-45
Aislamiento bacteriano (cultivo de sangre y/o LP)		
n (%)	78 (36.9)	6 (18.1)
Tasa/10,000 egresos	Tasa 10/10,000	6/10,000
IC de 95%	4-16	1-11
Identificación bacteriana (cultivos + Ags o AN)		
n (%)	135 (64.0)	29 (87.8)
Total N (%)	244	84 (34.4)

EP = empiema pleural, LP = líquido pleural, Ags = antígenos bacterianos, AN = ácidos nucleicos.

**Tabla 2: Bacterias identificadas por cultivos, detección de antígenos capsulares y ácidos nucleicos en un hospital pediátrico de referencia. 2011-2018. Uruguay.**

Bacteria identificada	Periodo	
	2011-2017	01/01/2018-31/12/2018
<i>S. pneumoniae</i>	100	25
<i>s. pneumoniae + H. influenzae</i>	2	1
<i>S. aureus</i>	6	–
<i>H. influenzae</i>	15	1
<i>S. pyogenes</i>	6	1
<i>Anaerobios</i>	1	–
<i>S. mitis</i>	1	–
<i>M. tuberculosis</i>	2	–
<i>K. pneumoniae</i>	–	1
Número de identificaciones bacterianas	133	29

resistencia a otros antimicrobianos (eritromicina, trimetoprima-sulfametoazol o clindamicina). De las 17 cepas de *H. influenzae* identificadas por cultivo, 20% eran productoras de  $\beta$  lactamasas. De los seis casos de *S. aureus* aislados, cinco correspondieron a *S. aureus* meticilino resistente y uno a *S. aureus* meticilino sensible.

Considerando además de los cultivos la detección de antígenos por aglutinación de látex y el estudio molecular (PCR) realizados en forma esporádica esos años, el número de EP con etiología identificada asciende a 64% de los casos a expensas de la identificación de 57 casos más de *S. pneumoniae*.

En ese periodo, por detección de antígenos y/o ácidos nucleicos, no se identificaron casos por otras bacterias distintas a *S. pneumoniae*.

Considerando todas las técnicas diagnósticas utilizadas en ese periodo, *S. pneumoniae* fue identificado en 102 casos (representando 75.5% de los agentes identificados y 48.3% del total de egresos).

El número de casos de EP con identificación bacteriana así como las bacterias identificadas en el periodo comprendido entre el **1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2018** se muestran en las *Tablas 1 y 2* respectivamente. En cuatro casos no se identificaron bacterias. Los estudios microbiológicos de tres de estos pacientes no fueron realizados en el laboratorio del centro donde

se llevó a cabo la presente investigación, dado que estos niños fueron asistidos en unidades de cuidados intensivos (UCI) externas en las primeras semanas de su enfermedad. Todos los casos de *S. pneumoniae* fueron susceptibles a penicilinas y cefalosporinas. De los dos casos de *H. influenzae* hallados, uno fue por cultivo y no era productor de  $\beta$  lactamasas. La otra identificación fue por RT-PCR. El promedio de tiempo de comunicación de los resultados microbiológicos en el año 2018 fue de 19 horas (rango se seis a 48 horas). Comparando los resultados microbiológicos, la proporción de aumento en identificación etiológica en los dos periodos fue de 37.8% ( $p = 0.03$ ).

#### C. Adecuación del tratamiento antimicrobiano luego de recibido el resultado microbiológico.

En el periodo de 2011 a 2017 en 107 de los 211 casos de EP, la ampicilina no fue el antimicrobiano con el que se inició el tratamiento. En 57 de estos casos se consideró que el paciente presentaba una forma severa de la enfermedad, tres eran pacientes no vacunados y en dos se consideró un mecanismo aspirativo. En 45 casos no se encontró justificación.

Si consideramos la adecuación del antibiótico una vez recibido el resultado microbiológico, esto se produjo en 90.4% de los casos (mayoritariamente *S. pneumoniae*). Las justificaciones en los 17 casos en los que no se adecuó el antimicrobiano, fueron las siguientes: tres pacientes cursaron enfermedad grave con una estadía muy prolongada en la UCI, dos presentaron coinfección, otro tuvo parénquima durante su internación (una infección de herida quirúrgica en el lugar de inserción del tubo de drenaje y una infección urinaria). En los otros seis pacientes no se encontró justificación.

En el año 2018, el antibiótico inicial no fue ampicilina en 60% de los casos. De los 20 casos en que el tratamiento inicial no fue ampicilina, se identificó bacteria en 18 de ellos y se realizó la adecuación del antimicrobiano en 17 (94.4%). No se adecuó en un niño con enfermedad severa con larga estadía en cuidados intensivos.

## DISCUSIÓN

Si bien en Uruguay debido a múltiples medidas de salud pública se logró disminuir significativamente la incidencia de la NAC y NAC complicada, éstas

continúan siendo una causa importante de ingreso hospitalario.<sup>7,8,18</sup> En otros países de la región de las Américas éste es también un problema de salud que concita mucha atención.<sup>23-25</sup> El empiema pleural es una de estas complicaciones. Éste se produce cuando en el derrame pleural paraneumónico se replican bacterias, las mismas pueden ser identificadas por estudio directo o cultivos del LP, o quedar en evidencia por la presencia de pus o alteraciones citoquímicas que se generan por la presencia bacteriana en el LP.<sup>16,17,26</sup>

Identificar la existencia de bacterias o sus componentes en el LP constituye una herramienta diagnóstica en el caso de NAC con derrame. Determinar la etiología en estos casos es fundamental también para el adecuado tratamiento de estos niños.<sup>23,26</sup>

A partir del año 2018 las técnicas de detección de antígenos y/o ácidos nucleicos de los agentes bacterianos se aplican en forma sistemática para la búsqueda etiológica en todos los casos de NAC y NAC complicada asistidos en el HP-CHPR.

La incorporación de estas nuevas técnicas y su aplicación al 100% de las muestras ha tenido un impacto significativo en la identificación del agente etiológico en niños con EP. La identificación pasó de ser de 36.9% utilizando los métodos tradicionales (directo y cultivo) a 87.8% en el año 2018 agregando al directo y cultivo la utilización de las nuevas técnicas ya descritas.

Es de destacar que, de los casos de EP en los que los estudios microbiológicos se realizaron en el laboratorio del CHPR en el segundo periodo, sólo en uno no se identificó agente bacteriano. En los otros tres casos de EP, en los que no se identificó bacteria, de los 33 de ese periodo, los estudios microbiológicos no se realizaron en el CHPR como ya fue mencionado.

En ambos períodos *S. pneumoniae* fue la bacteria más frecuentemente identificada y en ambos no se halló resistencia a penicilinas ni a cefalosporinas. Las cepas aisladas de *S. pneumoniae* en este centro hospitalario, como en el resto del país, no generan un problema terapéutico.<sup>8,17</sup>

Otras bacterias descritas en la literatura como causantes habituales de EP fueron identificadas en el periodo de 2011 a 2017. Entre ellas, en orden decreciente de frecuencia se aislaron: *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* meticilino resistente y *S. aureus* meticilino sensible. En dos casos se identificó *M. tuberculosis* como causante de EP, hecho que

no es habitual. Otras bacterias que no son descritas habitualmente como causantes de EP y que se aislaron en el periodo de 2011 a 2017 fueron: *S. mitis* en un caso y anaerobios en otro (se trató de un niño en el que luego se diagnosticó una malformación pulmonar).

En el segundo periodo no se identificaron casos de EP por *S. aureus* ni por *M. tuberculosis*. Si bien en ese periodo no se identificaron casos de EP por *M. tuberculosis*, en el contexto epidemiológico actual, con una reemergencia de esta micobacteria,<sup>27-30</sup> ésta y otras etiologías distintas a neumococo deben considerarse, particularmente en aquellos pocos casos en los que no se identifica agente causal.

En 2018 como agente inusual de EP se identificó *Klebsiella pneumoniae* en un cultivo de LP.

Si bien la identificación etiológica en los casos de EP fue significativamente mayor en el segundo periodo analizado, el porcentaje de aislamiento bacteriano por cultivos fue menor en ese periodo. No pudimos identificar la causa, pensamos podría deberse al hecho de que muchos de los pacientes con EP al ingreso hospitalario ya estaban recibiendo antimicrobianos.

La utilización de las nuevas técnicas también redujo el tiempo de obtención de los resultados microbiológicos. Como se mencionó, el promedio de comunicación de estos resultados en el segundo periodo fue de 19.5 horas (rango de seis a 48 horas). Si bien no contamos con datos exactos de estos tiempos en el primer periodo para poder establecer una comparación, sabemos que estos tiempos representan una mejoría significativa.

La identificación del agente etiológico, así como la mejora en el tiempo de obtención de los resultados racionaliza los recursos terapéuticos utilizados y optimiza el manejo integral de estos pacientes.<sup>18,26,30</sup>

El aumento de la identificación etiológica en el segundo periodo se acompañó también de un aumento del porcentaje de casos de adecuación antimicrobiana.

La vigilancia de la etiología de las NAC y NAC complicada y de la susceptibilidad bacteriana es fundamental también para poder realizar actualizaciones de las recomendaciones de tratamiento empírico de estas patologías, según los cambios que se van produciendo; dado que se contribuye al uso racional de antibióticos, es una acción fundamental en la estrategia contra la resistencia antimicrobiana.

La determinación etiológica es importante también para la toma de decisiones a la hora de incorporar vacunas.

Por todo lo antes dicho, es imprescindible continuar avanzando en la mejora y utilización de todas las herramientas posibles para el diagnóstico etiológico oportuno.

## CONCLUSIÓN

Se logró optimizar el diagnóstico etiológico en niños con EP con un aumento significativo en la identificación bacteriana. Esto tiene impacto en el uso racional y adecuación de los antimicrobianos empleados así como en el manejo integral de estos niños. Aumentar el diagnóstico etiológico en los casos de EP agrega información imprescindible para la elaboración de pautas de tratamiento empírico así como para la toma de decisiones para la incorporación de vacunas.<sup>8</sup>

## REFERENCIAS

1. UNICEF/WHO, Pneumonia: The forgotten killer of children, 2006 ISBN-13: 978-92-806-4048-9 ISBN-10: 92-806-4048-8.
2. Boletín epidemiológico semanal. Vacunas antineumocócicas. Documento de posición de la OMS-2012 [6 de abril de 2012], año 87 N.º 14, 2012, 87, 129-144. Disponible en: <http://www.who.int/wer>
3. Villena GV, Cases VE, Fernández VA, de Pablo GA, Pérez RE, Porcel PJM et al. Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion. Update/Arch Bronconeumol. 2014; 50 (6): 235-249A.
4. Pérez MC, Martínez O, Ferrari AM, Nairac A, Montano A, Rubio I et al. Standard case management of pneumonia in hospitalized children in Uruguay, 1997-1998. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20: 283-289.
5. Pérez MC, Berrondo C, Giacometti M, Demiguel M, Pascale I, Algorta G et al. Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en niños hospitalizados. Arch Pediatr Urug. 2003; 74 (1): 6-14.
6. Ferrari AM, Pérez MC, Martínez A, Algorta G, Chamorro F, Gualá MJ et al. Etiología de la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en niños hospitalizados. Uruguay 1998-2004. Rev Chil Infect. 2007; 24 (1): 45-52.
7. Pérez MC, Algorta G, Cedres M, Sobrero H, Varela A, Giachetto G et al. Impact of universal pneumococcal vaccination on hospitalizations for pneumonia and meningitis in children in Montevideo, Uruguay. The Pediatr Infect Dis J. 2011; 30 (8): 669-674.
8. Pérez MC, Algorta G, Chamorro F, Romero C, Varela A, Cedres A et al. Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and H. influenzae type b conjugate vaccine in a pediatric referral hospital in Uruguay. Pediatr Infect Dis J. 2014; 33 (7): 753-759.
9. Badía F, Assandri E, Pujadas M, Machado MK, Varela A, Gutierrez C et al. Hospitalizaciones por empiema paraneumónico en un Hospital Pediátrico de Referencia entre los años 2005 y 2016. 31º Congreso Uruguayo de Pediatría, Montevideo octubre 2017.
10. Pérez M, Giachetto G, Romero R, Zabala C, Algorta G, Montano A et al. Neumonía neumocócica invasiva en niños de 0 a 24 meses: ¿influye la resistencia bacteriana en la evolución? An Pediatr (Barc). 2008; 69 (3): 205-209.
11. Machado M, Gariné Kouyoumdjian, Algorta G, Pérez MC. Neumonía necrotizante en niños hospitalizados en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell en el año 2010. Arch Pediatr Urug. 2013; 84 (2): 101-110, 2013, 101-110.
12. Noya N, Amarillo P, Pérez R, Arana M, Machado K, Dall Orso P et al. Cambios en las hospitalizaciones por neumonía necrotizante después de la vacunación universal con vacuna antineumocócica conjugada en un hospital de referencia pediátrico. IV Congreso Internacional de Infectología Pediátrica y Vacunas. SADIP. Marzo 2014.
13. González G, Alonso D, Vázquez P, Amaya G, Badía F, Assandri E et al. Neumonía neumocócica necrotizante: identificación de factores de asociación en niños. K machado, 30 Congreso Uruguayo de Pediatría. 8 al 11 de Setiembre 2015.
14. Chamorro F, Amaya G, Badía F, Machado K, Pujadas M, Gutierrez S et al. Neumonía por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad presentación clínica y evolutiva de niños internados en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. Años 2003 al 2014. Congreso 100 años SUP Montevideo. Octubre 2014.
15. Vicudo L, Assandri E, Badía F, Machado K, Pujadas M, Gutiérrez C et al. Hospitalizaciones por neumonía adquirida en la comunidad causadas por *Streptococcus pyogenes* en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay. Periodo 2013-2015. V Congreso Internacional de Infectología Pediátrica y Vacunas. Sociedad Argentina de Infectología Pediátrica. Buenos Aires 5 y 6 de mayo 2016.
16. Pérez MC, Montano A, Rubio I et al. Neumonía. En: Atención pediátrica: pautas de diagnóstico, tratamiento y prevención. 6a ed. Montevideo: Oficina del Libro FEFMUR; 2007.
17. Giachetto G, Pérez W, Pérez MC, Prego J et al. Atención pediátrica: normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención. 8a ed. Montevideo: Oficina del Libro FEFMUR; 2014.
18. García GG, López VM, Pérez GG, Hernández S, Cardinal P, Félix V et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccination in Uruguay, a middle-income country. PLoS One. 2014; 9 (11): e112337. doi: 10.1371/journal.pone.0112337.
19. Montano A, Algorta G, Pérez MC, Farcillli R, Pascale G, Ferrari AM. Enfermedades invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b. Impacto de la vacunación en los niños que ingresan al Centro Hospitalario Pereira Rossell. Rev Med Uruguay. 2001; 17 (3): 166-170.
20. Stankey CT, Spaulding AB, Doucette A, Hamre KES, Wheeler W, Pomputius WF et al. Blood culture and pleural fluid culture yields in pediatric empyema patients: a retrospective review. 1996-2016. Pediatr Infect Dis J. 2018; 37 (9): 952-954. doi: 10.1097/INF.0000000000001940.
21. Study Group. Collaborators: O'Brien KL, Baggett HC, Brooks WA, Feikin DR, Hammitt LL, y colaboradores. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-

- country case-control study. *Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH)*. *Lancet*. 2019; 394 (10200): 757-779. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30721-4.
22. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.
23. Wiese AD, Griffin Zhu, Mitchel EF, Grijalva CG. Changes in empyema among U.S. children in the pneumococcal conjugate vaccine era vaccine. 2016; 34 (50): 6243-6249.
24. López EL, Glatstein E, Ezcurra GC, Iacono M, Teplitz, Garnero AV et al. Rapid decrease in rates of hospitalization resulting from invasive pneumococcal disease and community-acquired pneumonia in children aged < 60 months after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Argentina. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018; 7 (1): 30-35. doi: 10.1093/jpids/piw089.
25. Olarte L, Barson WJ, Barson RM, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, Givner LB et al. Pneumococcal pneumonia requiring hospitalization in US children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2017; 64 (12): 1699-1704. doi: 10.1093/cid/cix115.
26. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ et al. Invasive pneumococcal disease in children's hospitals: 2014-2017. *Pediatrics*. 2019; 144 (3). pii: e20190567. doi: 10.1542/peds.2019-0567.
27. Villena GV, Cases VE, Fernández VA, de Pablo GA, Pérez RE, Porcel PJM et al. Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion. Update. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50 (6): 235-249.
28. Machado KM, Pereira V, Coedo V, Arana M, Assandri E, Sisto G et al. Características epidemiológicas y clínicas de niños hospitalizados por enfermedad tuberculosa: Centro Hospitalario Pereira Rossell (2010-2013). *Rev Méd Urug*. 2015; 31 (3): 172-178.
29. Holcberg M, Zabala C, Gutierrez S, Sisto G, Sosa M, Gustavo G. Prevalencia y características clínico-epidemiológicas de los niños con tuberculosis diagnosticados a partir de un caso índice. *Uruguay 2012-2014. Arch Pediatr Uruguay*. 2016; 87 (S1): S3-S10.
30. Amaya G, Badia F, Sisto G, Pujadas M, Pírez MC. Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis en situaciones especiales, Uruguay, año 2017. Capítulo: tuberculosis en la edad pediátrica. OPS-OMS Uruguay 2018. Disponible en: [https://www.paho.org/uru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1311:nueva-guia-nacional-para-el-manejo-de-tuberculosis-en-uruguay-2017&Itemid=310](https://www.paho.org/uru/index.php?option=com_content&view=article&id=1311:nueva-guia-nacional-para-el-manejo-de-tuberculosis-en-uruguay-2017&Itemid=310). <http://www.chlaep.org.uy/descargas/guia-nacional-tuberculosis2017digitales.pdf>.

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflictos de intereses:** Ninguno.

*Correspondencia:*

**Prof. María Catalina Pírez**

E-mail: [mcpierez@yahoo.com](mailto:mcpierez@yahoo.com)

# Ectima gangrenoso en pacientes pediátricos hematooncológicos, infección oportunista. Revisión de casos clínicos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Gangrenous ecthyma in pediatric hemato-oncologic patients, opportunistic infection. Review of clinical cases in *Centro Médico Nacional 20 de Noviembre*

Esaú Luis Nieto,<sup>\*</sup> Alfredo Morayta Ramírez Corona,<sup>†</sup> Javier Ordoñez Ortega,<sup>§</sup> Jetzamín Gutiérrez Muñoz<sup>†,§</sup>

<sup>\*</sup> Médico residente de Infectología Pediátrica.

<sup>†</sup> Jefe de Servicio de Infectología Pediátrica.

<sup>§</sup> Médico adscrito al Servicio de Infectología Pediátrica.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Ciudad de México, México.

## RESUMEN

El ectima gangrenoso es una infección rara de la piel, clásicamente asociada con *Pseudomonas aeruginosa*, otros agentes causales también han sido descritos como *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, etcétera. En pacientes inmunocomprometidos con neutropenia, la mayoría de los casos son debido a *Pseudomonas aeruginosa*, planteando desafíos especialmente en el diagnóstico microbiológico y terapia antimicrobiana. El diagnóstico es eminentemente clínico, pero se debe confirmar mediante auxiliares diagnósticos (biopsia-cultivo, tinción Gram, examen histopatológico), lo cual es de suma importancia para iniciar un tratamiento antibiótico de manera temprana eficaz, ya que es un factor clave en el pronóstico para la supervivencia de los pacientes pediátricos. En este artículo realizamos la revisión retrospectiva de tres casos de ectima gangrenoso (EG) en pacientes inmunocomprometidos en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México.

**Palabras clave:** Infección de la piel y tejidos blandos, ectima gangrenoso, osteosarcoma condroblástico, leucemia linfoblástica aguda, infección por oportunistas.

## ABSTRACT

*Ecthyma gangrenosum is a rare skin infection, classically associated with *Pseudomonas aeruginosa*, other causative agents have also been described as *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, etc. In immunocompromised patients with neutropenia, the majority of cases are due to *Pseudomonas aeruginosa*, posing challenges especially in microbiological diagnosis and antimicrobial therapy. The diagnosis is eminently clinical, but must be confirmed by other diagnostic methods (biopsy-culture, Gram stain, histopathological examination), being of utmost importance to start an effective early antibiotic treatment, since it is a key factor in the prognosis for survival of pediatric patients. In this article, we carry out a retrospective review of three clinical cases of ecthyma gangrenosum in immunocompromised patients at a third level hospital in Mexico City.*

**Keywords:** Skin and soft tissue infection, ecthyma gangrenosum, chondroblastic osteosarcoma, acute lymphoblastic leukemia, opportunistic infection.

[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)

**Citar como:** Luis NE, Morayta RCA, Ordoñez OJ, Gutiérrez MJ. Ectima gangrenoso en pacientes pediátricos hematooncológicos, infección oportunista. Revisión de casos clínicos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Rev Latin Infect Pediatr. 2021; 34 (3): 128-134. <https://dx.doi.org/10.35366/102235>

Recibido: 15-01-2021. Aceptado: 08-02-2021.



## INTRODUCCIÓN

El ectima gangrenoso (EG) es una infección cutánea rara que puede estar acompañada o no de una bacteriemia sistémica y en algunos casos puede ser fatal. Esta patología fue descrita por el patólogo canadiense Dr. Lewellys Barker en 1897, asociado con sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*; posteriormente denominado «ectima gangrenoso» por Hitschmann/Kreibich.<sup>1</sup> El EG es una infección profunda de la piel considerada potencialmente letal que se asocia en 74% de los casos a sepsis causada por *Pseudomonas aeruginosa*, se presenta con mayor frecuencia en brazos (área axilar), piernas, tronco, cara, región lumbosacra y área anogenital de pacientes inmunocomprometidos que cursan con aplasia secundaria a quimioterapia, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), neutropenia, mieloma múltiple, diabetes mellitus, agammaglobulinemia y pacientes con quemaduras extensas.<sup>2</sup>

Aunque el EG es poco frecuente, compromete el sistema microvascular de la dermis, progresó clínicamente de forma secuencial desde erupciones maculopapulares hasta ampollas o bulas hemorrágicas, posteriormente al denudarse forman ulceraciones necróticas con eritema circundante o halo eritematoso que, por lo general, no presentan una evolución clínica favorable en pacientes inmunocomprometidos.<sup>1,2</sup>

Como se mencionó previamente, 74% de los casos de EG están causados por *Pseudomonas aeruginosa*, otros agentes en menor porcentaje se han asociado con esta patología, entre ellos *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Aeromonas hydrophila*, *Serratia marcescens*, *Aspergillus spp.*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria*

*gonorrhoeae*, *Yersinia pestis* y virus del herpes simple. En general, el EG es causado por un solo agente infeccioso, excepcionalmente se han reportado casos con dos agentes causales.<sup>3-5</sup> Se reportan en este artículo tres casos clínicos de manera retrospectiva de EG diagnosticados en pacientes hematooncológicos pediátricos durante marzo de 2019 a febrero de 2020.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso clínico 1

Paciente femenino de nueve años de edad, diagnóstico de osteosarcoma condroblástico en tibia izquierda. Acude al Servicio de Urgencias por fiebre de 39 °C, escalofríos y dolor en región genital, se administró previamente ibuprofeno. A la exploración física se observó región genital con aumento de volumen y eritema en labios mayores, de predominio en el izquierdo, evolucionando a vesículas, coloración violácea y lesiones en sacabocado, con tamaño aproximado de 5 × 4 mm con bordes definidos en ambos labios, la región perianal sin lesiones (*Figura 1*).

A su ingreso hospitalario se le realizó una toma de laboratorios con PCT 2.02 ng/mL, PCR 126 mg/L, leucocitos 660 cel/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 8.6 g/dL, hematocrito 24.2%, plaquetas 31,000 cel/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 70 cel/mm<sup>3</sup>, linfocitos 210 cel/mm<sup>3</sup>, monocitos 360 cel/mm<sup>3</sup>, eosinófilos 20 cel/mm<sup>3</sup>. Se realizó biopsia-cultivo e identificó mediante VITEK 2 XL (bioMérieux) *Pseudomonas aeruginosa*, con el siguiente patrón de sensibilidad, las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) fueron tomadas según el manual de *Estándares de desempeño para las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos*, 29<sup>a</sup> edición



Figura 1:

Lesiones de ectima gangrenoso en región vulvar.



**Figura 2:**

Evolución clínica posterior al tratamiento quirúrgico y antibiótico.



**Figura 3:** Datos clínicos de las lesiones axilares de ectima gangrenoso.

(CLSI 2019): piperacilina/tazobactam MIC 8 S, cefepima MIC 2 S, meropenem MIC  $\leq$  0.25 S, amikacina MIC  $\leq$  2 S, ciprofloxacino MIC  $\leq$  0.25 S, tigeciclina MIC  $\geq$  8 R.

El tratamiento quirúrgico de la lesión genital consistió en la resección de puntos gangrenosos en su totalidad, con curetaje de los bordes y fondo de las tres lesiones. A su ingreso se inició manejo con cefepima a dosis de 150 mg/kg/día durante 14 días, basado en datos clínicos y control de estudios de laboratorio. Se observa evolución clínica favorable de manera paulatina, se toman nuevos estudios de laboratorio a los 10 días de tratamiento, los cuales se describen a continuación: PCT 0.11 ng/mL, PCR 4.4 mg/L, leucocitos 3,490 cel/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 13.6 g/dL, hematocrito 39.5%, plaquetas 294,000 cel/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 1,790 cel/mm<sup>3</sup>, linfocitos 930 cel/mm<sup>3</sup>, monocitos 670 cel/mm<sup>3</sup>, eosinófilos 40 cel/mm<sup>3</sup> y basófilos 60 cel/mm<sup>3</sup>. Se egresa a domicilio por mejoría clínica, adecuada respuesta a tratamiento antibiótico y quirúrgico, sin complicaciones (*Figura 2*).

## Caso clínico 2

Paciente masculino de 15 años de edad, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda B de alto riesgo. Acude por presencia de fiebre de 38-39.5 °C y dolor en región axilar derecha. A la exploración física presentó, en la región antes mencionada, lesiones aumentadas de volumen, con un tamaño aproximado de 1 x 2 cm y de 1 x 3 cm, cambio de coloración violácea y bordes bien delimitados que evolucionaron a los tres días a lesiones en sacabocado con un fondo de aspecto necrótico (*Figura 3*).

Sus estudios de laboratorio a su ingreso reportan, previo a la cirugía, PCT 1.0 ng/mL, PCR 45.9 mg/L, leucocitos 590 cel/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 8.8 g/dL, hematocrito 25.1%, plaquetas 19,000 cel/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 100 cel/mm<sup>3</sup>, linfocitos 450 cel/mm<sup>3</sup>, monocitos 40 cel/mm<sup>3</sup>. La biopsia-cultivo identificó mediante VITEK 2 XL (bioMérieux) *Pseudomonas aeruginosa*, con el siguiente patrón de sensibilidad, las MIC fueron tomadas según el manual de *Estándares de desempeño para las pruebas de susceptibilidad a los anti-*

microbianos, 29<sup>a</sup> edición (CLSI 2019): piperacilina/tazobactam MIC 8 S, cefepima MIC 2 S, meropenem MIC 1 S, amikacina MIC < 2 S, ciprofloxacino MIC < 0.25 S, tigeciclina MIC > 8 R.

El tratamiento quirúrgico de las lesiones consistió en resección del tejido gangrenoso en su totalidad, con curetaje de bordes y fondo en ambas lesiones. Con base en datos clínicos y laboratorio se inició tratamiento con cefepima a dosis de 150 mg/kg/día durante 14 días y vancomicina 40 mg/kg/día durante seis días. Se realiza control de laboratorios después del inicio del tratamiento farmacológico con resultados de PCT 1.56 ng/mL, PCR 101 mg/L, leucocitos 610 cel/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 8.7 g/dL, hematocrito 25.1%, plaquetas 32,000 cel/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 140 cel/mm<sup>3</sup>, linfocitos 410 cel/mm<sup>3</sup>, monocitos 20 cel/mm<sup>3</sup>. Cursa con adecuada evolución clínica progresivamente y se realizó control de estudios a los 11 días de tratamiento, con los siguientes resultados: PCT < 0.05 ng/mL, PCR 0.5 mg/L, leucocitos 1,610 cel/mm<sup>3</sup>, hemoglobina

9.2 g/dL, hematocrito 27.5%, plaquetas 115,000 cel/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 640 cel/mm<sup>3</sup>, linfocitos 890 cel/mm<sup>3</sup>, monocitos 70 cel/mm<sup>3</sup>. Posteriormente se egresa del Servicio de Infectología Pediátrica, con remisión de síntomas y cuadro clínico, sin complicaciones (*Figura 4*).

### Caso clínico 3

Paciente femenino de siete años de edad, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda estirpe B de alto riesgo, por falla a la inducción y consolidación. Acude al Servicio de Urgencias por presencia de fiebre de 38.3 °C con escalofríos, se inicia manejo con cefepima por fiebre y sospecha de infección relacionada con catéter venoso central con aislamiento en hemocultivo central y periférico de *Staphylococcus epidermidis*.

A su ingreso hospitalario se tomaron estudios de laboratorio con PCT 0.09 ng/mL, leucocitos 480 cel/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 9.6 g/dL, hematocrito

**Figura 4:**

Evolución clínica de las mismas lesiones posterior al tratamiento quirúrgico y antibiótico.



**Figura 5:** Datos clínicos de las lesiones en región de borde costal izquierdo de ectima gangrenoso.



**Figura 6:** Evolución clínica de las lesiones después del tratamiento quirúrgico y antibiótico.

28.9%, plaquetas 6,000 cel/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 20 cel/mm<sup>3</sup>, linfocitos 460 cel/mm<sup>3</sup>, monocitos 00 cel/mm<sup>3</sup>.

Posteriormente presenta dolor abdominal a los 10 días de evolución, por lo que se realizó un ultrasonido abdominal con máximo grosor colónico de 6.8 mm realizando diagnóstico de colitis neutropénica, por lo que se inicia manejo con piperacilina/tazobactam, presenta mala evolución con datos de irritación peritoneal y abdomen agudo, se decide valoración por cirugía pediátrica, quienes realizan laparotomía exploratoria (LAPE), encontrando como hallazgo apendicitis perforada, se realiza cambio de antibiótico a meropenem. A los 10 días de estancia intrahospitalaria, a la exploración física se observó dos lesiones a nivel de borde costal izquierdo, con halo eritematoso, formación de vesícula, evolucionando a coloración violácea y posteriormente lesiones en sacabocado con fondo necrótico y costras melicéricas, con tamaño aproximado de 1 x 1 cm, con bordes definidos de forma circular (*Figura 5*).

Se realizó control de laboratorios con la sospecha diagnóstica de EG con PCT 0.52 ng/mL, leucocitos 630 cel/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 15.3 g/dL, hematocrito 46.2%, plaquetas 71,000 cel/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 10 cel/mm<sup>3</sup>, linfocitos 590 cel/mm<sup>3</sup>, monocitos 30 cel/mm<sup>3</sup>.

Se realizó resección de una lesión gangrenosa en su totalidad, con toma de biopsia-cultivo, curetaje de bordes y fondo de lesión. Se continuó manejo con

meropenem a dosis 60 mg/kg/día y vancomicina a dosis 40 mg/kg/día durante 21 días totales, debido a que no se aisló el agente etiológico en la biopsia-cultivo.

Presentó una evolución clínica favorable y se realizan estudios de gabinete de control al finalizar antibiótico: PCT 0.09 ng/mL, leucocitos 1,960 cel/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 9.5 g/dL, hematocrito 28.5%, plaquetas 7,000 cel/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 310 cel/mm<sup>3</sup>, linfocitos 1,590 cel/mm<sup>3</sup>, monocitos 20 cel/mm<sup>3</sup>, eosinófilos 20 cel/mm<sup>3</sup>. Posteriormente, se egresa del Servicio de Infectología Pediátrica sin manejo antibiótico, por adecuada evolución clínica y remisión de diagnósticos, sin complicaciones (*Figura 6*).

## DISCUSIÓN

El ectima gangrenoso es una entidad rara, bien conocida, que se puede deber a una infección por *Pseudomonas aeruginosa*, esta entidad se puede presentar con o sin sepsis. Se ha identificado a esta bacteria como parte de los patógenos frecuentes de enfermedades asociadas con cuidados de la salud, por su adaptación al medio hospitalario, debido a sus bajos requerimientos nutricionales y tolerancia a gran variedad de condiciones físicas, además de haber desarrollado una gran resistencia intrínseca a un gran número de antibióticos de amplio espectro.<sup>2,4,6</sup>

La etiología, como se ha mencionado de manera reiterativa, es por *Pseudomonas aeruginosa* en 73.65%, otras bacterias (17.35%) y hongos (9%). Y de los casos identificados con *Pseudomonas aeruginosa* se describió sepsis en 58.5%, mientras que en 41.5% no hubo asociación con septicemia.<sup>7</sup>

Los principales factores de riesgo son neutropenia secundaria a quimioterapia, en patologías oncológicas hematológicas, hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, anemia aplásica, trasplante de órgano sólido y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La neutropenia persistente en estos pacientes, además de ser factor de riesgo, es de mal pronóstico, incluso en casos en los que no tienen bacteriemia.<sup>8-10</sup>

En la fisiopatogenia el EG se separa en dos formas clínicas (séptico y no séptico). El EG séptico es más común, en el cual el agente etiológico se propaga por vía hematogena a los capilares e invaden la adventicia y capa media de las arterias y venas. La invasión perivascular conduce a necrosis isquémica de la piel circundante (vasculitis necrosante). En la forma no

bacteriana, las lesiones se presentan en el sitio donde hubo una inoculación directa en la epidermis. Las toxinas y enzimas de virulencia producidas por *P. aeruginosa* (exotoxina A, elastasa y fosfolipasa C) causan destrucción cutánea y vascular, además de que evitan una migración adecuada de granulocitos.<sup>2,4,6</sup>

El tratamiento empírico de elección es un betalactámico antipseudomónico, como cefalosporinas de tercera generación, cuarta generación, carbapenémicos y penicilinas de amplio espectro, e incluso está descrito el uso de aminoglucósidos. De manera adicional, se deben tomar en cuenta los aislamientos hospitalarios y los patrones de resistencia para iniciar un manejo empírico. Al identificar el microorganismo, se debe revisar su perfil de susceptibilidad para dirigir la terapia antibiótica.<sup>11,12</sup>

Un reporte de ocho casos de EG realizado en el año 2017 en el Hospital Universitario de la Universidad de Nuevo León<sup>13</sup> coincide con Todd y sus colaboradores<sup>14</sup> al indicar que el factor más común para esta entidad infecciosa es la neutropenia en pacientes inmunocomprometidos. También concluyeron que en el caso de pacientes pediátricos sanos y diagnosticados con EG es sumamente necesaria la evaluación inmunológica para descartar una posible inmunodeficiencia subyacente. De la misma forma, apuntaron a que un tratamiento antibiótico de amplio espectro es imprescindible para aumentar la supervivencia de los pacientes. Entre los antibióticos que reportaron con una evolución favorable fueron el imipenem y las combinaciones de ceftazidima + amikacina, meropenem + amikacina y un caso manejado con meropenem + ciprofloxacino.

Bodey, en su estudio de 410 episodios de bacteriemia de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes hematooncológicos, en un periodo de 10 años, encontró que la tasa global de curación fue de 62%; para los pacientes con tratamiento adecuado fue de 67%, mientras que en los pacientes con tratamiento antibiótico inadecuado fue de 14%. En los pacientes con retraso en el tratamiento antibiótico de 24 a 48 horas se redujo la tasa de curación de 74 a 46%. Otro dato importante en el tratamiento antibiótico fue que se encontró la diferencia de pacientes que recibieron betalactámico antipseudomónico con o sin aminoglucósido con mayor tasa de curación contra los que sólo recibieron tratamiento con aminoglucósido, con tasa de curación de 72 y 71% contra el 29%, respectivamente.<sup>15</sup>

La tasa de mortalidad general se encuentra reportada en esta patología hasta en 41.6%, se

describe que hasta en 90% de los casos finados tuvo influencia el tratamiento antibiótico que se otorgó de manera tardía.<sup>16</sup> Los pacientes con EG septicémico se asocia con mal pronóstico y mortalidad de 20 a 77%; en cambio, los pacientes con EG no séptico la tasa de mortalidad se reportó menor entre 8 y 15%.<sup>1</sup>

En los casos antes descritos, los tres pacientes presentaron un diagnóstico de base hematooncológico y recibieron quimioterapia previa a su ingreso, a su arribo a la sala de urgencias se corroboró la presencia de neutropenia en todos ellos. En un caso ya se presentaban las lesiones de ectima a su ingreso y en los dos casos siguientes se observaron las lesiones a los tres y 10 días de estancia hospitalaria, respectivamente. Por lo cual, se realizó en primera instancia el abordaje diagnóstico basado en el cuadro clínico, además de los factores de riesgo asociados, de esta manera se inició el tratamiento antibiótico empírico temprano, con cefalosporina de cuarta generación y completando el abordaje diagnóstico con exéresis y biopsia-cultivo de las lesiones, aislándose en dos de los casos *Pseudomonas aeruginosa*, en el tercer caso no se logró tener aislamiento microbiológico; se inició tratamiento con cefepima, obteniendo resultados favorables y en el último caso recibió tratamiento con meropenem remitiendo las lesiones de manera exitosa. En esta serie de casos concordamos con lo reportado en la literatura donde el principal agente etiológico causal es *P. aeruginosa*, y en cuanto a los factores de riesgo de los pacientes, como se reporta en la literatura, los cánceres hematológicos acompañados de neutropenia profunda y prolongada son algunos de los más frecuentes asociados a esta patología.

Los tres casos presentados corresponden a la variedad septicémica de la enfermedad, siendo la clave del éxito del tratamiento la toma de cultivos, el inicio de tratamiento temprano y agresivo de antibiótico, así como el ajuste del esquema antimicrobiano en caso de presentar resistencia al mismo. El tratamiento quirúrgico que frecuentemente consiste en la escisión de las lesiones necróticas o drenaje de abscesos es de suma importancia para lograr el control efectivo de la fuente de infección, por lo que debe ir de la mano con el tratamiento médico.

## CONCLUSIÓN

El ectima gangrenoso, si bien es una entidad poco frecuente, debe ser sospechada en los pacientes con los factores de riesgo previamente mencionados, que

presenten un cuadro febril asociado con lesiones de piel inicialmente violáceas o maculopapulares sumamente dolorosas, que evolucionan rápidamente a ulceraciones necróticas, por lo que un examen físico minucioso es necesario para sospechar y reconocer esta entidad. El inicio temprano de betalactámicos antipseudomónicos hace la diferencia entre un buen y mal pronóstico.

## REFERENCIAS

1. Shah M, Crane JS. Ecthyma gangrenosum. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534777/>
2. Abdou A, Hassam B. Ecthyma gangrenosum. Pan Afr Med J [Internet]. 2018; 30: 95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30344879/>
3. Fuentes MDA. Ectima gangrenoso en un paciente pediátrico. Acta Med. 2020; 18 (1): 100-101.
4. Birlutiu V, Birlutiu RM, Baicu M, Iancu GM. A case report of double etiology of ecthyma gangrenosum: *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterococcus faecalis* in an immunocompromised child occurred during influenza evolution. Medicine (Baltimore). 2019; 98 (20): e15651.
5. García RA, Vaquera ADN, Rosales SGM, Mascareñas SAH, De la O Cavazos M. Ectima gangrenoso por *Pseudomonas aeruginosa* en un paciente prematuro. Rev Latin Infect Pediatr [Internet]. 2019; 32 (1): 27-30. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2019/lip191f.pdf>
6. Yassaee KM, James DW. Ecthyma Gangrenosum. Medscape. 2020. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1053997-overview>
7. Vaiman M, Lazarovitch T, Heller L, Lotan G. Ecthyma gangrenosum and ecthyma-like lesions: review article. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015; 34 (4): 633-639.
8. Vergara E, Largo J, Galván F. Ectima gangrenoso en niño sano sin septicemia. Colomb Med. 2007; 38 (4): 408-411.
9. Bucak IH, Tumgor G, Mengen E, Temiz F, Turgut M. Ecthyma gangrenosum in a previously healthy pediatric patient and associated facial paralysis and persistent hyperplastic primary vitreous. Am J Case Rep. 2012; 13: 250-253. Available from: <https://doi.org/10.12659/AJCR.883503>
10. Zomorodi A, Wald ER. Ecthyma gangrenosum: considerations in a previously healthy child. Pediatr Infect Dis J. 2002; 21 (12): 1161-1164.
11. Levinson W. Bacteriología clínica. Bacilos Gram negativos asociados al tracto gastrointestinal. Microbiología e inmunología médica. 8<sup>a</sup> edición. McGraw Hill; 2004.
12. Hatzenbuehler J, Pulling TJ. Diagnosis and management of osteomyelitis. Am Fam Physician. 2011; 84 (9): 1027-1033.
13. Martínez-Longoria CA, Rosales-Solis GM, Ocampo-Garza J, Guerrero-González GA, Ocampo-Candiani J. Ecthyma gangrenosum: a report of eight cases. An Bras Dermatol [Internet]. 2017; 92 (5): 698-700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29166510/#affiliation-1>
14. Todd N, Boucher JE, Bassal M, Dumont T, Fleming N. Ecthyma gangrenosum: vulvar ulcers, pseudomonas, and pancytopenia: a case report of an 18-month-old female toddler. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2018; 31 (6): 625-628.
15. Bodey GP, Jadeja L, Elting L. Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med. 1985; 145 (9): 1621-1629.
16. Biscaye S, Demonchy D, Afanetti M, Dupont A, Haas H, Tran A. Ecthyma gangrenosum, a skin manifestation of *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in a previously healthy child: a case report. Medicine (Baltimore). 2017; 96 (2): e5507.

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflictos de intereses:** Ninguno.

*Correspondencia:*

**Esaú Luis Nieto**

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Félix Cuevas Núm. 540,

Col. Del Valle Sur, 03200,

Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México.

E-mail: dresauln@gmail.com

## Revisión breve sobre la nebulización en tiempos de COVID-19

Brief review on nebulization in times of COVID-19

Désirée Larenas-Linnemann,\* Ramsés Hernández Pliego,† Jorge García Magaña,‡

\* Directora del Centro de Excelencia en Asma y Alergia en el Hospital Médica Sur.

† Doctorado en Investigación en Medicina. Therapeutic Area Lead Respiratory & Immunology Franchise.

‡ Clinical Science Liason.

### RESUMEN

El asma, una enfermedad bronquial crónica, cursa con exacerbaciones que ameritan manejo inmediato con tratamiento inhalado que frecuentemente se aplica a través de nebulizaciones. Sin embargo, la preocupación actual por la transmisión aérea del SARS-CoV-2 ha llevado a brindar tratamiento subóptimo a los pacientes que sufren una crisis asmática por el temor al contagio. Se revisa el tema y se proponen recomendaciones sustentadas en la literatura.

**Palabras clave:** Asma; COVID-19, niños, SARS-CoV-2.

### ABSTRACT

*Asthma, a chronic bronchial disease, presents with exacerbations that merit immediate management with inhaled treatment that is frequently applied through nebulisations. However, the current concern about the airborne transmission of SARS-CoV-2 has led to suboptimal treatment for patients suffering an asthma attack due to fear of contagion. The subject is reviewed and recommendations based on the literature are provided.*

**Keywords:** Asthma, COVID-19, children, SARS-CoV-2.

### INTRODUCCIÓN

#### Asma

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica heterogénea que afecta los bronquios ocasionando obstrucción por contracción espasmódica de la vía aérea inferior con episodios recurrentes de disnea paroxística que se manifiestan por sibilancias, disnea, opresión torácica y tos.<sup>1</sup> Se acompaña de limitación variable del flujo aéreo respiratorio. Si el ataque es grave, puede llegar a presentarse insuficiencia respiratoria o hasta ser fatal en caso de no controlarse.<sup>2,3</sup>

El asma afecta de 1 a 8% de la población en el mundo.<sup>3</sup> En México la prevalencia en adultos se ha reportado en hombres en 3.3% y en mujeres

en 6.2%; y en niños y adolescentes, según la metodología ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), en 17.0% en niños y en 19.2% en adolescentes.<sup>2</sup> Desafortunadamente, la fracción de los pacientes con enfermedad controlada es muy baja (9.4%), mientras que 55.8% tiene asma parcialmente controlada y 34.8% tiene asma no controlada; uno de los retos en el manejo del asma es mejorar estas cifras.<sup>4</sup> Así, en México en el periodo de 2010 a 2018, el asma fue la causa primaria de hospitalización en 87,726 pacientes admitidos en hospitales públicos, y la causa primaria de muerte en 12,495.<sup>2</sup> La mortalidad total fue de 10.41/100,000 habitantes, con una tasa promedio anual de 1.16 y una diferencia de género para el grupo femenino de 44.9 y 53.0% para los grupos de edad < 15 años y > 15, respectivamente.<sup>2</sup>

**Citar como:** Larenas-Linnemann D, Hernández PR, García MJ. Revisión breve sobre la nebulización en tiempos de COVID-19. Rev Latin Infect Pediatr. 2021; 34 (3): 135-141. <https://dx.doi.org/10.35366/102236>

Recibido: 10-02-2021. Aceptado: 31-03-2021.



## Corticosteroides inhalados

Los corticosteroides inhalados son la primera línea de tratamiento para preescolares con asma o sibilancias recurrentes. Son la opción preferida en niños con desencadenantes múltiples de sibilancias y síntomas frecuentes, especialmente aquéllos con eosinofilia en sangre y sensibilidad a alérgenos aéreos.<sup>5</sup>

Una revisión sistemática de 29 ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) en 3,592 preescolares demostró que los esteroides inhalados redujeron la frecuencia de episodios de sibilancias independientemente del fenotipo y atopia.<sup>6</sup> Del mismo modo, un metaanálisis más reciente de 15 estudios con un total de 3,278 niños de seis años con asma recurrente reveló que la dosis media diaria de esteroides inhalados redujo el riesgo de exacerbaciones en 30% en comparación con placebo. Además, cuando el análisis se realizó en el subgrupo de niños con asma persistente, el riesgo de exacerbación se redujo en 44%.<sup>7</sup>

En un reciente estudio, Wu y colaboradores compararon la eficacia y seguridad del tratamiento escalonado de fluticasona nebulizada con el tratamiento escalonado de budesónida nebulizada en el asma infantil para prevenir recaídas. La población (con edades de hasta dos años) se dividió en dos grupos, propionato de fluticasona 250 µg dos veces al día por seis semanas y luego 125 µg dos veces al día por seis semanas ( $n = 389$ ) y budesónida 500 µg dos veces al día por seis semanas seguidos de 250 µg dos veces al día por seis semanas ( $n = 389$ ) suministrados a través de un nebulizador jet. Los pacientes en el grupo budesónida tuvieron un periodo mayor libre de síntomas postratamiento (165 días vs. 112 días,  $p < 0.0001$ ) que los pacientes del grupo fluticasona.<sup>8</sup> Así, la evidencia publicada de los beneficios de los esteroides inhalados en niños preescolares con sibilancias es cada vez más sólida.

## CONCEPTOS DE NEBULIZACIÓN

Un aerosol médico es cualquier combinación de partículas líquidas o sólidas de un medicamento suspendidas en un gas portador.<sup>9</sup> El tamaño de las partículas depende de la solución (densidad, viscosidad y tensión superficial) así como de la velocidad y el flujo del gas que pasa por la fase líquida o sólida para generar partículas en suspensión. Un aumento de la velocidad del gas disminuye el tamaño de las partículas (nebulizar de 6 a 8 L/min).<sup>10</sup>

Los aerosoles médicos pueden administrarse a través de nebulizadores, inhaladores presurizados de dosis medida (pMDI) o inhaladores de polvo seco (DPI).<sup>9</sup>

El nebulizador se define como el dispositivo que puede convertir un líquido en gotitas de aerosol adecuadas para la inhalación por parte del paciente (nebulización), en particular cuando es el propio paciente el que coloca el medicamento en el dispositivo antes de cada tratamiento. Los nebulizadores neumáticos, jet o de chorro de aire son los más utilizados, aunque los nebulizadores ultrasónicos son cada vez más comunes.<sup>11</sup>

Aun cuando la terapia con aerosoles es un procedimiento fundamental y rutinario en el tratamiento de enfermedades pulmonares en el hogar y en entornos de atención médica, tiene un potencial de emisiones fugitivas durante la terapia debido a la generación de aerosoles y gotitas como fuente de patógenos respiratorios. La emisión fugitiva se define como aerosoles que se han liberado del dispositivo de aerosol durante la espiración del paciente, también los aerosoles médicos no inhalados por el paciente, pero que pasan a la atmósfera. El tamaño de las partículas de las emisiones fugitivas varía de 0.860 a 1.437 µm y hasta 50% del aerosol generado durante la terapia permanece en el aire en el ambiente interior durante varias horas.<sup>12</sup>

## Ventajas y desventajas de la nebulización

En las Guías de la Estrategia Global para el Manejo y Prevención del Asma 2020 (GINA 2020) se considera el tratamiento nebulizado en los niños de cinco años o menores. Después de los IDM los nebulizadores son los únicos sistemas alternativos de suministro de medicamentos inhalados viables en niños pequeños; se reservan para los niños preescolares y los que no aprenden a emplear un dispositivo espaciador. Es relevante recordar que si se usa un nebulizador para suministrar esteroides, es aconsejable emplear una boquilla para evitar su contacto con los ojos en niños que cooperen.<sup>3</sup>

El tratamiento nebulizado forma parte integral del manejo de la vía aérea tanto durante una crisis asmática como en otras patologías que se acompañan de inflamación bronquial o broncoconstricción como la bronquiolitis y las sibilancias inducidas por infecciones virales en la infancia.<sup>13</sup>

Los nebulizadores liberan el medicamento a dosis terapéuticas en aproximadamente 15 minutos con una distribución pulmonar efectiva en pacientes

de cualquier edad. La terapia nebulizada, con una boquilla cuando se considere necesaria, se considera confiable, fácil de usar, eficaz y eficiente, especialmente en los jóvenes pacientes con crisis asmática.<sup>13</sup>

Las desventajas comunes de los nebulizadores a menudo incluyen falta de portabilidad, complejidad de su configuración, costo, prolongados tiempos de entrega de dosis altas de medicamentos y eficiencia persistentemente baja de administración pulmonar.<sup>13,14</sup>

Sin embargo, en los últimos años ha evolucionado la administración de fármacos nebulizados. Los nebulizadores se volvieron más portátiles, más ligeros, más silenciosos y con uso de pilas. Las tecnologías de respiración mejorada y activadas por la respiración optimizaron la eficiencia de los nebulizadores de chorro al reducir la pérdida de medicamento al medio ambiente y la exposición de los cuidadores. Desarrollos recientes, la malla vibratoria y las tecnologías de administración de aerosoles adaptables proporcionan dosis precisas y reproducibles; reducen las pérdidas de aerosol durante la espiración, y permiten un depósito más profundo de aerosol en los pulmones, junto con una duración de tratamiento más corta. También pueden dar retroalimentación al paciente y al cuidador que administró la dosis prescrita.<sup>15</sup>

### Nebulizaciones durante la pandemia, precauciones

En el contexto de la presente pandemia de COVID-19 se requiere extremar las medidas de control de transmisión de infecciones. Los nebulizadores generan altos volúmenes de partículas de aerosol de 1-5  $\mu\text{m}$  de diámetro que pueden transportar virus y bacterias a nivel alveolar, además de alcanzar una gran distancia en un patrón natural de dispersión. Adicionalmente, estas partículas pueden estimular la tos del paciente y de las personas alrededor, aumentando el riesgo de contagio, por lo que existe la posibilidad de transmisión de coronavirus viables a personas sanas, incluyendo al personal de salud.<sup>16</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) recomiendan tomar precauciones con las partículas de aerosol y el contacto con todos los pacientes sospechosos o diagnosticados con COVID-19. Las precauciones de transmisión aérea de agentes infecciosos deben aplicarse al realizar procedimientos médicos generadores de aerosoles (PMGA) como la aspiración abierta de secreciones respiratorias, intubación, broncoscopia y reanimación cardiopulmonar. La información obtenida

durante la pandemia sugiere que la nebulización de medicación también es un PMGA.<sup>17</sup>

En la sección correspondiente a medidas preventivas de las guías GINA 2020 relativas a COVID-19 se indica que, en la medida de lo posible, se evite el uso de nebulizadores debido al riesgo de dispersión viral a otros pacientes y a trabajadores de la salud. Los nebulizadores pueden esparcir partículas virales respiratorias hasta un metro de distancia.<sup>3</sup>

De igual forma, en la Guía Española para el Manejo del asma (GEMA) versión 5.0 se señala, con evidencia proveniente de estudios no aleatorizados, observacionales o no controlados, que en el tratamiento de los pacientes con asma y COVID-19 no se empleen nebulizadores para la aerosolización de fármacos, (sino dispositivos acoplados a espaciadores o cámaras de inhalación) ni equipos de ventilación no invasiva de una sola rama y sin filtro bacteriano ubicado antes del puerto de salida.<sup>18</sup>

El Consenso Internacional sobre COVID-19 de Neumólogos recomendó: a) evitar el uso de medicamentos nebulizados en pacientes sospechosos/diagnosticados con COVID-19 debido a un mayor riesgo de aerosolización que llevará a una posible transmisión del SARS-CoV-2; b) reservar el tratamiento con broncodilatadores nebulizados para el broncoespasmo agudo; c) usar inhaladores de dosis medidas con espaciador para el manejo de condiciones crónicas; d) evitar la inducción de esputo con solución salina hipertónica nebulizada; y e) si se inicia la terapia nebulizada, los pacientes deben mantenerse en habitación aislada con presión negativa con todas las precauciones de control de infecciones transmitidas por el aire.<sup>19</sup>

### Nebulizaciones durante la pandemia: las recomendaciones más actualizadas

Sin embargo, los lineamientos más recientes de expertos respiratorios del Reino Unido señalan que durante la nebulización, el aerosol proveniente de un dispositivo (líquido de la cámara del nebulizador) no porta partículas virales derivadas del paciente. Si una partícula de aerosol impacta con una membrana mucosa contaminada, ésta deja de ser transportada en el aire y por lo tanto, no forma parte del aerosol. El personal de salud debe emplear la higiene apropiada de manos cuando ayude a los pacientes a retirar nebulizadores y mascarillas de oxígeno.<sup>20</sup> En particular, el lineamiento sobre COVID-19 en asma grave sugiere que los pacientes continúen

empleando sus nebulizadores. Esto porque en un paciente con neumonía por SARS-CoV-2 moderada-grave la capacidad para inhalar está reducida y con ello el depósito del medicamento inhalado por un IDM-espaciador o en polvo seco es bajo. Al mismo tiempo, el aerosol del líquido de la cámara del nebulizador no porta partículas virales del paciente.<sup>21</sup>

Recientemente, un grupo de expertos hindúes recomienda que los pacientes con asma continúen empleando sus esteroides inhalados como siempre, pero se eviten hasta donde sea posible las nebulizaciones, empleando en su lugar los inhaladores de dosis medidas con espaciador. Indican que las nebulizaciones se usen si no hay opción o riesgo de muerte por asma. En tales casos recomiendan los nebulizadores accionados por la respiración, boquillas en lugar de mascarillas y filtros o válvulas unidireccionales, siempre que sea posible.<sup>22</sup>

Levin y colaboradores recomiendan que cuando se requieran las nebulizaciones:<sup>23</sup>

1. Se apliquen en habitaciones aisladas con presión negativa.
2. El personal de salud vista equipo de protección personal que incluya mascarilla N95.
3. En asma que amenaza la vida ( $\geq 1$  criterio: SpO<sub>2</sub> < 80%, cianosis, flujo espiratorio máximo < 33%, esfuerzo respiratorio débil, tórax «silencioso», bradicardia, arritmia, hipotensión arterial, agotamiento, confusión, coma).

Más recientemente, Sethi y colaboradores consolidan las recomendaciones de medidas protectoras para tratamiento nebulizado dependiendo del sitio donde se proporcionen:<sup>24</sup>

Hogar:

1. Evitar nebulización en presencia de otros.
2. Higiene estricta del nebulizador.
3. Realizar la nebulización cerca de ventanas abiertas / áreas de mayor circulación de aire.

Hospital:

1. Adherencia a los lineamientos estrictos de sanitización.
2. Uso de equipo de protección personal en presencia de pacientes infecciosos.
3. Uso de habitaciones con presión negativa.
4. Desechar/desinfectar el equipo de protección personal después de cada uso.

5. Mantener una distancia de al menos dos metros entre pacientes.

Uso de filtros con nebulizadores.

Consolidando las anteriores recomendaciones, Ari sugiere 12 recomendaciones cuando se necesiten nebulizaciones en pacientes con COVID-19 leve (*Tabla 1*).<sup>12</sup>

Considerando que las recomendaciones no están sustentadas en evidencia científica sólida, al tomar una decisión informada sobre si nebulizar puede ser un manejo adecuado en su paciente, sugerimos tomar en cuenta estos factores:

**1. Eficacia:** ¿La terapia con un inhalador de dosis medida y espaciador (con mascarilla) ofrece una alternativa igualmente buena para el paciente en este momento?

- a. En pacientes graves nebulizar puede ser más eficaz y permite la administración de tratamiento paralelo como oxígeno suplementario
- b. En niños pequeños, nebulizar posiblemente permite que penetre más medicamento a nivel bronquial.

**2. Seguridad:**

a. ¿Existe un riesgo de contagio del personal que realiza la nebulización?

- a.1. En área de urgencia de hospital: sí.
- a.2. En cuarto de hospital, con medidas estrictas de aislamiento del paciente, buena ventilación y equipo de protección personal del personal: mínimo.
- a.3. En consultorio con paciente con síntomas bronquiales: posiblemente sí (todo paciente puede ser portador asintomático).
- a.4. En domicilio, paciente con COVID: aplica lo mismo que en hospital (2.1.b).
- a.5. En domicilio, paciente con asma/sibilancias: mínimo.

b. ¿Existe un riesgo para el paciente si no recibe el tratamiento óptimo?

- b.1. Paciente con asma controlada: poco.
- b.2. Paciente con asma exacerbada/sibilancias: sí.
- b.3. Paciente con COVID-19 grave: sí.

**Tabla 1: Estrategias prácticas para nebulizaciones en pacientes con COVID-19 leve.**

1. Evite la administración innecesaria de medicamentos en aerosol a pacientes con COVID-19
2. Use esteroides inhalados para prevenir el empeoramiento del asma y los ataques de asma
3. Utilice pMDI o DPI para la administración de medicamentos en aerosol en lugar de nebulizadores si su paciente está despierto y puede realizar patrones de respiración específicos
4. Considere usar nebulizadores con boquilla o cánula nasal de alto flujo si el inhalador aumenta la tos o si el paciente tiene insuficiencia respiratoria aguda
5. Coloque filtros en los nebulizadores antes de administrar medicamentos en aerosol a los pacientes. Utilice filtros HEPA si es posible
6. No use una mascarilla con nebulizadores
7. Prefiera usar una boquilla con nebulizadores de chorro y malla
8. Conecte filtros o válvulas unidireccionales a la tubuladura de gran diámetro del nebulizador de chorro para prevenir emisiones fugitivas durante la terapia de aerosol
9. Agregue un filtro al otro extremo de la boquilla para eliminar la liberación de aerosoles al medio ambiente cuando utilice un nebulizador de malla
10. Administre nebulizaciones en habitaciones con presión negativa
11. Use equipo de protección personal, incluida mascarilla N95, gafas/careta, doble guante, bata o delantal si la bata no es resistente a los líquidos
12. Considere utilizar vigilancia a distancia (telemedicina) para evaluar a los pacientes infectados por coronavirus en su hogar y minimizar el uso de las instalaciones sanitarias

De la mano de los dos casos descritos a continuación, esperamos aclarar todo este concepto un poco más.

**Caso 1.** «Clara» de dos y medio año nuevamente presenta tos que duró toda la noche, vomitó en cuatro ocasiones flemas hialinas y contenido gástrico. La madre comenta que al inicio de la semana tuvo un poco de fiebre y gripe, pero desde ayer inició con tos progresiva. Ésta ya es la tercera vez este año que se le complica una gripe. La madre igualmente presentó una leve gripe hace ocho días; ya está asintomática. Han guardado bien el aislamiento físico durante la pandemia, «Clara» sólo sale al jugar a su patio personal de la casa con su hermano mayor, pero sin tener contacto con otros niños. En relación al tratamiento: siguió sus indicaciones de darle formoterol + budesónida 80/4.5 µg dos inhalaciones cada 12 horas con su espaciador Vortex®. La respuesta fue

parcial y llora al darle el inhalador. En la exploración se aprecia tos, disnea, sibilancias en las bases pulmonares, leve tiraje intercostal y subcostal.

### ¿Prescribiría nebulizaciones?

**Mi sugerencia:** sí.

**Argumentación:** I. Eficacia: la alternativa, el inhalador presurizado de dosis medida (IDMp) con espaciador parece no servirle, menos cuando llora con ello. II. Seguridad: riesgo bajo. La familia ya ha estado expuesta a los aerosoles que «Clara» genera al toser. Además, es poco probable que lo que presenta sea COVID-19 porque ya ha presentado cuadros semejantes recientemente, no hay claras situaciones de posible contagio y los síntomas son poco sugestivos de COVID-19, tanto los de ella como los de familiares. (Advertencia: pero nunca se puede descartar por completo).

**¿Con qué nebulizaría?** Broncodilatador y budesónida, dosis altas (de 0.5 a 1 mg cada 12 horas) por siete días.<sup>25,26</sup>

**¿Daría tratamiento de mantenimiento por unas semanas más?** Primero investigaré su índice predictivo del asma (IPA), qué indica en niños de cero a tres años con sibilancias frecuentes, qué tan probable es que desarrollen asma a los cinco años.

«Clara» tenía dermatitis atópica desde bebé y usted investiga si tiene alergias pidiendo IgE específica en sangre contra ácaro, gato, perro, y los hongos *Alternaria* y *Cladosporium*: es positiva para ácaro de polvo casero y *Alternaria*. Con ello tiene el IPA positivo y mayor riesgo de desarrollar asma en un futuro y con ello seguir con recaídas como presenta hoy. Entonces sí sugeriría seguir en las noches con una nebulización por dos a tres meses para reducir recaídas de sibilancias con infecciones del tracto respiratorio alto, sobre todo en temporadas difíciles durante el año, aunque la evidencia para tal manejo aún no es sólida.<sup>26,27</sup>

**Caso 2.** «Pedro» de tres años tiene rinitis y asma alérgicas por alergia a varios tipos de polen. Se hospitalizó hace cinco días por crisis asmática después de una gripe. El manejo fue con corticosteroide sistémico por cinco días y nebulizaciones con broncodilatador. Fue dado de alta por mejoría.

### ¿Prescribiría nebulizaciones en casa?

**Mi sugerencia:** si no sabe cooperar bien con IDMp-espaciador, sí nebulizar corticosteroide.

**Argumentación: Eficacia:** si no coopera con IDMp-espaciador, mejor nebulizar. **Seguridad:** riesgo para familiares es bajo, a no ser que se haya sobreinfectado con COVID-19 en el hospital. El riesgo para «Pedro» sí es elevado si no recibe tratamiento adecuado. Después de una crisis asmática se tiene que seguir con manejo con esteroide inhalado estrictamente por mínimo 12 meses porque durante este tiempo existe mayor riesgo de recaída y nueva hospitalización.<sup>3,28</sup> Cada crisis asmática daña al pulmón. Ahora depende de si «Pedro» ya sabe usar bien IDMp y espaciador + mascarilla. Si no coopera bien con este manejo, recomiendo dar el corticosteroide inhalado por nebulización.

**¿Con qué nebulizaría?** Corticosteroide para nebulizar dosis media, por ejemplo, budesónida 500 µg.

**¿Daría tratamiento de mantenimiento por meses?** Sí, se dará en las noches por 12 meses o hasta que aprenda a usar el IDMp-espaciador-mascarilla.

**Comentario:** en niños pequeños (< 30 meses) con asma grave se ha demostrado que el manejo con budesónida nebulizado, 1 mg cada 12 horas por 12 semanas redujo la frecuencia de crisis asmáticas de 83 a 40% y redujo el tiempo de exposición a corticosteroide oral; este efecto persistió aún tres meses después de haber terminado el tratamiento.<sup>29</sup>

**Caso 3.** «Juan» de 48 años fue diagnosticado con COVID-19 hace nueve días, inició con tos al quinto día, la cual se manejó con Symbicort 160 µg: dos inhalaciones cada 12 horas. Presenta neumonía de focos múltiples en una tomografía de ayer. Siente leve opresión del pecho, sin disnea. Satura 82%. Usted decide agregar oxigenoterapia al resto del manejo.

*En cuanto al manejo respiratorio:  
¿prescribiría nebulizaciones?*

**Mi sugerencia:** sí, procurando cuidar el riesgo de contagio al nebulizar.

**Argumentación: Eficacia:** en este paciente grave es mejor nebulizar. **Seguridad:** el riesgo de contagio puede ser aceptable, siempre y cuando se procure aislar al paciente durante el tiempo que se esté nebulizando y ventilar bien después, al igual que uso de cubrebocas N95, careta, bata y cuidado de manos (guantes o gel) (domicilio o cuarto hospital). En urgencias: riesgo elevado de contagio para personal médico.

**Comentario:** en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, el corticosteroide inhalado forma parte de las indicaciones médicas. Como ya se explicó, se prefiere la administración con inhalador de dosis medida y espaciador cuando haya personal médico cerca que podría infectarse. Sin embargo, en un ambiente con aislamiento del paciente (un cuarto separado con buena ventilación en domicilio o un cuarto de aislamiento en hospital), nebulizar puede ser preferible porque aumenta la cantidad de medicamento que se logra administrar a las vías aéreas periféricas y además se puede combinar el esteroide con un broncodilatador en una misma sesión de nebulización.

**¿Con qué nebulizaría?** Broncodilatador y corticosteroide dosis media, por ejemplo, budesónida 0.250 mg, 1.5 mL tres veces al día.

**¿Por cuánto tiempo nebulizaría?** Mientras permanezca con insuficiencia respiratoria. Ya que se logre destetar del oxígeno, se puede cambiar por IDMp-espaciador por unas semanas más. En COVID-19 existe un alto grado de inflamación y daño pulmonar incipiente si no se controla la inflamación desde el inicio de síntomas pulmonares con manejo tópico. Hay que tener muy claro que en la primera semana de síntomas, cuando aún hay virus muy activo, usar corticosteroide sistémico puede propiciar la multiplicación viral y acelerar un desenlace fatal en la experiencia de la que subscrive. Los corticosteroides sistémicos se deben reservar para los casos avanzados graves en la segunda semana de la evolución.<sup>30</sup>

## CONCLUSIÓN

La terapia nebulizada es una alternativa para el tratamiento de asma potencialmente fatal en niños menores de cinco años. Se brindan criterios de valoración y recomendaciones de acuerdo a los sitios donde se administre la terapia nebulizada. Es un campo que aún requiere mayor investigación.

## REFERENCIAS

1. Larenas-Linnemann D et al. Manejo integral del asma. 2021. En prensa.
2. Carrillo G, Mendez-Domínguez N, Datta-Banik R, Figueroa-Lopez F, Estrella-Chan B, Alvarez-Baeza A et al. Asthma mortality and hospitalizations in Mexico from 2010 to 2018: Retrospective epidemiologic profile. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17 (14): 5071.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Accessed 01 January 2021] Available in: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).

4. Solé D, Aranda CS, Wandalsen GF. Asthma: epidemiology of disease control in Latin America - short review. *Asthma Res Pract.* 2017; 3: 4.
5. Fainardi V, Santoro A, Caffarelli C. Preschool wheezing: trajectories and long-term treatment. *Front Pediatr.* 2020; 8: 240.
6. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics.* 2009; 123: e519-525.
7. Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, Rosenthal JL, Bakel LA, Parkin PC et al. Preventing exacerbations in preschoolers with recurrent wheeze: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2016; 137: e20154496.
8. Wu Z, Bian X, Hui L, Zhang J. Nebulized step-down budesonide vs. fluticasone in infantile asthma: A retrospective cohort study. *Exp Ther Med.* 2020; 19 (3): 1665-1672.
9. The science of aerosol drug delivery. En: Douglas S. Gardenhire, editor. A guide to aerosol delivery devices for respiratory therapists. 4<sup>th</sup> ed. USA: American Association for Respiratory Care; 2017, pp. 1-8.
10. Área de asma de SEPAR; Área de enfermería de SEPAR; Departamento de asma ALAT. Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada. *Arch Bronconeumol.* 2013; 49 (Suppl 1): 2-14.
11. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B et al. European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J.* 2001; 18 (1): 228-242.
12. Ari A. Practical strategies for a safe and effective delivery of aerosolized medications to patients with COVID-19. *Respir Med.* 2020; 167: 105987.
13. Murphy KR, Hong JG, Wandalsen G, Larenas-Linnemann D, El Beleidy A, Zaytseva OV et al. Nebulized inhaled corticosteroids in asthma treatment in children 5 years or younger: a systematic review and global expert analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8 (6): 1815-1827.
14. Longest W, Spence B, Hindle M. Devices for improved delivery of nebulized pharmaceutical aerosols to the lungs. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2019; 32 (5): 317-339.
15. Araújo ADD, Correia-de-Sousa J. COPD: Will there be room for nebulisers after the current COVID-19 pandemic? *Open Respiratory Archives* 2020; 2 (4): 265-266.
16. Amirav I, Newhouse MT. Transmission of coronavirus by nebulizer: a serious, underappreciated risk. *CMAJ.* 2020; 192 (13): E346.
17. Benge CD, Barwise JA. Aerosolization of COVID-19 and contamination risks during respiratory treatments. *Fed Pract.* 2020; 37 (4): 160-163.
18. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. GEMA 5.0. Guía española para el manejo del asma. [Consulta 29 Diciembre 2020] Disponible en: [https://semg.es/images/documentos/GEMA\\_5.0.pdf](https://semg.es/images/documentos/GEMA_5.0.pdf).
19. Treatment options for COVID-19. En: Joseph T, editor. International Pulmonologist's Consensus on COVID-19. 2nd. ed. India: 2020, pp. 34-43.
20. Gobierno del Reino Unido. COVID-19: Guidance for the remobilisation of services within health and care settings. Infection prevention and control recommendations. [Accessed 02 January 2021] Available in: [uploads/attachment\\_data/file/910885/COVID-19\\_Infection\\_prevention\\_and\\_control\\_guidance\\_FINAL\\_PDF\\_20082020.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/910885/COVID-19_Infection_prevention_and_control_guidance_FINAL_PDF_20082020.pdf).
21. NICE. COVID-19 rapid guideline: severe asthma. [Accessed 02 January 2021] Available in: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng166>.
22. Banothu KK, Bhat JI, Das RR, Dhochak N, Ghimire JJ, Goyal JP et al. Expert opinion on restoration of pediatric pulmonology services during the SARS-CoV-2 pandemic. *Indian Pediatr.* 2020; 57 (11): 1055-1059.
23. Levin M, Ansotegui IJ, Bernstein J, Chang YS, Chikhladze M, Ebisawa M et al. Acute asthma management during SARS-CoV-2-pandemic 2020. *World Allergy Organ J.* 2020; 13 (5): 100125.
24. Sethi S, Barjaktarevic IZ, Tashkin DP. The use of nebulized pharmacotherapies during the COVID-19 pandemic. *Ther Adv Respir Dis.* 2020; 14: 1753466620954366.
25. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szeffler SJ, Martinez FD, Lemanske RF Jr et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122 (6): 1127-1135 e8.
26. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, Guilbert TW, Martinez FD, Lemanske RF Jr et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med.* 2011; 365 (21): 1990-2001.
27. Volovitz B, Soferman R, Blau H, Nussinovitch M, Varsano I. Rapid induction of clinical response with a short-term high-dose starting schedule of budesonide nebulizing suspension in young children with recurrent wheezing episodes. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101 (4 Pt 1): 464-469.
28. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernandez J, Vazquez-Garcia JC, Ortiz-Aldana I, Fernandez-Vega M, Del Rio-Navarro BE et al. Mexican Asthma Guidelines: GUIMA 2017. *Revista Alergia México.* 2017; 64 Suppl 1: s11-s128.
29. De Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, Mahut B, Ostinelli J, Caswell C et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98 (1): 14-20.
30. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020; 324 (8): 782-793.

**Financiamiento:** AstraZeneca.

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran haber recibido financiamiento de AstraZeneca.

**Cláusula de exención de responsabilidad:** Las opiniones expresadas en el artículo son propias de los autores y no constituyen una posición oficial de las instituciones en que laboran o de la institución financiadora.

*Correspondencia:*

**Dra. Désirée E.S. Larenas-Linnemann**

Hospital Médica Sur, Torre II, Cons. 602,  
Puente de Piedra 150,  
Col. Toriello-Guerra, 14050,  
Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.  
E-mail: marlar1@prodigy.net.mx

## Neuroinfección por *Listeria monocytogenes* en una paciente pediátrica con leucemia aguda linfoblástica de reciente diagnóstico. La relevancia del diagnóstico precoz

*Listeria monocytogenes* neuroinfection in a pediatric patient with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. The relevance of early diagnosis

Abel Valderrama Cisneros,\* Nathaly Navarro Parada,† John Lopera Marín,§ Laura Castañeda Correa,¶

\* Pediatra, Neurólogo Pediatra. Universidad Nacional Autónoma de México, Docente de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Coordinador del Servicio de Neurología Pediátrica.

† Pediatra. Hospital Infantil Universitario de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

§ Pediatra-Hemato-Oncólogo. Universidad Nacional de Colombia, Docente de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

¶ Médico General. Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá, Colombia.

### RESUMEN

La infección grave por *Listeria monocytogenes* en pacientes inmunocompetentes es infrecuente; en pediatría cobra relevancia durante la etapa neonatal y en una persona inmunocomprometida. Las manifestaciones en el sistema nervioso central (SNC) son encefalopatía, cuadro meníngeo, abscesos cerebrales o romboencefalitis. En la mayoría de las ocasiones el desenlace conlleva una alta morbilidad y mortalidad cuando no son diagnosticados a tiempo. Se presenta el caso de una paciente escolar con leucemia aguda linfoblástica de precursores B de riesgo alto de reciente diagnóstico, quien presentó cuadro de neutropenia febril en el contexto de quimioterapia de inducción; posteriormente desarrolló crisis convulsivas de características focales que rápidamente evolucionaron a estado epiléptico, ameritando avanzar al manejo de tercera línea (coma inducido). La imagen por resonancia magnética (IRM) cerebral demostró áreas de realce parenquimatoso frontal superior izquierdo, compromiso de brazo posterior de cápsula interna derecha y lesión talámica ipsilateral, con sospecha de absceso. En la institución se contaba con prueba molecular de múltiples patógenos meníngeos (FilmArray® Biomerieux) siendo ésta positiva para *L. monocytogenes*, lo que determinó el tratamiento temprano dirigido con ampicilina a dosis altas, con evolución clínica favorable. Se discuten los aspectos más importantes de la infección de SNC por este patógeno, dígase epidemiológicos,

### ABSTRACT

*Severe infection by Listeria monocytogenes in immunocompetent patients is uncommon; in pediatrics it becomes relevant during the neonatal stage and in immunocompromised patients. Its manifestations in the central nervous system (CNS) are encephalopathy, meningeal symptoms, abscesses or rhombencephalitis. In the majority of cases, the outcome entails a high morbidity and mortality if a timely diagnosis is not made. The case of a school-aged female patient is presented. She had been newly diagnosed with high-risk B precursor acute lymphoblastic leukemia, and presented with febrile neutropenia in the context of induction chemotherapy, she subsequently developed focal seizures that rapidly progressed to status epilepticus requiring third-line management (induced coma). Brain magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated areas of left upper frontal parenchymal enhancement, involvement of the posterior arm of the right internal capsule and ipsilateral thalamic lesion, suspicious of abscess. The institution had molecular tests for multiple meningeal pathogens (FilmArray® Biomerieux), one of which was positive for *L. monocytogenes*, this determined early targeted treatment with high-dose ampicillin, with favorable clinical evolution. The most important aspects of CNS infection by this pathogen are discussed: epidemiological,*

**Citar como:** Valderrama CA, Navarro PN, Lopera MJ, Castañeda CL. Neuroinfección por *Listeria monocytogenes* en una paciente pediátrica con leucemia aguda linfoblástica de reciente diagnóstico. La relevancia del diagnóstico precoz. Rev Latin Infect Pediatr. 2021; 34 (3): 142-147. <https://dx.doi.org/10.35366/102237>

Recibido: 22-10-2020. Aceptado: 03-12-2020.



fisiopatológicos, imagenológicos y terapéuticos, con el fin de servir como guía para casos con comportamientos similares.

**Palabras clave:** Leucemia, neuroinfección, *L. monocytogenes*, ampicilina.

## INTRODUCCIÓN

En pacientes oncológicos, la neutropenia es definida como un conteo de neutrófilos absolutos menor a 500 cel/mm<sup>3</sup>, es una complicación frecuente en los niños con cáncer y más aún en aquéllos que se encuentran en manejo quimioterapéutico. Cuando la neutropenia se asocia a fiebre, el paciente se encuentra en el contexto de una neutropenia febril, entidad relacionada con tasas de mortalidad del 30 al 50% en aquéllos que no son tratados con el antimicrobiano adecuado en las primeras 48 horas,<sup>1</sup> mientras que en los que reciben atención temprana y dirigida, la tasa de mortalidad es tan baja como del 2-3%.<sup>2,3</sup> Aunque los agentes etiológicos en esta entidad son diversos, se reconoce que la etiología bacteriana es la más frecuente, lográndose identificar el germe en apenas el 20% de los casos.<sup>4</sup> Los microorganismos involucrados son dependientes de factores relacionados con la epidemiología local, el grado de inmunocompetencia del individuo, la presencia de dispositivos invasivos, entre otros. Históricamente, en los años ochenta del siglo pasado, los organismos aislados con mayor frecuencia en pacientes con neutropenia febril eran los gram negativos y, desde hace dos décadas, los más frecuentemente reportados son gram positivos, alcanzando cifras de hasta 16-70% en las diferentes series.<sup>1</sup>

*Listeria monocytogenes* es un bacilo grampospositivo intracelular facultativo, catalasa positiva, con actividad beta hemolítica en el medio de cultivo agar sangre. En los seres humanos los serotipos asociados a infección son los 1/2a, 1/2b y 4a. Su presentación en brotes se ha asociado al consumo de alimentos contaminados.<sup>4</sup> En 1985, se documentó un brote masivo por esta bacteria en Los Ángeles, California, Estados Unidos de América, con 142 incidencias y 28 defunciones, el cual se atribuyó a una marca de quesos blandos contaminados con la bacteria.<sup>5</sup> La enfermedad por *L. monocytogenes* no es la más común de las enfermedades transmitidas por alimentos, pero sí la que tiene tasas más altas de mortalidad, lo cual es secundario a sus factores de virulencia únicos.<sup>6</sup>

*pathophysiological, imaging and therapeutic, in order to serve as a guide for cases with similar characteristics.*

**Keywords:** Leukemia, neuroinfection, *L. monocytogenes*, ampicillin.

En un individuo inmunocompetente, la acción de dicho patógeno se presenta en la forma de una infección gastrointestinal autolimitada;<sup>2</sup> sin embargo, es un patógeno causante de meningitis en los grupos etarios ubicados en los «extremos de la vida» y en aquellos con compromiso de su sistema inmunológico. Es así que en pediatría este agente cobra relevancia durante la etapa neonatal, y, por otra parte, es responsable de cuadros catastróficos en el paciente inmunocomprometido.

La listeriosis es una infección oportunista del sistema nervioso central (SNC), con pocos reportes de eventos descritos en personas con cáncer. En un estudio publicado en 2003 por *The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center* en Estados Unidos de América, se identificó una tasa de incidencia de *L. monocytogenes* en pacientes oncológicos de 42 por cada 100,000, con mayor presentación en aquellos del sexo masculino (59%), con una media de edad de 55 años y se relacionó con neoplasia hematológica en el 59% de los casos.<sup>7</sup>

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenino de nueve años de edad, con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B de alto riesgo, que se encontraba en poliquimioterapia en fase de inducción con prednisolona, vincristina, daunorubicina y L-asparaginasa. Después de su primer ciclo de tratamiento, presentó como complicación asociada un cuadro de neutropenia febril, con recuento absoluto de neutrófilos de 100 cel/mm<sup>3</sup> (*Tabla 1*), clínicamente debutó con dolor abdominal y diarrea. Se inició esquema antibiótico empírico con cefepima, con hemocultivos y coprocultivo sin aislamiento microbiológico; la ecografía abdominal no evidenció hallazgos sugestivos de colitis neutropénica. A partir del segundo día de administración de antibióticos se estabilizó clínicamente; sin embargo, al quinto día de antibioticoterapia presentó nuevo pico febril de 38.5 °C con persistencia de neutropenia, se decidió

escalonar el tratamiento antibiótico a meropenem y vancomicina. Veinticuatro horas después, la menor presentó un episodio convulsivo de características focales, con alzas térmicas sostenidas; se ordenó tomografía axial computarizada (TAC) simple de cráneo (*Figura 1A*), que evidenció una hipodensidad cercana al área talámica derecha y brazo posterior de la cápsula interna. Se inició manejo de primera línea para estatus convulsivo, sin mejoría, por lo que se procedió con impregnación con fenitoína (PHT); considerando la quimioterapia recibida, se sospechó inicialmente trombosis cerebral relacionada con el uso de L-asparagina, fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

La niña tuvo deterioro neurológico y pocas horas después presentó recurrencia de crisis, instaurándose un estatus convulsivo focal refractario, ameritando manejo de tercera línea para éste (coma inducido). La paciente tenía un análisis

citológico de líquido cefalorraquídeo (LCR) de una semana previa, que descartaba compromiso tumoral en el sistema nervioso central (*Tabla 1*). Se realizó una punción lumbar durante la primera hora de atención en la UCIP, solicitando un estudio citoquímico y microbiológico de LCR, con hallazgo de pleocitosis linfocítica con hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia y detección de *Listeria monocytogenes* en Film-Array panel meníngeo. Se dirigió el tratamiento antibiótico a ampicilina con una duración total de 28 días. La imagen cerebral por resonancia magnética (IRM) (*Figura 1B-D*) mostró áreas de realce parenquimatoso frontal superior izquierda, en la cápsula interna derecha y en el tálamo ipsilateral, en esta última localización con evidencia de imagen ovalada de 24 mm, con restricción al centro en la difusión y realce anular, asociada a restos hemorrágicos, con sospecha de absceso, y realce leptomenígeo difuso supra- e infratentorial.

**Tabla 1: Principales estudios realizados en el paciente.**

Estudio	Resultados
Hemograma inicial	Leucocitos: 230 cel/mm <sup>3</sup> , neutrófilos absolutos: 0 cel/mm <sup>3</sup> , linfocitos absolutos: 170 cel/mm <sup>3</sup> , hemoglobina: 7.1 g/dL, hematocrito: 20.4%, plaquetas: 55.100 mm <sup>3</sup>
Hemograma a las 24 horas	Leucocitos: 270 cel/mm <sup>3</sup> , neutrófilos absolutos: 0 cel/mm <sup>3</sup> , linfocitos absolutos: 200 cel/mm <sup>3</sup> , monocitos absolutos: 30 cel/mm <sup>3</sup> , hemoglobina: 7.4 g/dL, hematocrito: 22.5%, plaquetas: 32.700 mm <sup>3</sup>
Proteína C reactiva	167.9 mg/L
Ecocardiograma	1. Corazón de estructura y función normal 2. No hay signos de cardiotoxicidad 3. No derrames, no masas 4. Sin signos de hipertensión pulmonar 5. Buena función sistólica biventricular
Estudio citológico de LCR por punción lumbar inicial una semana antes	Glucosa 60 mg/dL, proteínas 43 mg/dL, 0 leucocitos/mm <sup>3</sup>
Estudio citológico de LCR por punción lumbar durante deterioro neurológico	Presión de apertura 12 mm H <sub>2</sub> O Glucosa 28 mg/dL, proteínas 307 mg/dL, 50 eritrocitos/mm <sup>3</sup> , 65% crenados, 65 leucocitos/mm <sup>3</sup> , PMN 8%, linfocitos 77% Presión de apertura 26 mm H <sub>2</sub> O Positivo para <i>Listeria monocytogenes</i>
Detección de múltiples patógenos por reacción en cadena de polimerasa meníngeo FilmArray® (Biomerieux)	
Tomografía axial computada de cráneo	Hipodensidad cercana al área talámica derecha y brazo posterior de la cápsula interna
IRM cerebral	Áreas de realce parenquimatoso frontal superior izquierda, en la cápsula interna derecha y en el tálamo ipsilateral, en esta última localización con evidencia de imagen ovalada de 24 mm, con restricción central en la difusión y realce anular
Electroencefalograma	Anormal, trazado encefalopático + epileptogénico temporal izquierdo de alta frecuencia

LCR = Líquido cefalorraquídeo, IRM = Imagen por resonancia magnética.

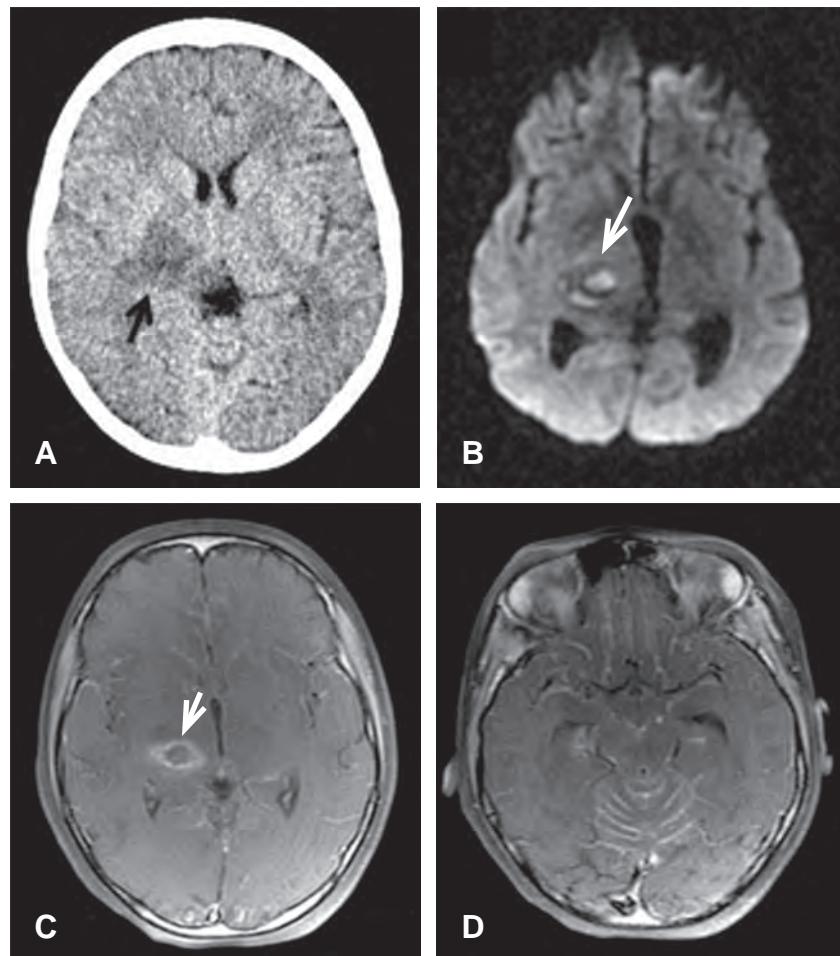


Figura 1:

**A)** Tomografía axial computarizada simple de cráneo, donde se observa hipodensidad cercana al área talámica derecha y brazo posterior de la cápsula interna (flecha). **B)** Imagen cerebral por resonancia magnética, en corte axial secuencia DWI (*Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging*) con restricción en la misma zona. **C y D)** Imagen cerebral por resonancia magnética, corte axial, secuencia T1 con contraste, con evidencia de imagen ovalada de 24 mm (flecha) y realce anular, así como de forma difusa, a nivel leptomenígeo supra e infratentorial comprometiendo cisternas de la base. Cortesía: Servicio de Radiología, Hospital Infantil Universitario de San José. Bogotá, Colombia.

La evolución de la pequeña fue fluctuante, su electroencefalograma (EEG) reportó un trazado encefalopático con foco epileptogénico temporal izquierdo de alta frecuencia, a lo largo de su convalecencia se controló el estatus convulsivo y se cambió la medicación antiepileptica a levetiracetam (LEV). Durante el tiempo de tratamiento mostró mejoría clínica paulatina, logrando retirarse la ventilación mecánica. Entre las secuelas de la neuroinfección por *L. monocytogenes* se documentó hemiparesia faciocorporal derecha de predominio crural, con alteración en los movimientos oculares por limitación en los movimientos sacádicos y a comando, asociada a una oftalmoparesia incompleta de pares craneales III, IV y VI que mejoró sustancialmente con el tiempo, así como un trastorno expresivo del lenguaje. Una vez resuelta la neuroinfección se continuó su tratamiento oncológico (quimioterapia) y se instauró su rehabilitación integral.

## DISCUSIÓN

El caso presentado debutó con un cuadro de neutropenia febril y síntomas digestivos, con una posible asociación a colitis neutropénica que fue descartada; durante su evolución presentó detrimiento en el sistema nervioso central, manifestado por crisis convulsivas sintomáticas con posterior estatus convulsivo focal refractario. El compromiso cerebral fue global, afectando la vía piramidal, pares craneales, meninges y tálamo, como se observó radiológicamente; a pesar del gran deterioro leptomenígeo, no causó la romboencefalitis clásica ni los signos de disfunción a nivel de tallo cerebral, que suele ser un escenario reportado en la literatura<sup>8</sup> y que está asociado a una alta morbilidad.

El cuadro de neuroinfección por *L. monocytogenes* puede ser insidioso e inespecífico, especialmente en pacientes inmunosuprimidos, por esta razón debería

ser una consideración diagnóstica en los centros oncológicos, pues la falta de reconocimiento del conjunto de signos y síntomas y su progresión sin tratamiento oportuno puede ser letal. La listeriosis tiene una importante mortalidad en grupos de riesgo, dígase embarazadas, ancianos, neonatos o población inmunosuprimida. Aproximadamente un 30% de los casos de listeriosis no perinatal resulta en infección del SNC, y de éstos, el 13.7% desarrolla secuelas neurológicas;<sup>9</sup> con una mortalidad reportada de hasta 20% si no se inicia terapia antibiótica de forma oportuna.<sup>10</sup> Entre los factores de riesgo identificados en este caso, además del inmunocompromiso, está que la niña y su familia solían consumir alimentos en locales callejeros de su entorno, lo que pudo estar estrechamente relacionado con la transmisión alimentaria de *L. monocytogenes*.

El estudio molecular para detección de múltiples patógenos por reacción de cadena de polimerasa (PCR) (FilmArray® Biomerieux) en líquido cefalorraquídeo (LCR), que se realizó en esta institución, fue pieza fundamental en el direccionamiento del tratamiento antibiótico. Esta prueba permite la identificación en una hora de catorce patógenos causantes de meningitis, los cuales se resumen en la *Tabla 2*.

Sin embargo, no en todas las instituciones se cuenta con pruebas de biología molecular que logren el dictamen etiológico de neuroinfección; razón por la cual, en las situaciones en que se sospeche etiología bacteriana, y principalmente en aquellos pacientes oncológicos con neutropenia febril que cursan con cuadros de romboencefalitis, el tratamiento antibiótico empírico debe incluir un agente antipseudomónico como la cefepima, sumado a ampicilina, ya que *L. monocytogenes* tiene una resistencia natural a las cefalosporinas; y una vez que se cuente con el resultado del cultivo de fluido cefalorraquídeo y un antibiograma se podrá dirigir la antibioticoterapia.

Respecto al análisis de las neuroimágenes, la neurolisteriosis cursa con una presentación neuro-radiológica poco específica, pudiéndose asociar con romboencefalitis y abscesos cerebrales; sin embargo, la ausencia de estos hallazgos no descarta la infección por este microorganismo.

La imagen inicial (TAC de cráneo) del caso clínico planteó distintos diagnósticos diferenciales, complementariamente, en la IRM cerebral se encontraron hallazgos compatibles con un proceso inflamatorio leptomeníngeo y parenquimatoso, asociado a un realce perilesional con medio de contraste y probables áreas de transformación hemorrágica, por lo que se pensó en un efecto adverso de la L-asparaginasa, ya que este antineoplásico puede ocasionar eventos trombóticos que son en su mayoría venosos con o sin embolismo en el sistema nervioso central. La depleción de asparagina causada por la terapia con L-asparaginasa se asocia a una reducción en la síntesis de proteínas involucradas en la hemostasis, aumentando el riesgo de eventos trombóticos, los cuales tienen una incidencia de entre el 1-36% dependiendo del grupo etario; éstos predominan en extremidades superiores y tienen asociación específica con trombosis de senos venosos cerebrales en niños.<sup>11</sup> En una serie de casos basados en el estudio *Multicentric Observational NAtional Study on LISteriosis and ListeriA* (MONALISA) (Francia), en donde se evaluaron eventos de listeriosis (con cultivo positivo), se encontró que además de los hallazgos mencionados, es común encontrar imágenes hemorrágicas.<sup>10</sup>

Otro diagnóstico diferencial es la infiltración tumoral del SNC, sin embargo, la menor contaba con un examen citológico de líquido cefalorraquídeo de dos semanas previas que excluía compromiso a este nivel. La resolución favorable de las lesio-

**Tabla 2: Detección de múltiples patógenos en líquido cefalorraquídeo por reacción en cadena de polimerasa.**

Bacterias	Virus	Levaduras
<i>Escherichia coli</i> K1	Citomegalovirus	<i>Cryptococcus</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	Enterovirus	<i>neoformans/gattii</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	Virus herpes simple 1	
<i>Neisseria meningitidis</i>	Virus herpes simple 2	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Herpesvirus humano 6	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Parechovirus humano	
	Virus varicela-zóster	

nes con antibioticoterapia contribuyó a aclarar el dictamen. Aunque la tuberculosis meníngea es un diagnóstico diferencial en el contexto de una paciente inmunocomprometida con meningitis, con hallazgo de pleocitosis linfocítica con hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia en LCR y neuroimagen con realce leptomenígeo y compromiso gangliobasal, la presentación aguda del cuadro y la detección de *L. monocytogenes* mediante prueba de biología molecular permitieron excluir *Mycobacterium tuberculosis* como agente etiológico.

En una serie de 71 casos de neurolisteriosis se reportaron imágenes nodulares en 14%, disminución de la sustancia blanca en 59%, y no se encontró relación entre la presentación radiológica y el número de comorbilidades relacionadas con la terapia de inmunosupresión. En pacientes con imágenes de nódulos, abscesos intraparenquimatosos encefálicos o imágenes no específicas en sustancia blanca se reportó menor supervivencia a los tres meses.<sup>10</sup>

## CONCLUSIONES

La sospecha diagnóstica de neuroinfección por *L. monocytogenes* en pacientes inmunosuprimidos permite iniciar un tratamiento de forma precoz, con el propósito de mitigar las consecuencias y secuelas en el neurodesarrollo. Es importante tener en mente a los grupos en riesgo de contraer esta infección, como son los neonatos y los inmunocomprometidos. Si bien es cierto que la neurolisteriosis es poco frecuente en la actualidad, las tasas de mortalidad son altas si no se instaura el manejo de elección (20%).<sup>10</sup> En el caso presentado, se brindó inicialmente un esquema antibiótico de amplio espectro, que fue dirigido a monoterapia con ampicilina una vez que se contó con el resultado de la prueba molecular donde se identificó ese microorganismo en el LCR. Fue de esta manera que se realizó el control de la infección y se logró un resultado favorable en la

paciente, quien ahora se encuentra en remisión de la leucemia y en terapia de rehabilitación integral.

## REFERENCIAS

1. Paganini H, Santolaya PME, Álvarez M, Araña RM, Arteaga BR, Bonilla A et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev Chil Infect. 2011; 28: 10-38.
2. White L, Ybarra M. Neutropenic fever. Emerg Med Clin North Am. 2014; 32 (3): 549-561.
3. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero M. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. Rev Chil Infect. 2018; 35 (1): 62-71.
4. Rogalla D, Bomar PA. *Listeria monocytogenes*. 2020 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
5. Choi MH, Park YJ, Kim M, Seo YH, Kim YA, Choi JY et al. Increasing incidence of listeriosis and infection-associated clinical outcomes. Ann Lab Med. 2018; 38 (2): 102-109.
6. Jordan K, McAuliffe O. *Listeria monocytogenes* in foods. Adv Food Nutr Res. 2018; 86: 181-213.
7. Rivero GA, Torres HA, Rolston KVI, Kontoyiannis DP. *Listeria monocytogenes* infection in patients with cancer. Diagnostic Microbiol Infect Dis. 2003; 47 (2): 393-398.
8. Illanes DS, Araya CP, Ferrer DS, Cartier RL, Bravo MM, Castillo CS. Romboencefalitis: una forma de infección por *Listeria monocytogenes* en el sistema nervioso central. Rev Méd Chile 2003; 131: 921-928.
9. Maertens NCM, Devleesschauwer B, Angulo FJ, Verbeke G, Haagsma J, Kirk M et al. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2014; 14 (11): 1073-1082.
10. Charlier C, Poirée S, Delavaud C, Khouri G, Richaud C, Leclercq A et al. Imaging of human neurolisteriosis: a prospective study of 71 cases. Clin Infect Dis. 2018; 67 (9): 1419-1426.
11. Goyal G, Bhatt VR. L-asparaginase and venous thromboembolism in acute lymphocytic leukemia. Future Oncol. 2015; 11 (17): 2459-2470.

**Financiamiento:** Por los autores.

**Conflictos de intereses:** Ninguno.

*Correspondencia:*

Abel Valderrama Cisneros

E-mail: neuropediatria@hospitalinfantilesanjose.org.co

## Tuberculosis intestinal y pulmonar cavitada en una paciente previamente sana

Cavitated pulmonary and intestinal tuberculosis  
in a previously healthy patient

María Paula Guerrero G\*

\* Pediatra, Universidad Nacional de Colombia. Residente de segundo año de Enfermedades Infecciosas en  
Pediatría, Universidad del Valle, Cali, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-5215-8761>

### RESUMEN

Se describe el caso de una paciente de 12 años procedente de Venezuela, quien consultó por cuadro de síntomas gastrointestinales de larga data, síntomas respiratorios escasos de reciente aparición y síndrome constitucional. Teniendo en cuenta el cuadro clínico y el riesgo de infección por *Mycobacterium tuberculosis*, dada la condición de desplazamiento se tomaron estudios imagenológicos que evidenciaban una lesión tipo caverna en el lóbulo inferior derecho con consolidación alveolar adyacente, adenopatías mediastinales y estudios microbiológicos con positividad para la *Mycobacterium tuberculosis* desde la primera baciloscoopia de esputo, por los síntomas gastrointestinales se solicitó baciloscoopia en materia fecal positiva. Se realizó colonoscopia con lesiones sugestivas de compromiso intestinal infeccioso relacionado. Se indicó manejo antifímico con adecuada respuesta clínica posterior al inicio. El manejo se planeó por 12 meses dado el hallazgo de compromiso gastrointestinal de origen posible diseminado. La tuberculosis es una patología infecciosa que puede simular cuadros clínicos diversos, se debe sospechar su etiología en áreas endémicas y pacientes con clínica sugestiva y riesgos de base, ya que un manejo temprano es relevante para evitar la alta carga de morbilidad que ésta puede llegar a tener si no se maneja de la mejor manera.

**Palabras clave:** Tuberculosis intestinal, granulomas, cavitación pulmonar, tuberculosis extrapulmonar.

### ABSTRACT

We describe the case of a 12-year-old female patient from Venezuela, who consulted for long-standing gastrointestinal symptoms, recent scarce respiratory symptoms and constitutional syndrome. Taking into account the clinical picture and the risk of infection by *Mycobacterium tuberculosis* given the condition of displacement, imaging studies were taken that showed a cavernous lesion in the right lower lobe with adjacent alveolar consolidation, mediastinal adenopathies and microbiological studies with positivity for *Mycobacterium tuberculosis*. Since the first sputum smear microscopy, due to gastrointestinal symptoms, a positive stool smear microscopy was requested. Colonoscopy was performed with lesions suggestive of related infectious intestinal involvement. Antiphymic management was indicated with adequate clinical response after initiation. Management was planned for 12 months given the finding of gastrointestinal involvement of possible disseminated origin. Tuberculosis is an infectious pathology that can simulate diverse clinical pictures, its etiology should be suspected in endemic areas and patients with suggestive clinical symptoms and baseline risks, since early management is relevant to avoid the high burden of morbidity and mortality that it can have if it is not managed in the best way.

**Keywords:** Intestinal tuberculosis, granulomas, pulmonary cavitation, extrapulmonary tuberculosis.

### REPORTE DE CASO

Paciente previamente sana, sin antecedentes de relevancia, procedente de Caracas, Venezuela,

quien consulta por cuadro de cinco meses de dolor abdominal generalizado de predominio en epigastrio e hipogastrio, asociado a pérdida de 15 kg en cinco meses. Refería deposiciones cada tres a cuatro días,

**Citar como:** Guerrero GMP. Tuberculosis intestinal y pulmonar cavitada en una paciente previamente sana. Rev Latin Infect Pediatr. 2021; 34 (3): 148-153. <https://dx.doi.org/10.35366/102238>

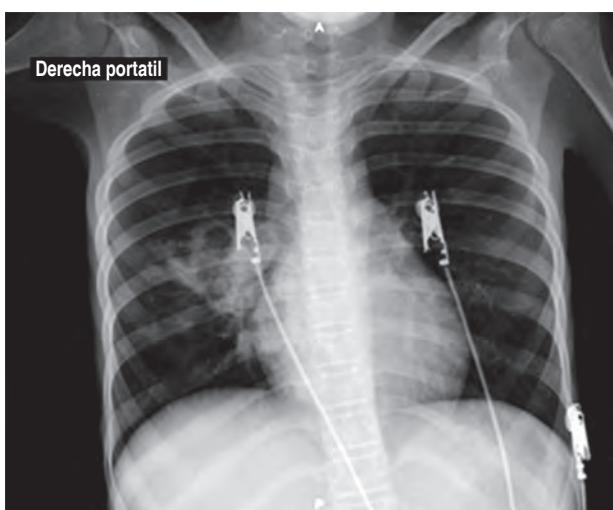
Recibido: 08-07-2021. Aceptado: 10-07-2021.



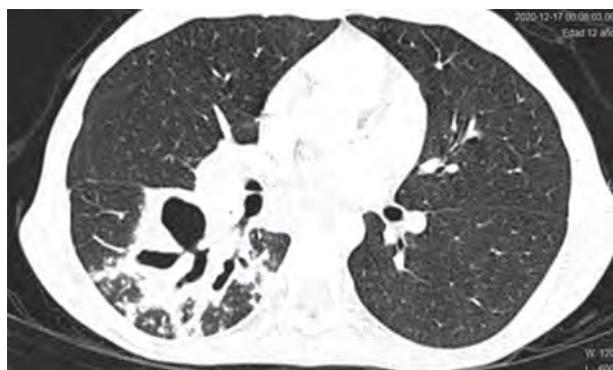
bristol 1. En julio de 2020, a inicio del cuadro en sitio de origen, consulta por dicho cuadro, donde se identifica aparente masa en recto, se realizan paraclinicos con presencia de adenitis mesentérica. Al ingreso refería cinco días de diarrea, distensión, aumento de intensidad del dolor abdominal, fiebre hasta 38.5°C y tos con movilización de secreciones.

Al ingreso a la institución se evidencia una paciente con delgadez (-1.96 DE) y desnutrición crónica agudizada (- 4.63 DE). Presentaba adenopatías cervicales de 0.5 cm, rosario costal, sin alteraciones en auscultación pulmonar, sin dolor abdominal a la palpación ni visceromegalias, adenopatías inguinales bilaterales de 1 cm. La radiografía de tórax (CXR) reveló una consolidación a nivel para hilar derecho con aparentes cavernas en su interior (*Figura 1*), ultrasonografía de abdomen (US) mostraba adenopatías retroperitoneales, pericavas, paraórticas y en mesenterio que median en su eje corto 15 y 16 mm, toma de hemograma sin leucocitosis (13,100 células/mililitro (cel/mL)) o neutrofilia (9.040 cel/mL), proteína C reactiva positiva (RPC 80.4 mg/L), Elisa de 4<sup>a</sup> generación negativa, TAC de tórax (CT) que mostró imágenes hiperlúcidas compatibles con necrosis, áreas de consolidación caracterizadas por broncograma aéreo (*Figura 2*) y TAC de abdomen con los mismos hallazgos descritos en la US sin evidencia de masas en recto.

Se indicó toma de baciloscopía (BK) en esputo seriada (# 3) con positividad en las tres baciloscopias para bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) con ++



**Figura 1:** Radiografía de tórax con cavernas en región parahiliar derecha.

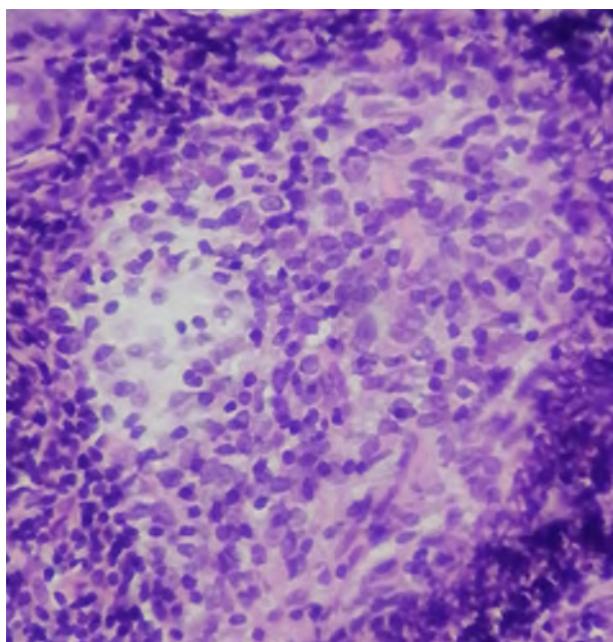


**Figura 2:** Tomografía de tórax con evidencia de cavernas en región parahiliar derecha, consolidación relacionada e imagen en vidrio deslustrado.

en primera, +++ en la segunda baciloscopía y +++ en la tercera; GeneXpert® con hallazgo de sensibilidad a rifampicina (R). Se tomó PPD con reporte de 0 mm a las 72 horas. Dados los hallazgos se realizó diagnóstico de tuberculosis pulmonar cavitada indicando manejo antifímico con isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E) de lunes a sábado por dos meses, posteriormente se obtuvo reporte de BK en materia fecal positiva; teniendo en cuenta cuadro de dolor abdominal se consideró descartar compromiso intestinal por la micobacteria.

Se realizó endoscopia de vías digestivas altas (VEDA) donde se observó mucosa de antro de aspecto nodular en toda su extensión, sin otras alteraciones y colonoscopia que mostró múltiples lesiones aftoides de pequeño tamaño, redondeadas, cubiertas de fibrina, el íleon distal con área eritematosa mayor de 5 mm de bordes irregulares, eritematosa sugestiva de úlcera.

Se obtuvo reporte de biopsias con presencia de lesión granulomatosa en colon ascendente, con coloraciones negativas (PAS, Ziehl Neelsen y Gomori) y otro granuloma en mucosa gástrica con acumulos de histiocitos y rodeados por linfocitos, sin caseificación, con coloraciones descritas también negativas (*Figura 3*). Por dichos hallazgos fue relevante descartar cuadro asociado de colitis ulcerativa, se indicó toma de estudios reumatólogicos (anticuerpos extractables, anticuerpos antinucleares) negativos; enterorresonancia con resultado de imagen no sugestiva de enfermedad inflamatoria intestinal y ASCAS (anticuerpos anti-Saccharomyces) negativos. Al mes de internación se obtuvo reporte de los cultivos de primeros BK positivos para *M. tuberculosis* (*MTB*).



**Figura 3:** Granuloma en mucosa colónica con acúmulos de histiocitos, rodeados por linfocitos, sin caseificación, con coloraciones negativas.

Se tomaron estudios inmunológicos con hallazgo de inmunoglobulina E elevada (1795 UI) e inmunoglobulina M en límite inferior con recuperación posterior en controles seriados.

Se realizó a la segunda semana de manejo antituberculoso control de BK seriado, el cual fue negativo.

La paciente presentó adecuada evolución clínica con el manejo médico instaurado, con incremento de peso y control de síntomas sistémicos. Teniendo en cuenta lo anterior se decidió manejo completo por 12 meses con fármacos antituberculosos, ya que el cuadro posiblemente se debió a diseminación del bacilo del foco pulmonar al intestino. La paciente egresó con manejo antifímico y piridoxina. Actualmente está en revisión semanal por la especialidad para vigilancia de evolución y seguimiento de manejo.

## DISCUSIÓN TUBERCULOSIS INTESTINAL

La tuberculosis (TB) ha afectado a la humanidad durante miles de años y actualmente persiste como una de las patologías que infecta a la raza humana de una manera relevante. En los países en desarrollo es un problema de salud que cobra importancia, ya que causa una morbilidad significativa dada la pobreza, el hacinamiento y saneamiento deficiente.<sup>1</sup>

La incidencia anual de TB es de casi 10.1 millones, incluyendo alrededor de un millón de niños. A pesar de los avances en diagnóstico y tratamiento, se estima que en todo el mundo 239,000 niños menores de 15 años mueren de tuberculosis en un año.<sup>2</sup>

La TB extrapulmonar (EPTB) representa 15-20% de todos los casos, dentro de ésta, la afectación del abdomen se informa en 3.0-6.7%. La incidencia es de aproximadamente 10% a los 10 años.<sup>1,3</sup>

La tuberculosis abdominal (ATB) incluye la infección tuberculosa del tracto gastrointestinal, el mesenterio, los ganglios linfáticos, el epiplón, el peritoneo y los órganos sólidos relacionados como el hígado o el bazo.<sup>2,3</sup> Debido al curso insidioso de la enfermedad, las manifestaciones son inespecíficas, éstas pueden imitar otros síndromes, por lo que suele ser muy difícil diagnosticar y establecer el diagnóstico correcto. Tras la sospecha, aproximadamente de 15 a 25% de los casos con ATB tienen TB pulmonar concomitante.<sup>2,3</sup>

La ATB puede clasificarse según el patrón de infección en luminal o intestinal, peritoneal, visceral (compromiso de órganos sólidos como el hígado, páncreas y bazo) o de ganglios linfáticos.<sup>1</sup> El diagnóstico erróneo se puede dar al confundir esta patología con una enfermedad de Crohn, lo que puede generar múltiples complicaciones dada la inmunosupresión innecesaria, la toxicidad por fármacos y el retraso en el tratamiento apropiado. Puesto que la confirmación microbiológica de la enfermedad es a menudo difícil, se debe tener en cuenta sobre todo la sospecha clínica, los hallazgos de imágenes y el diagnóstico histopatológico.<sup>4,5</sup>

El compromiso intestinal por MTB (tuberculosis intestinal - TBI) se presenta posterior a infección primaria pulmonar por diseminación hematogena, desde un foco intestinal inicial secundario a deglución del bacilo hasta secreciones respiratorias, por compromiso de los ganglios regionales comprometidos por vía linfática o por compromiso de órganos contiguos.<sup>5</sup>

El sitio más común de TB gastrointestinal es ileocecal, seguido de yeyuno y colon. El compromiso esofágico es raro en pacientes inmunocompetentes (0.2-1%), se caracteriza por dolor retroesternal, disfagia y odinofagia; suele ser más frecuente en el tercio medio y se manifiesta como una lesión ulcerativa o una tumoración. En la histología se pueden observar granulomas múltiples en la capa submucosa que suelen ser profundos.<sup>5</sup>

El compromiso gástrico es raro (0.4-2%) debido a la propiedad bactericida del ácido gástrico, la escasez de tejido linfoide en la pared y la mucosa gástrica gruesa; cuando se presenta se suele evidenciar una lesión ulcerativa (curvatura menor y píloro) o hipertrofia. Clínicamente se manifiesta con dispepsia, pérdida de peso, fiebre persistente y clínica de obstrucción.<sup>5,6</sup>

El compromiso ileal es el más común (64%) dada la estasis del contenido intestinal, el mayor contenido de tejido linfoide y el contacto más estrecho de los bacilos con la mucosa. Se presenta con dolor abdominal tipo cólico, vómito, clínica de obstrucción intestinal dada por el engrosamiento mural hiperplásico que genera estenosis. Se pueden encontrar lesiones ulcerativas y úlcero-hipertróficas, con granulomas.<sup>5,6</sup>

El compromiso aislado del colon es menos frecuente que el del intestino delgado (10.8%), la incidencia aumenta en los inmunodeprimidos, con mayor compromiso del ciego, donde se pueden presentar úlceras que son lineales, transversales o circunferenciales y están cubiertas de exudados de color blanco o amarillo, con características de colitis y hasta poliposis.<sup>5,6</sup>

En general los pacientes presentan dolor abdominal, descrito en varias series de 38-44% en el estudio de Johnson y colaboradores<sup>7</sup> y Talwar y su equipo<sup>8</sup> hasta en 100% de los pacientes como lo reportado por Kumar y colegas<sup>9</sup> y Dinler y colaboradores<sup>10</sup>. La fiebre es menos frecuente con aparición desde 31% de los pacientes en el estudio de Tinsa y su equipo<sup>11</sup> hasta 90% en lo observado por Lin y colegas<sup>12</sup>. Otras características clínicas descritas son sensación de masa abdominal, falla de crecimiento, pérdida de peso, alteraciones en el hábito intestinal en algunas ocasiones con deposiciones sanguinolentas, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, sudoración nocturna y anorexia.<sup>12-14</sup> Dado el compromiso intestinal y las características de la infección es usual encontrar desnutrición relacionada al cuadro clínico.<sup>2</sup>

En el abordaje paraclínico se puede detectar anemia leve a moderada (42-83%), VSG elevada (58-83%), leucocitosis (24-33%), aumento de la fosfatasa alcalina o transaminasas e hipoalbuminemia (38-75%). La leucocitosis suele ser leve y de naturaleza linfocítica, ocasionalmente se puede evidenciar monocitosis y neutrofilia.<sup>15</sup>

La toma de la prueba de derivado proteico purificado (PPD por sus siglas en inglés) en este tipo de patologías tiene una sensibilidad entre 27 y 90%.<sup>16</sup>

Por lo anterior, los estudios moleculares como el GeneXpert® se recomiendan bastante en este tipo de

patologías extrapulmonares, pues han presentado alta sensibilidad y especificidad en líquido gástrico y heces (entre 87.5 y 100%, y entre 100% y 98.6% respectivamente).<sup>17</sup> Metaanálisis han descrito que el uso de GeneXpert® en muestras extrapulmonares gastrointestinales pueden tener una sensibilidad y especificidad combinadas de 86 y 98%.<sup>18</sup>

La realización de estudios imagenológicos es muy relevante para incrementar la sospecha diagnóstica. La ultrasonografía abdominal y la tomografía pueden utilizarse en todas las formas de la enfermedad.<sup>5</sup> Uno de los hallazgos más comunes que se han descrito es el engrosamiento nodular peritoneal, es un hallazgo común en la US y CT. Adicionalmente, la presencia de linfadenopatías intraabdominales es el hallazgo radiológico más común en la tuberculosis intestinal, se observa en 55% de los pacientes, suele ser de localización mesentérica, portal hepática y peripancreática; la necrosis de caseificación se puede ver como un anillo de realce periférico con hipodensidad central. Otros hallazgos que pueden observarse son lesiones calcificadas.<sup>5,14</sup>

Si se sospecha compromiso entérico predominante de la enfermedad, la US es menos útil y la TC o las imágenes de bario se vuelven más importantes, ya que los cambios son más sutiles como un engrosamiento uniforme con o sin adenopatía asociada y cambios mesentéricos. En el estudio baritado se puede observar la mucosa estenosada, o con nodularidad, con lesiones masivas o fistulización.<sup>5,13,14</sup>

En una revisión sistemática en la colonoscopia los hallazgos más frecuentes relacionados a tuberculosis intestinal fueron las úlceras transversales, el hallazgo de la válvula ileocecal patulosa y la afectación cecal. Los hallazgos histológicos descritos con más frecuencia van desde granulomas submucosos o granulomas confluentes, manguitos de linfocitos hasta úlceras revestidas de histiocitos.<sup>19</sup>

Otros hallazgos observados en el estudio histológico son mucositis intestinal crónica, granulomas caseificantes, agregación linfocitaria, fusión granulomatosa y necrosis de caseificación. Es posible evidenciar bacilos ácido alcohol resistentes en la muestra, debe tenerse en cuenta que su ausencia no descarta la etiología micobacteriana.<sup>2</sup>

El manejo antituberculoso depende de la susceptibilidad de la cepa; sin embargo, en general inicialmente se realiza el manejo con tetracónjugado (HRZP) por dos meses de manera intensiva, completando el manejo de continuación con HR.<sup>7,10,20</sup>

Se han observado resultados positivos en niños tratados con regímenes de seis meses, siempre que exista una buena evolución clínica, sin afectación del sistema nervioso central, ausencia de desnutrición o inmunodeficiencia, y cuando la cepa sea sensible.<sup>21</sup>

Una revisión de Cochrane no detectó que los regímenes de tratamiento de seis meses fueran inadecuados para tratar a las personas con trastornos intestinales y peritoneales por TB (grupos pequeños). No se encontró ningún beneficio adicional con nueve meses asociado con menos recaída al final del seguimiento o más curación clínica al final de la terapia; sin embargo, se requieren estudios adicionales para evaluar la seguridad del tratamiento de seis meses, sobre todo en poblaciones que no se tuvieron en cuenta en los estudios revisados como VIH positivos, pacientes con comorbilidades o con historia de uso previo de manejo antifímico.<sup>22</sup>

Hay estudios que recomiendan el manejo por a 9-12 meses si hay evidencia de diseminación hematogena.<sup>20</sup>

En algunas oportunidades la intervención quirúrgica es una opción terapéutica a tener en cuenta basada en la presencia de complicaciones. La elección del procedimiento quirúrgico depende del sitio y la extensión de la enfermedad, del estado del intestino restante y del estado general del paciente con el fin de generar resultados favorables a futuro.<sup>1,13,23</sup>

Por otro lado, los esteroides pueden ser un manejo adyuvante con el fin de reducir la inflamación y la fibrosis, no hay evidencia de uso rutinario; se recomiendan sobre todo si hay compromiso intestinal obstructivo o del peritoneo.<sup>22</sup>

El apoyo nutricional es fundamental en casos de desnutrición, al igual que el control dietario si hay hallazgo de malabsorción o nutrición parenteral total en caso de obstrucción intestinal.<sup>23</sup>

Los síntomas continuos pueden resultar en una prolongación injustificada del tratamiento, por lo anterior la demostración de la curación endoscópica (especialmente las úlceras y no nuevos aislamientos del bacilo) parece ser un método excelente para documentar la respuesta y puede realizarse a los dos o tres meses de tratamiento efectivo o posteriormente.<sup>24</sup>

En casos de úlceras que no cicatrizan, debe tenerse en cuenta la posibilidad de TB farmacorresistente o un diagnóstico alternativo; se deben realizar cultivos y sensibilidad a los medicamentos en pacientes con lesiones de la mucosa que no cicatrizan, o en la

evaluación inicial en quienes tienen antecedentes de terapia antituberculosa o pacientes con VIH.<sup>1</sup>

## CONCLUSIÓN

La TBI es una gran simuladora dada la afección diversa de órganos abdominales, clínicamente se presenta como un cuadro intestinal inflamatorio con distensión abdominal, diarrea crónica, náusea, vómito, constipación y sangrado intestinal; se le asocia a manifestaciones de inflamación crónica como fiebre, fatiga, pérdida de peso y sudoración nocturna. La región más comúnmente afectada en la TBI es la ileocecal, seguida del yeyuno y del intestino grueso; los hallazgos radiológicos son inespecíficos, la tomografía de abdomen permite evaluar la extensión y el tipo de tuberculosis abdominal.

El tratamiento antifímico es relevante para el control de la patología, se debe evaluar la necesidad de manejo quirúrgico, dependiendo del compromiso estructural. Por lo anterior, la sospecha clínica en población de riesgo es fundamental para lograr diagnóstico y manejo a tiempo con el fin de disminuir las complicaciones y las secuelas.

## REFERENCIAS

1. Khan BF, Basha AM, Bakhurji BR, Aldossari BJ, Alsumaihi AS, Sherif SA. Recent advancements in management of gastrointestinal tuberculosis. *Int J Community Med Public Health.* 2018; 5 (9): 3730-3738.
2. Cheng W, Zhang S, Li Y, Wang J, Li J. Intestinal tuberculosis: clinico-pathological profile and the importance of a high degree of suspicion. *Trop Med Int Health.* 2019; 24 (1): 81-90.
3. Yo-Spring Lin, Yhu-Chering Huang, Tzou-YienLin. Abdominal tuberculosis in children: a diagnostic challenge, journal of microbiology. *Immunology and Infection.* 2010; 43 (3): 188-193.
4. Lal SB, Bolia R, Menon JV, Venkatesh V, Bhatia A, Vaiphei K et al. Abdominal tuberculosis in children: a real-world experience of 218 cases from an endemic region. *JGH Open.* 2019; 4 (2): 215-220.
5. Debi U, Ravisankar V, Prasad KK, Sinha SK, Sharma AK. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (40): 14831-1440.
6. Patel B, Yagnik VD. Clinical and laboratory features of intestinal tuberculosis. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018; 11: 97-103.
7. Johnson CA, Hill ID, Bowie MD. Abdominal tuberculosis in children. A survey of cases at the red cross war memorial Children's Hospital, 1976-1985. *S Afr Med J.* 1987; 72: 20-22.
8. Talwar BS, Talwar R, Chowdhary B, Prasad P. Abdominal tuberculosis in children: an Indian experience. *J Trop Pediatr.* 2000; 46: 368-370.

9. Kumar B, Upadhyaya VD, Rahul SK, Bharti LK, Rao RN, Kumar S. Acute presentation of Koch's abdomen in children: our experience. Afr J Paediatr Surg. 2017; 14: 43-48.
10. Dinler G, Sensoy G, Helek D, Kalayci AG. Tuberculous peritonitis in children: report of nine patients and review of the literature. World J Gastroenterol. 2008; 14: 7235-7239.
11. Tinsa F, Essaddam L, Fitouri Z, Brini I, Douira W, Ben Becher S et al. Abdominal tuberculosis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 50: 634-638.
12. Lin YS, Huang YC, Lin TY. Abdominal tuberculosis in children: a diagnostic challenge. J Microbiol Immunol Infect. 2010; 43: 188-193.
13. Sartoris G, Seddon J, Rabie H, Nel E, Schaaf HS. Abdominal tuberculosis in children: challenges, uncertainty, and confusion. J Pediatric Infect Dis Soc. 2020; 9 (2): 218-227.
14. Delisle M, Seguin J, Zeilinski D, Moore DL. Paediatric abdominal tuberculosis in developed countries: case series and literature review. Arch Dis Child. 2016; 101: 253-258.
15. Giouleme O, Paschos P, Katsaros M, Papalex F, Karabatsou S, Masmanidou M, Koliouskas D. Intestinal tuberculosis. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2011; 23 (11): 1074-1077.
16. Mehta V, Desai D, Abraham P, Rodrigues C. Making a positive diagnosis of intestinal tuberculosis with the aid of new biologic and histologic features: how far have we reached? Inflamm Intest Dis. 2019; 3 (4): 155-160.
17. Hillemann D, Rüsch-Gerdes S, Boehme C, Richter E. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system. J Clin Microbiol. 2011; 49 (4): 1202-1205.
18. Page AL, Ardizzone E, Lassovsky M, Kirubi B, Bichkova D, Pedrotta A, Lastrucci C, de la Tour R, Bonnet M, Varaine F. Routine use of Xpert® MTB/RIF in areas with different prevalences of HIV and drug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2015; 19 (9): 1078-83, i-iii.
19. Limsrivilai J, Shreiner AB, Pongpaibul A, Laohapand C, Boonanuwat R, Pausawasdi N et al. Meta-analytic bayesian model for differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2017; 112 (3): 415-427.
20. Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar y formas complicadas de tuberculosis pulmonar [Treatment of extrapulmonary tuberculosis and complicated forms of pulmonary tuberculosis]. An Pediatr (Barc). 2008; 69 (3): 271-278.
21. Basu S, Ganguly S, Chandra PK, Basu S. Clinical profile and outcome of abdominal tuberculosis in Indian children. Singapore Med J. 2007; 48 (10): 900-905.
22. Jullien S, Jain S, Ryan H, Ahuja V. Six-month therapy for abdominal tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 11 (11): CD012163.
23. Kilic O, Somer A, Hancerli TS, Keser EM, Salman N, Salman T et al. Assessment of 35 children with abdominal tuberculosis. Turk J Gastroenterol. 2015; 26 (2): 128-132.
24. Malik R, Srivastava A, Yachha SK, Poddar U, Lal R. Childhood abdominal tuberculosis: Disease patterns, diagnosis, and drug resistance. Indian J Gastroenterol. 2015; 34 (6): 418-425.

*Correspondencia:***María Paula Guerrero G**

E-mail: mpguerrero@unal.edu.co



# WSPID 2022

## 12º CONGRESO MUNDIAL DE LA SOCIEDAD MUNDIAL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS PEDIÁTRICAS

22-24 FEBRERO | CONGRESO VIRTUAL

### Registro

#### Tarifas de registro (en dólares)

Estas tarifas se aplican para pagos recibidos antes de las fechas límite indicadas.

Categorías de registro	Registro temprano Hasta el 30 de nov. 2021	Registro normal A partir del 1º de dic. 2021
Países de altos ingresos*	\$350	\$395
Países de ingresos medios*	\$250	\$295
Países de bajos ingresos*	\$250	\$295
Practicantes (estudiantes, becarios, enfermeras)**	\$150	\$150

\* La clasificación del país se define de acuerdo con el Banco Mundial. Haga clic aquí para más información sobre los datos y la clasificación de países de acuerdo con el sitio web del Banco Mundial.

\*\* Practicantes (estudiantes, becarios, enfermeras) deben estar acreditados y adjuntar a su registro una carta de apoyo de su institución, firmada por el jefe de departamento o una credencial de identificación vigente que avale su estatus.



Para mayor información consulte: <https://wspid2022.com/registration/>

Síganos

#WSPID2022



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 Infect Ped 2005;72:112-6. 3. Sariego H, Diaz A, Baldiris R. Primoinfección por virus del herpes simple tipo 4. Klassen TP, Hartung 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 linea: <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., 236M93 SSA IV Aviso de publicidad: 203300202C0647 \*Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet: [www.liomont.com.mx](http://www.liomont.com.mx)".



# ZEDESEN®

En la elección del **antibiótico** adecuado

## ZEDESEN

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

**1**

**Infecciones del tracto respiratorio**

**2**

**Infecciones del tracto urinario**

**3**

**Infecciones intestinales**



Revisar IPP:



ZEDE-01AT-19  
NO. DE ENTRADA: 183300202C0825

 **IPAL.**

**Senosiain.**



# Bredelin®

(levofloxacino)

Eficacia y seguridad por 24 horas

Bactericida que inhibe rápida y específicamente la síntesis del ADN bacteriano.



*Indicado en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, incluyendo:*

- Neumonías adquiridas en la comunidad.
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica.
- Neumonía nosocomial.



BRED-01A/ter-18  
No. de Entrada: 183300202C1386

**Cetus**

**Senosiain.**

# Stérimar

## Uso Diario

Para toda  
la Familia



Solución isotónica de agua de mar 100% natural  
de uso diario para la higiene y humectación nasal de toda la familia



Auxiliar en el tratamiento  
de la resequedad nasal  
causada por todo tipo de rinitis



Restaura los niveles naturales  
de humedad de la nariz



En episodios de infección  
y alergia, libera a la nariz  
de secreciones mucosas



Ayuda al reblandecimiento  
y expulsión de costras  
en post-cirugía nasal.





Nuevo

# Jarsix®

Menos es más

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

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

Revisar IPP:



Senosiaín®