

REVISTA LATINOAMERICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

VOLUMEN 35, NÚMERO 1 ENERO-MARZO 2022

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, Canadá.



EDITORIAL

Resistencia antimicrobiana en población pediátrica durante la
pandemia por COVID-19

Eduardo Arias de la Garza, María Vanessa Martínez Astudillo

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA SEIP

¿Es el asma un factor de riesgo de COVID-19 en niños?

Cristina Calvo, Ana I Herndiz, Lucía Escalano, Ma Luz García-García

HIGHLIGHTS

Fármacos en alimentos: un riesgo potencial para resistencias permanentes

Íván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

ARTÍCULO ORIGINAL

Infecciones del torrente sanguíneo en pacientes pediátricos con
neutropenia febril en un centro de referencia de Bucaramanga, Colombia
AK Bello-Sudrez, MH Cuesta-Armesto, MP Silva-Sánchez, AK Anteliz-Díaz, PE Sarmiento-Wilches

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Miocarditis por COVID-19

Omar Fierro Fierro, Isaac Darío Loera Almuina

CASOS CLÍNICOS

Síndrome encefalopático posterior reversible asociado a neuroinfección por
Mycoplasma pneumoniae en un paciente con leucemia linfoblástica aguda
Héctor Rodrigo Cardoso Enciso, Perla Xóchitl Velázquez Durán, Sabino Suárez Hortiales, Claudia Paola Fernández Luna

Sarcoidosis infantil de inicio tardío con afección multiorgánica.
Informe de dos casos y revisión de la literatura

Raymundo Rodríguez Herrera, Luis Carbajal Rodríguez, César Mauricio Rojas Maruri, Armando de Uña Flores, Gabriel Gutiérrez Morales, Elisa Barrios Santos

Osteomielitis crónica por *Pasteurella canis* en un paciente pediátrico

Gabriela Degiovanni, Bernardo Abramzón, Carolina Aró, María Laura Zurbriggen, Brenda Hergui, María Rosa Baroni



ZEDESEN®

En la elección del **antibiótico adecuado**

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

- 1** Infecciones del tracto respiratorio
- 2** Infecciones del tracto urinario
- 3** Infecciones intestinales



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

Revisar IPP:



 **IPAL.**®

Senosiain.®

Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Mesa Ejecutiva SLIPE 2021-2023

Presidente	Dr. Roberto Debbag	Argentina
Vicepresidente	Dra. María Luisa Ávila Agüero	Costa Rica
Secretaria	Dra. Liliana Vázquez	Argentina
Tesorero	Dr. José Brea del Castillo	República Dominicana
Vocal	Dra. Angela Gentile	Argentina
Vocal	Dr. Wilfrido Coronell	Colombia
Vocal	Dr. Eduardo López Medina	Colombia
Vocal	Dr. Juan Pablo Torres Torretti	Chile
Vocal	Dr. Rolando Ulloa-Gutiérrez	Costa Rica

Consejo Asesor

Dr. Pío López	Colombia
Dr. Abiel Mascareñas	México

Consejo Científico

Xavier Sáez-Llorens	Panamá
María Elena Santolaya	Chile
Marco Aurelio Palazzi Sáfadi	Brasil
Luiza Helena Falleiros	Brasil
Napoleón González	México
Ana Cristina Mariño	Colombia

Presidentes de Capítulos

Méjico, Centroamérica y Caribe	Almudena Laris	México
Andino	Graciela López	Venezuela
Cono Sur	Gabriela Ensinck	Argentina

Delegados por país

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

Sociedad Española de Infectología Pediátrica

Mesa Directiva

Presidenta	Vocales
Cristina Calvo Rey	Alfredo Tagarro García John Ramírez Cuentas
Antiguo Presidente	Ana Isabel Menasalvas Ruiz
José Tomás Ramos Amador	Begoña Carazo Gallego María de la Cinta Moraleda Redecilla
Vicepresidente	Irene Rivero Calle
Fernando Baquero Artigao	Laura Francisco González
Secretaria	Coordinador de la página web
Leticia Martínez Campos	David Aguilera Alonso
Tesorero	Responsable de Redes Sociales
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. Pío López	(Colombia)
Dra. Ángela Spagnulo 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. María Luisa Avila Agüero	(Costa Rica)

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 35, número 1, Enero-Marzo de 2022, 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 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

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

Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C.

Mesa Directiva 2021-2023

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

 graphimedic
S.A. de C.V.

**Revista Latinoamericana de
Infectología Pediátrica**

CONTENIDO / CONTENTS

Vol. 35 • Núm. 1 • Enero - Marzo 2022

Editorial

- 3 **Resistencia antimicrobiana en población pediátrica durante la pandemia por COVID-19**
Antimicrobial resistance in pediatric population during the COVID-19 pandemic
Eduardo Arias de la Garza, María Vanessa Martínez Astudillo

Sociedad Española de Infectología Pediátrica SEIP

- 5 **¿Es el asma un factor de riesgo de COVID-19 en niños?**
Is asthma a risk factor for COVID-19 in children?
Cristina Calvo, Ana I Hernández, Lucía Escolano, Ma Luz García-García

Highlights

- 9 **Fármacos en alimentos: un riesgo potencial para resistencias permanentes**
Drugs in food: a potential risk for permanent resistance
Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

Artículo original

- 12 **Infecciones del torrente sanguíneo en pacientes pediátricos con neutropenia febril en un centro de referencia de Bucaramanga, Colombia**
Bloodstream infections in pediatric patients with febrile neutropenia in a reference center from Bucaramanga, Colombia
AK Bello-Suárez, MH Cuesta-Armesto, MP Silva-Sánchez, AK Anteliz-Díaz, PE Sarmiento-Wilches

Artículo de revisión

- 22 **Miocarditis por COVID-19**
Myocarditis due to COVID-19
Omar Fierro Fierro, Isaac Dario Loera Almuina

Casos clínicos

- 26 **Síndrome encefalopático posterior reversible asociado a neuroinfección por *Mycoplasma pneumoniae* en un paciente con leucemia linfoblástica aguda**
Reversible posterior encephalopathic syndrome associated with Mycoplasma pneumoniae neuroinfection in a patient with acute lymphoblastic leukemia
Héctor Rodrigo Cardoso Enciso, Perla Xóchitl Velázquez Durán, Sabino Suárez Hortiales, Claudia Paola Fernández Luna
- 30 **Sarcoidosis infantil de inicio tardío con afección multiorgánica. Informe de dos casos y revisión de la literatura**
Late-onset childhood sarcoidosis with multiorgan involvement. Report of two cases and review of the literature
Raymundo Rodríguez Herrera, Luis Carbajal Rodríguez, César Mauricio Rojas Maruri, Armando de Uña Flores, Gabriel Gutiérrez Morales, Elisa Barrios Santos
- 46 **Osteomielitis crónica por *Pasteurella canis* en un paciente pediátrico**
Chronic Pasteurella canis osteomyelitis in a pediatric patient
Gabriela Degiovanni, Bernardo Abramzón, Carolina Aró, María Laura Zurbriggen, Brenda Hergui, María Rosa Baroni



www.medicgraphic.com/infectologiapediatrica

EDITORIAL

doi: 10.35366/104657

Resistencia antimicrobiana en población pediátrica durante la pandemia por COVID-19

Antimicrobial resistance in pediatric population during the COVID-19 pandemic

Eduardo Arias de la Garza,* María Vanessa Martínez Astudillo*

* Departamento de Infectología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría. México.

En la práctica pediátrica, los antibióticos son fármacos comúnmente prescritos tanto en entornos ambulatorios como hospitalarios; factores como la presión ejercida sobre trabajadores de la salud y menos oportunidades en el aislamiento de microorganismos han condicionado un aumento en la prescripción de antibióticos empíricos.^{1,2}

Numerosos estudios han revelado que 57% de niños con infección confirmada (moderada a severa) por SARS-CoV-2 o con diagnóstico de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico recibieron antibioticoterapia empírica incluso en ausencia de coinfección bacteriana, siendo inapropiada en la mitad de los casos (58.8%).^{3,4} Los antibióticos de amplio espectro como las cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y carbapenémicos, así como las combinaciones de antibióticos fueron prescritos con mayor frecuencia particularmente en países con recursos económicos bajos, en vías de desarrollo y en el grupo de edad entre cero y cuatro años; sin embargo, no todos los datos se encuentran disponibles, como es el caso de 42.6% de los países de África.^{5,6}

Por lo antes mencionado, el inicio de la pandemia por COVID-19 ha tenido un impacto en el incremento de resistencias antimicrobianas en la población general, teniendo como consecuencia estancias hospitalarias prolongadas, reacciones adversas a los antibióticos, aumento en la mortalidad e incremento en los costos de atención médica.⁷

Hasta la fecha, hacen falta más estudios en la población pediátrica enfocados en este problema de salud y su impacto en un futuro; sin embargo, en la literatura revisada entre los factores contribuyentes al incremento de las resistencias antimicrobianas tenemos: mayor uso de agentes biocidas en el medio ambiente, menos recursos destinados a la investigación médica, automedicación, hacinamiento y sobrecarga de los sistemas de salud, telemedicina, menos recursos para la realización de cultivos ante la sospecha de sobreinfección bacteriana, mayor tasa de tratamiento antibiótico empírico para infecciones respiratorias y expedición de antibióticos sin receta médica.^{8,9}

Datos de susceptibilidad para diferentes microorganismos fueron investigados y comparados (era prepandémica vs era pandémica), reportándose un descenso de más de 10% de sensibilidad de *Klebsiella pneumoniae* a cefalosporinas, ciprofloxacino y meropenem, en 2020 hubo un incremento de 42% en aislamientos de microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos e incremento de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos, este último en unidades de terapia intensiva.⁹

Un estudio que incluyó pacientes pediátricos menores de 18 años comparó patrones de susceptibilidad en aislamientos de hemocultivos y urocultivos, durante marzo a diciembre de 2019 y marzo a

Citar como: Arias de la Garza E, Martínez AMV. Resistencia antimicrobiana en población pediátrica durante la pandemia por COVID-19. Rev Latin Infect Pediatr. 2022; 35 (1): 3-4. <https://dx.doi.org/10.35366/104657>



diciembre de 2020, evidenciando disminución en la sensibilidad de *Klebsiella pneumoniae* a amino-glucósidos, fluoroquinolonas y carbapenémicos, incremento en la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a imipenem y ceftazidima; además de disminución en la sensibilidad de *Staphylococcus aureus* a clindamicina y eritromicina.¹⁰

La asociación entre resistencias antimicrobianas y la actual pandemia sigue aumentando, lo cual conlleva un serio problema de salud con incremento en la mortalidad como consecuencia, no sólo en la población pediátrica, sino en la población en general, por lo que es imperativo apegarse a guías de práctica clínica y realizar una evaluación minuciosa de cada paciente, con el fin de hacer uso racional de los antibióticos y el desescalamiento oportuno de acuerdo con susceptibilidades y epidemiología local. Adicionalmente, hacer énfasis en el lavado de manos es una herramienta protectora para disminuir la transmisión de microorganismos resistentes y en consecuencia evitar la aparición de brotes en entornos hospitalarios.

REFERENCIAS

1. Dracea LL. Antimicrobial resistance: A new threat in the COVID-19 era? Ro J Pediatr. 2021; 70 (4): 237-240.
2. Vestesson E, Booth J, Hatcher J, McGarrity O, Sebire NJ, Steventon A et al. The impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial prescribing at a specialist paediatric hospital: an observational study. J Antimicrob Chemother. 2022; dkac009.
3. Clavería A, Delgado-Martín MV, Goicoechea-Castaño A, Iglesias-Moreno JM, García-Cendón C, Martín-Miguel MV et al. Interrupted time series analysis of pediatric infectious diseases and the consumption of antibiotics in an Atlantic European region during the SARS-CoV-2 pandemic. Antibiotics (Basel). 2022; 11 (2): 264.
4. Mamun AA, Saatchi A, Xie M, Lishman H, Blondel-Hill E, Marra F et al. Community antibiotic use at the population level during the SARS-CoV-2 pandemic in British Columbia, Canada. Open Forum Infect Dis. 2021; 8 (6): ofab185.
5. Dutcher L, Li Y, Lee G, Grundmeier R, Hamilton KW, Gerber JS. COVID-19 and antibiotic prescribing in pediatric primary care. Pediatrics. 2022; 149 (2): e2021053079.
6. Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, Jean-Denis G, Fénelon N, Pierre M et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: perspective from resource-limited settings. Int J Infect Dis. 2021; 104: 250-254.
7. Llor C, Ouchi D, Giner-Soriano M, García-Sangenís A, Bjerrum L, Morros R. Correlation between previous antibiotic exposure and COVID-19 severity. A population-based cohort study. Antibiotics (Basel). 2021; 10 (11): 1364.
8. Rossato L, Negrao FJ, Simonatto S. Could the COVID-19 pandemic aggravate antimicrobial resistance? Am J Infect Control. 2020; 48 (9): 1129-1130.
9. Rusic D, Vilovic M, Bukic J, Leskur D, Seselja Perisin A, Kumric M et al. Implications of COVID-19 pandemic on the emergence of antimicrobial resistance: adjusting the response to future outbreaks. Life (Basel). 2021; 11 (3): 220.
10. Saini V, Jain C, Singh NP, Alsuliman A, Gupta C, Dar SA et al. Paradigm shift in antimicrobial resistance pattern of bacterial isolates during the COVID-19 pandemic. Antibiotics (Basel). 2021; 10 (8): 954.

Correspondencia:

Eduardo Arias de la Garza

E-mail: lalo_arias@hotmail.com

¿Es el asma un factor de riesgo de COVID-19 en niños?

Is asthma a risk factor for COVID-19 in children?

Cristina Calvo,^{*‡§} Ana I Hernáiz,[§] Lucía Escolano,^{*} Ma Luz García-García^{‡§¶}

* Servicio de Pediatría y Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario La Paz. Fundación IdiPaz. Madrid. España.

‡ Red de Investigación traslacional en Infectología Pediátrica (RITIP). Madrid. España.

§ Universidad Alfonso X El Sabio. Villanueva de la Cañada, Madrid. España.

¶ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid, España.

RESUMEN

Se realizó un estudio retrospectivo en niños entre tres y 17 años de edad, con un diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 (mediante test antigenico, PCR o serología) desde marzo a diciembre de 2020. Los niños fueron atendidos en dos hospitales de Madrid, tanto ambulatoriamente como hospitalizados. La prevalencia de asma fue determinada mediante el cuestionario ISAAC1. En nuestros resultados no se encontró el asma como factor de riesgo de hospitalización, pero sí un aumento de tratamiento antiasmático entre los hospitalizados. Podemos concluir que el antecedente de asma no fue un factor de riesgo de infección por SARS-CoV-2 en nuestra serie, pero el asma activa sí podría ser un condicionante para enfermedad más severa y para necesidad de hospitalización por COVID-19 en niños.

Palabras clave: Asma, COVID-19, niños.

INTRODUCCIÓN

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia. Según el *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC),¹ la prevalencia de asma en niños en España es de 10.3%, similar a la de la Unión Europea.

Desde el inicio de la pandemia COVID-19, estudios en adultos han mostrado un relativo pequeño número de asmáticos entre los pacientes hospitalizados. Se debate si el antecedente de asma es o no un factor de riesgo de COVID-19 en niños con

ABSTRACT

A retrospective study was conducted in children between three and 17 years of age with a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 infection (by antigenic test, PCR or serology) from March to December 2020. The children were treated in two hospitals in Madrid, both as outpatients and inpatients. The prevalence of asthma was determined using the ISAAC1 questionnaire. Our results showed that asthma was not found as a risk factor for hospitalization, but there was an increase in antiasthmatic treatment among those hospitalized. We can conclude that a history of asthma was not a risk factor for SARS-CoV-2 infection in our series, but active asthma could be a conditioning factor for more severe disease and for the need for hospitalization for COVID-19 in children.

Keywords: Asthma, COVID-19, children.

escasos estudios publicados.²⁻⁴ Nuestro objetivo ha sido valorar la prevalencia de asma en niños con infección por SARS-CoV-2 mediante un cuestionario validado, comparando niños hospitalizados con niños con infección ambulatoria.

Se realizó un estudio retrospectivo en niños entre tres y 17 años de edad, con un diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 (mediante test antigenico, PCR o serología) desde marzo a diciembre de 2020. Los niños fueron atendidos en dos hospitales de Madrid tanto ambulatoriamente como hospitalizados. Todos los pacientes fueron

Citar como: Calvo C, Hernáiz AI, Escolano L, García-García ML. ¿Es el asma un factor de riesgo de COVID-19 en niños? Rev Latin Infect Pediatr. 2022; 35 (1): 5-8. <https://dx.doi.org/10.35366/104658>

Recibido: 14-02-2022. Aceptado: 07-03-2022.



Tabla 1: Comparación de los datos clínicos de los niños con infección por SARS-CoV-2 según la necesidad de hospitalización. N = 113.

	Ambulatorios (N = 60) n (%)	Hospitalizados (N = 39) n (%)	UCIP (N = 14) n (%)
Hombre	26 (43.3)	21 (53.8)	9 (64.3)
Diagnóstico		p < 0.001	
Asintomáticos	9 (15.0)	2 (5.1)	0 (0.0)
IRA leve	20 (33.3)	3 (7.7)	0 (0.0)
Síndrome febril	16 (26.7)	1 (2.6)	0 (0.0)
Neumonía	7 (11.7)	11 (28.2)	1 (7.1)
Crisis asmática	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)
Síndrome gastrointestinal	4 (6.7)	1 (2.6)	0 (0.0)
MIS-C	0 (0.0)	10 (25.6)	9 (64.3)
Otros	4 (6.7)	9 (23.1)	4 (28.6)
Asma	4 (6.7)	7 (17.9), p = 0.079	3 (21.4)
Alergia	4 (6.7)	7 (17.9)	5 (35.7)
Atopia	21 (35.0)	16 (41.0)	5 (35.7)
Asma			
Madre	9 (15.0)	3 (7.7)	2 (14.3)
Padre	7 (11.7)	4 (10.3)	1 (7.1)
Hermanos	6 (10.0)	6 (15.4)	3 (21.4)
Alergia			
Madre	18 (30.0)	10 (25.6)	3 (21.4)
Padre	11 (18.3)	13 (33.3)	6 (42.9)
Hermanos	10 (16.7)	4 (10.3)	1 (7.1)
Atopia			
Madre	10 (16.7)	6 (15.4)	3 (21.4)
Padre	8 (13.3)	4 (10.3)	1 (7.1)
Hermanos	9 (15.0)	9 (23.1)	6 (42.9)
SABAs			
Alguna vez	27 (45.0)	43.6 (17.0)	7 (50.0)
Último año	2 (3.3)	9 (23.1)	4 (28.6)
		OR = 8.7, IC95% = (1.7-42.8), p = 0.006	OR = 4.5, IC95% = (1.1-7.9), p = 0.047
Budesonida			
Alguna vez	13.3 (8)	12 (30.8)	5 (35.7)
		OR = 2.9, IC95% = (1-7.9), p = 0.043	
Último año	1.7 (1)	7 (17.9)	2 (14.3)
		OR = 12.9, IC95% = (1.5-109.5), p = 0.006	
Montelukast			
Alguna vez	2 (3.3)	3 (7.7)	2 (14.3)
Último año	0 (0.0)	2 (5.1)	1 (7.1)
LABAs			
Alguna vez	2 (3.3)	3 (7.7)	1 (7.1)
Último año	1 (1.7)	2 (5.1)	1 (7.1)

Se destacan en **negrita** las diferencias significativas.

UCIP = Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, IRA = infección respiratoria de vías altas, MIS-C = síndrome inflamatorio multisistémico relacionado con coronavirus, OR = odds ratio, IC = intervalo de confianza, SABAs = broncodilatadores inhalados de corta duración, LABAs = broncodilatadores inhalados de larga duración.

contactados telefónicamente. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética. Se recogieron datos clínicos de la infección aguda y la historia familiar de asma o atopía. La prevalencia de asma fue determinada mediante el cuestionario ISAAC¹ y se definió como la respuesta afirmativa a la pregunta 6, «¿ha tenido su niño asma alguna vez?», siendo la variable principal del estudio.

Un total de 141 niños cumplieron los criterios de inclusión; 99 aceptaron participar o pudieron ser contactados. La mediana de edad fue 10 años (rango intercuartílico RIQ = 13-5) y 52 fueron niñas (52.5%). Fueron controlados ambulatoriamente 60 niños (60.6%), mientras que 39/99 (39.4%) requirieron hospitalización; 14 casos (14.1%) en Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). El diagnóstico clínico más frecuente fue infección respiratoria de vías altas en 23 niños (23.2%), seguido por neumonía en 18 (18.2%) y síndrome febril en 17 (17.2%). La frecuencia de MIS-C alcanzó 10.1% de casos y 11 niños fueron asintomáticos (11.1%) diagnosticados en el estudio familiar de contactos.

La prevalencia de asma fue 11.1% (11/99). Se incrementó hasta 17.9% en niños hospitalizados y hasta 21.4% en los que precisaron UCIP. En los niños controlados ambulatoriamente, la prevalencia de asma fue 6.7% aunque estos datos no alcanzaron significación estadística ($p = 0.079$). Tampoco se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de asma en relación con el sexo, el diagnóstico clínico de infección COVID-19 o la historia familiar de asma o alergia.

Sin embargo, se encontró una asociación significativa entre el uso de salbutamol en el último año y la necesidad de hospitalización por COVID-19 (23.1 en hospitalizados vs 3.3% en ambulantes) con una OR = 8.7 (IC95%: 1.7-42.8). Además, los pacientes que precisaron salbutamol en el último año tuvieron un riesgo cuatro veces superior de requerir ingreso en UCIP (28.6 vs 8.2%, OR = 4.5, IC95%: 1.1-17.9). También se encontró asociación significativa entre la hospitalización por SARS-CoV-2 y el recibir tratamiento con budesonida en el último año (17.9 vs 1.7%, OR = 12.9, IC95%: 1.5-109) o haber recibido tratamiento con budesonida en cualquier momento (30.8 vs 13.3%, OR = 2.9, IC95%: 1-7.9) (*Tabla 1*).

El papel del asma como factor de riesgo de COVID-19 en niños no está claro.³ En nuestra serie, un 11.1% de los niños con infección por SARS-CoV-2 tenían antecedentes de asma, algo similar a la prevalencia global de asma en niños según el

estudio ISAAC,¹ que se encuentra en 10.3%. Por tanto, según estos datos, no podemos considerar el asma como un factor de riesgo para infección por SARS-CoV-2 en niños.

Sin embargo, en los niños que requirieron hospitalización e ingreso en UCIP sí se observó un mayor porcentaje de asma previa (17.6 y 21.4% respectivamente), que en los niños con infección leve (6.7%), aunque sin significancia estadística, posiblemente por nuestro pequeño tamaño de muestra. Estos datos deben ser tomados con precaución, dado que se han obtenido evaluando la pregunta 6 del cuestionario ISAAC, que considera el antecedente de asma en cualquier momento de la vida del niño. Sin embargo, cuando se analizó el tratamiento antiasmático en el año previo, se objetivó que tanto la necesidad de salbutamol como de corticoides inhalados se asoció con un importante incremento del riesgo de hospitalización y de ingreso en UCIP. Estos datos sugieren que el asma activa podría ser un factor de riesgo de infección COVID-19 más severa.

Nuestros resultados son consistentes con el estudio de Floyd⁴ entre 1,000 niños, que no encontró el asma como factor de riesgo de hospitalización, pero sí un aumento de tratamiento antiasmático entre los hospitalizados. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas, lo que supone una limitación, mientras que nuestro estudio se ha realizado con un cuestionario validado realizado a los padres, evitando la posible ausencia de datos en las historias.

Sunjaya y su equipo,⁵ en una revisión sistemática de 57 estudios (sólo cuatro incluyeron niños) con más de 300,000 infecciones por SARS-CoV-2, encontraron una prevalencia de asma en los infectados, similar a la prevalencia de la población general con mayor porcentaje de asma entre los casos severos de COVID-19 que requirieron ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), aunque no significativo. Un estudio reciente en más de 40,000 niños con COVID-19 encuentra que más de 25% de ellos tenían una enfermedad crónica, siendo el asma un factor de riesgo de hospitalización y severidad, aunque especificaron si se trata de asma activa o previa.⁶

En definitiva, a pesar de nuestras limitaciones, podemos concluir que el antecedente de asma no fue un factor de riesgo de infección por SARS-CoV-2 en nuestra serie, pero el asma activa sí podría ser un condicionante para enfermedad más severa y para necesidad de hospitalización por COVID-19 en niños.

REFERENCIAS

1. Arnedo A, Bellido JB, Pac MR, Artero A, Campos JB, Museros L, Puig-Barberà J, Tosca R, Tornador E. Incidence of asthma and risk factors in a cohort of schoolchildren aged from 6-7 years old to 14-15 years old in Castellón (Spain) following the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Med Clin (Barc)*. 2007; 129 (5): 165-170. doi: 10.1157/13107792.
2. Dosanjh A. COVID-19 and pediatric asthma. *J Asthma Allergy*. 2020; 13: 647-648. doi: 10.2147/JAA.S291796.
3. Castro-Rodríguez JA, Forno E. Asthma and COVID-19 in children: a systematic review and call for data. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55 (9): 2412-2418. doi: 10.1002/ppul.24909.
4. Floyd GC, Dudley JW, Xiao R, Feudtner C, Taquechel K, Miller K, Henrickson SE, Hill DA, Kenyon CC. Prevalence of asthma in hospitalized and non-hospitalized children with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9 (5): 2077-2079.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2021.02.038.
5. Sunjaya AP, Allida SM, Di Tanna GL, Jenkins C. Asthma and risk of infection, hospitalization, ICU admission and mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2021; 1-14. doi: 10.1080/02770903.2021.1888116.
6. Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, Preston LE, Ko JY, Belay B et al. Underlying medical conditions associated with severe COVID-19 illness among children. *JAMA Netw Open*. 2021; 4 (6): e2111182. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11182.

Correspondencia:

Cristina Calvo

E-mail: ccalvorey@gmail.com

HIGHLIGHTS

doi: 10.35366/104659

Fármacos en alimentos: un riesgo potencial para resistencias permanentes

Drugs in food: a potential risk for permanent resistance

Iván Renato Zúñiga Carrasco,* Janett Caro Lozano[‡]

* Jefe del Departamento de Epidemiología. Unidad Médico Familiar (UMF) No. 223, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Lerma, México.

† Jefa del Departamento de Epidemiología del Hospital General de Zona, Clínica de Medicina Familiar (HGZ C/MF) No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Chetumal, Quintana Roo.

RESUMEN

El uso masivo e indiscriminado de antimicrobianos trae consigo consecuencias negativas, como es la generación de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos y la presencia de residuos en los productos destinados al consumo humano, especialmente carne, huevos y leche. Entre los efectos nocivos relacionados con esta práctica, se incluyen reacciones de hipersensibilidad, resistencia bacteriana y alteración de la microbiota intestinal.

Palabras clave: Antimicrobianos, ganadería, resistencia, alimentos.

ABSTRACT

The massive and indiscriminate use of antimicrobials has negative consequences, such as the generation of bacterial strains resistant to antibiotics and the presence of residues in products intended for human consumption, especially meat, eggs and milk. Harmful effects associated with this practice include hypersensitivity reactions, bacterial resistance and alteration of the intestinal microbiota.

Keywords: Antimicrobials, livestock, resistance, food.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, la ganadería es una de las actividades más antiguas y tradicionales, cuyo propósito es la producción de carne y leche. La ganadería está sometida al uso indiscriminado de una gran variedad de productos farmacológicos, dentro de los cuales están los antibióticos, ya sea con fines profilácticos y/o terapéuticos para el manejo de enfermedades de tipo bacteriano. La mayoría tienden a depositarse en tejidos y órganos de los animales tratados, constituyendo un grave riesgo para la salud de los consumidores, impactando en la resistencia de los microorganismos a los antibióticos, sobre todo cuando no se respeta el tiempo de retiro recomendado por el fabricante.¹

La resistencia a los agentes antimicrobianos es un problema que afecta tanto a la salud animal como a

la humana, generado a partir del uso de agentes antimicrobianos tanto en medicina humana, veterinaria y en el ámbito fitosanitario. Al menos, 12 especies de bacterias han sido catalogadas con crítica, elevada y mediana resistencia a medicamentos, cuya principal causa, como se comentó anteriormente, ha sido asociada al uso inapropiado de los antibióticos existentes en la medicina humana y veterinaria.¹

Los residuos de antibióticos veterinarios (RAV) son uno de los principales problemas en la inocuidad de los alimentos, son compuestos que permanecen en el organismo animal como consecuencia de un tratamiento, incluyendo el principio activo original y/o los productos de biotransformación (metabolitos). Los efectos de los residuos no se manifiestan con un problema de toxicidad aguda, sino a largo plazo, por la ingesta de pequeñas cantidades de

Citar como: Zúñiga CIR, Caro LJ. Fármacos en alimentos: un riesgo potencial para resistencias permanentes. Rev Latin Infect Pediatr. 2022; 35 (1): 9-11. <https://dx.doi.org/10.35366/104659>

Recibido: 25-01-2022. Aceptado: 23-02-2022.



residuos en forma continua y por períodos prolongados. Entre los efectos ocasionados por estos RAV se encuentran los directos, los cuales son producidos por la utilización de antimicrobianos en condiciones terapéuticas y que se caracterizan por presentar diversas formas clínicas como toxicidad en sangre, médula, oído, riñón, hígado, efectos teratogénicos, carcinogénicos y alergias graves. Por otro lado, los efectos indirectos están representados por los tipos de reacciones alérgicas y los fenómenos de resistencia bacteriana ocasionados de manera secundaria.

El *Codex Alimentarius* es el punto de referencia internacional en cuanto a la regulación de los límites máximos permitidos de antibióticos expresados en µg por kg, que pueden estar presentes en tejidos de animales destinados al consumo humano, permitiendo asegurar la calidad e inocuidad de los alimentos. Así mismo, se encarga de proteger la salud de los consumidores, facilitar prácticas justas en el comercio de alimentos y promover la coordinación de normas alimentarias acordadas por diversas organizaciones.¹

RESISTENCIAS BACTERIANAS Y TRANSMISIÓN DE BACTERIAS RESISTENTES

En la producción ganadera, los antimicrobianos se administran a una gran cantidad de animales de manera simultánea, sin distinción de aquellos que estén enfermos de los sanos. Un gran número de patologías en la crianza animal son tratadas con antibióticos, sin la evidencia de una infección bacteriana. Es importante recalcar que los antibióticos que se utilizan en la salud humana y animal a través de las excretas pueden estar presentes en diferentes ambientes y organismos, tales como: plantas, seres vivos, aguas, suelos, alterando la función y estructura de las comunidades bacterianas que en ellos habitan, lo que facilita la selección, desarrollo y diseminación de la resistencia.²

La gran mayoría de agentes antimicrobianos utilizados en alimentos sólo inhiben el crecimiento de bacterias y hongos, mas no eliminan su crecimiento, por lo que el producto tiene una vida de anaquel restringida, siendo necesario el uso de otros factores de conservación que aumenten la vida media del producto.³

Los antibióticos consumidos por seres humanos provenientes de residuos presentes en alimentos de origen animal, generan una alteración en la flora

intestinal y como consecuencia una disminución de bacterias que compiten con microorganismos patógenos, aumentando el riesgo de enfermedad.¹

Los antibióticos, si tomamos en cuenta que la potencia de éstos es superior en medicina humana que los antibióticos administrados a los animales, nos llegan por la vía del consumo de carne y considerando el alto grado de automedicación que se produce en medicina humana.⁴

La transmisión indirecta alimentación-humano es la vía de contaminación más compleja, si se ingieren alimentos (carne, huevos y productos lácteos) que contienen organismos resistentes, éstos pueden transferir su información genética a los gérmenes presentes en el intestino humano.⁵

Salmonella y *Campylobacter* son bacterias frecuentes de enfermedades transmitidas por alimentos, se ha constatado una creciente resistencia a los antimicrobianos en ambas. La mayoría de las salmonelas no tifoideas, en particular en los países desarrollados, se propagan con los alimentos y la fuente inicial son los animales productores de alimentos.⁶

En la actualidad, se considera que la resistencia a antibióticos es más preocupante en el grupo de las quinolonas, tan usado en veterinaria (enrofloxacino), además de las cefalosporinas de tercera generación. Países como Japón sólo permiten el uso de quinolonas en animales, cuando éste sea el único tratamiento de elección, siempre bajo la supervisión de un médico zootecnista y durante un tiempo máximo de cinco días. Dado que las fluoroquinolonas son uno de los antimicrobianos de elección para tratar las infecciones graves producidas por *Salmonella* en humanos, una reducción en la sensibilidad a fluoroquinolonas puede tener importantes implicaciones clínicas.⁷

EFFECTOS POTENCIALES DE LOS RESIDUOS DE FÁRMACOS EN SALUD HUMANA

Varios antibióticos han sido reportados cuyos residuos en alimentos pueden desencadenar reacciones alérgicas, hipersensibilidad o ambas situaciones, entre ellos la penicilina, las sulfonamidas y la estreptomicina. Respecto a la penicilina, se han dado casos en los que personas sensibles experimentan reacciones alérgicas por el consumo de residuos presentes en carne o leche, estimándose que 10 UI (0.6 µg) pueden causar reacciones como: prurito,

dificultad para deglutar y hablar, disnea, dermatitis por contacto y urticaria.⁸

Otros compuestos como los nitrofuranos, empleados en el tratamiento de infecciones gastrointestinales en bovinos y porcinos, han sido prohibidos como medicamentos de uso veterinario, debido a los efectos carcinogénicos y mutagénicos ocasionados por sus metabolitos, que pueden permanecer almacenados por semanas o meses enlazados a las proteínas del animal, incluida la de los huevos de aves de corral, especies en las que este compuesto fue usado como anticoccidial.¹

Hay una hipótesis sobre la epidemia de *Vibrio cholerae* multirresistente de 1992 en América, se vinculó con la adquisición de antibióticos resistentes a bacterias que surgen del uso intensivo de antibióticos en la industria del camarón de Ecuador.

Se ha observado que la resistencia especificada por plásmidos en *E. coli* no sólo está presente en cerdos tratados, sino también en estiércol, agua de río, alimentos y los intestinos de los empleados agrícolas, sus familiares y pacientes ambulatorios sanos, lo más destacado es el 1% de infecciones del tracto urinario.⁹

CONCLUSIÓN

El médico de primer contacto debe analizar el origen de todas aquellas reacciones alérgicas o hipersensibilidad en pacientes de todas las edades, indagando sobre el consumo frecuente de productos de origen animal y haciendo un diagnóstico diferencial con otros procesos que generan estas reacciones cutáneas.

REFERENCIAS

1. Torres F. Determinación de la prevalencia de residuos de antibióticos en bovinos procesados en el frigorífico río frío. Práctica social empresarial y solidaria. Universidad cooperativa de Colombia. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Bucaramanga, Colombia. 2019.
2. Espinosa I, Báez M, Hernández R, López Y, Lobo E, Corona-González B. Resistencia antimicrobiana en bacterias de origen animal: desafíos para su contención desde el laboratorio. Rev Salud Anim. 2019; 41 (3): 1-19.
3. Rodríguez E. Uso de agentes antimicrobianos naturales en la conservación de frutas y hortalizas. Ra Ximhai. 2011; 7 (1): 153-170.
4. Cancho B, García M, Simal J. El uso de los antibióticos en la alimentación animal: perspectiva actual. Ciencia y Tecnología Alimentaria. 2000; 3 (1): 39-47.
5. Casana C. El uso de antibióticos en la industria alimentaria y su contribución al desarrollo de resistencias. Determinantes de la diseminación de la resistencia a la colistina. Facultad de Farmacia. Universidad complutense. [Trabajo Fin de Grado]. España, 2017.
6. Resistencia a los antimicrobianos transferida por animales productores de alimentos. Red Internacional de Autoridades en materia de Inocuidad de los Alimentos (INFOSAN). INFOSAN Nota informativa Nº 2/2008. OMS-FAO. [7 de marzo de 2008].
7. Junod T. Susceptibilidad a antibióticos en cepas de *Salmonella enterica* de origen animal y alimentario. Universidad de concepción. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Concepción. [Tesis para ser presentada a la Dirección de Postgrado]. Chile. 2010.
8. Lozano M, Arias D. Residuos de fármacos en alimentos de origen animal: panorama actual en Colombia. Rev Colomb Cienc Pecu. 2008; 21: 121-135.
9. Marshall BM, Levy SB. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. Clin Microbiol Rev. 2011; 24 (4): 718-733.

Financiamiento: Ninguno.

Conflictos de intereses: Ninguno.

Correspondencia:

Iván Renato Zúñiga Carrasco

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

Bloodstream infections in pediatric patients with febrile neutropenia in a reference center from Bucaramanga, Colombia

Infecciones del torrente sanguíneo en pacientes pediátricos con neutropenia febril en un centro de referencia de Bucaramanga, Colombia

AK Bello-Suárez,* MH Cuesta-Armesto,‡ MP Silva-Sánchez,§ AK Anteliz-Díaz,‡ PE Sarmiento-Wilches¶

* Pediatrician. Industrial University of Santander. Bucaramanga. Colombia.

‡ Physician. Industrial University of Santander. Bucaramanga. Colombia.

§ Medical student. Industrial University of Santander. Bucaramanga. Colombia.

¶ Pediatrician. Infectious disease specialist. San Luis Materno infantil Clinic. Bucaramanga. Colombia.

ABSTRACT

Febrile neutropenia (FN) represents an important cause of mortality in patients with cancer due to the underlying serious invasive infections, mainly associated with bloodstream infections (BSIs), to which they are susceptible because of immunosuppression. The purpose of this study is to describe BSI in pediatric patients with onco-hematologic pathologies and FN, as well as establish their association with adverse outcomes and mortality. Retrospective cohort analytical study of patients between 1 month and 18 years with onco-hematological pathology who were hospitalized in a reference center in Bucaramanga, Colombia between 2013 and 2017, presenting FN, with positive blood cultures. 130 patients with FN were included, for a total of 315 episodes. The incidence of BSI was 29.23/100 patients with FN. Intravascular devices were responsible for 15% of these infections. Gram-negative bacilli (GNB) (74.19%) were the main cause, led by *Klebsiella pneumoniae* (30.65%) and *Escherichia coli* (24.19%). When performing a bivariate analysis, an association was found between the presence of bacteremia and a higher probability of presenting hemodynamic instability, requirement for inotropics, need for ICU and death, in accordance with the literature. The GNBs were the main cause of BSI in patients with FN, as well as a greater association with mortality in the population studied.

Keywords: Bacteremia, bloodstream, infections, febrile neutropenia, febrile neutropenia induced by chemotherapy, hematological diseases.

RESUMEN

La neutropenia febril (NF) representa una importante causa de mortalidad en los pacientes con cáncer, debido a las graves infecciones invasivas subyacentes, principalmente asociadas a las infecciones del torrente sanguíneo (IS) a las que son susceptibles por la inmunosupresión. El objetivo de este estudio es describir las IS en pacientes pediátricos con patologías oncohematológicas y NF, así como establecer su asociación con resultados adversos y mortalidad. Estudio analítico de cohorte retrospectivo de pacientes entre un mes y 18 años con patología oncohematológica que fueron hospitalizados en un centro de referencia de Bucaramanga, Colombia entre 2013 y 2017, presentando NF, con hemocultivos positivos. Se incluyeron 130 pacientes con NF, para un total de 315 episodios. La incidencia de IS fue de 29.23/100 pacientes con NF. Los dispositivos intravasculares fueron responsables de 15% de estas infecciones. Los bacilos gramnegativos (BGN) (74.19%) fueron la principal causa, encabezados por *Klebsiella pneumoniae* (30.65%) y *Escherichia coli* (24.19%). Al realizar un análisis bivariado, se encontró una asociación entre la presencia de bacteriemia y una mayor probabilidad de presentar inestabilidad hemodinámica, requerimiento de inotrópicos, necesidad de UCI y muerte, de acuerdo con la literatura. Los BGN fueron la principal causa de IS en los pacientes con NF, así como una mayor asociación con la mortalidad en la población estudiada.

Palabras clave: Bacteriemia, torrente sanguíneo, infecciones, neutropenia febril, neutropenia febril inducida por quimioterapia, enfermedades hematológicas.

How to cite: Bello-Suárez AK, Cuesta-Armesto MH, Silva-Sánchez MP, Anteliz-Díaz AK, Sarmiento-Wilches PE. Bloodstream infections in pediatric patients with febrile neutropenia in a reference center from Bucaramanga, Colombia. Rev Latin Infect Pediatr. 2022; 35 (1): 12-21. <https://dx.doi.org/10.35366/104660>

Received: 15-02-2022. Accepted: 01-03-2022.



INTRODUCTION

The immunocompromised state among hemato-oncology patients carries a high risk of infection, mainly of the bloodstream, with bacterial and fungal causes predominantly.¹ The high risk of infection depends on the intensity and duration of the immunocompromised state.² The effect of myelosuppressive and antineoplastic therapies is a major predisposing factor for BSI given its predominant effect in cells with high replication rate of both tumor origin and healthy tissue.³ In addition, the loss of mucocutaneous barriers as a result of chemotherapy and the use of medical devices, neutropenic patients have low or no response to the high proliferation rate of pathogenic microorganisms.⁴ Fever is the body's mechanism to alert the immune system that an inflammatory process is taking place and because this process is limited in these patients, fever is a reflection of an advanced infectious process, with possible bacteremia in this patient population 1) Febrile neutropenia (FN) is the main cause of mortality, leading to the need for intensive therapy and therefore constitutes a significant infectious emergency.¹

The purpose of this study is to establish the incidence of bloodstream infections in pediatric patients with hemato-oncology pathologies and FN in the studied population, as well as the antimicrobial susceptibility of the isolated microorganisms, and to evaluate the association of bacteremia with adverse outcomes and mortality.

MATERIAL AND METHODS

A descriptive, retrospective cohort-type study was performed at the *Clinica Materno Infantil San Luis* (CMISL) (Bucaramanga, Colombia). All the patients aged one month to 18 years, hospitalized with an hemato-oncology pathology according to the CIE-10 code, and who presented FN between January 2013 and December 2017 were included. FN was defined as the simultaneous record of fever (axillary temperature > 38 °C), and absolute neutrophil count under 500 cel/mm³. All newborns and the patients whose FN was secondary to non-hematological nor oncological pathologies were excluded. The data from the medical records were collected in REDCap®.

The results of blood cultures were recorded, and episodes with positive isolations meeting the criteria

for bacteremia according to the Center for Disease Control and Prevention (CDC)⁵ (*Annex 1*), were selected. Subsequently, the description of the isolated microorganisms and their susceptibility pattern based on antibiograms was performed (*Annex 2*).

The study was considered without risk and was approved by the research committee of the Universidad Industrial de Santander and CMISL in which verbal informed consent and assent were performed. The authors declare no conflict of interest.

Statistical analysis. The variables were described by percentages, proportions and ratios. In quantitative continuous variables, the median with the respective interquartile range was calculated, since they are all non-parametric.

For bivariate analysis of results associated with bacteremia, the following variables were used: need for PICU, length of stay in the PICU, need for inotropes, need for antibiotic staggering, need for mechanical ventilation, recurrent bloodstream infection, length of hospitalization, readmission, and mortality associated with infection. Pearson's χ^2 test, was used for categorical variables, Fisher's exact test for low-number categorical variables, and Mann-Whitney test for continuous quantitative variables. In all analyses, a value of $p < 0.05$ was considered statistically significant with a 95% confidence interval. The Stata 14.0 program was used for the statistical analysis.

RESULTS

In the period from 2013 to 2017, 130 pediatric oncologic patients with FN were included, identifying 315 episodes of FN. Of these, 72 (22.85%) episodes had positive blood cultures. Upon applying the CDC criteria, the cumulative incidence of BSI was 29.23% ($n = 38/130$) of patients with FN during the study period, corresponding to 55 episodes, 5 of which presented more than one infection of the bloodstream during the episode. *Table 1* describes the characteristics of these population.

A total of 60 BSIs were detected throughout the period, for a total of 62 isolated microorganisms; two of them were secondary to two microorganisms found in the same blood culture, considered pathogenic: *S. pneumoniae* - *Fusarium spp.* and *P. aeruginosa* - *K. pneumoniae*. One fulminating case

was found due to invasive fungal infection caused by *Fusarium spp.* in 2017, an emerging fungus in immunocompromised patients.² The isolated microorganisms are described in *Table 2* and *Figure 1* and the antimicrobial resistance of the isolated microorganisms in *Figure 2*.

The central venous catheters (CVC) related BSIs were found in 12 bacteremias (20.00%, CI_{95%} 6.52-22.61), with rate of 0.00032 cases per 1,000 device days and a mortality of 7.62 cases per 1,000

cancer patients with FN and CVC during the period studied. According to the type of catheter, half were associated with totally implantable CVC and the other half with Nontunneled CVC. Of Nontunneled CVC-related BSIs, 4 (66.67%) cases were linked with insertion site infection; five cases (83.34%) corresponded to subclavian catheters and one case (16.67%) to internal jugular catheter.

In CVC related BSIs, the microorganisms isolated in order of frequency were *Staphylococcus aureus*,

Table 1: Characteristics of the studied population in relation to the presence of BSI.

Variables	Bacteremia ^a N = 55 n (%)	No bacteremia N = 260 n (%)	Total	p (< 0.05)
Gender				
Female	28 (50.91)	129 (49.62)	157	0.86
Male	27 (49.09)	131 (50.38)	158	
Age (years) ^b	6 (2-10)	6 (3-9)	315	0.98
Cancer type				
ALL	38 (69.09)	150 (57.69)	188	0.12
AML	9 (16.36)	48 (18.46)	57	0.71
Lymphomas	2 (3.64)	24 (9.23)	26	0.28
Solid tumors	4 (7.27)	29 (11.15)	33	0.48
Other	2 (3.64)	9 (3.46)	11	1.00
Days between chemotherapy and fever ^b	7 (12.73)	10 (5-14)	270	0.02
Temperature ^b	38.5 (38.2-39.0)	38.5 (38.1-38.8)	315	0.13
Use of implantofix	30 (54.54)	112 (43.08)	142	0.12
Comorbidities ^c	26 (47.27)	72 (27.69)	98	0.01
Previous AB ^d	30 (54.54)	133 (51.15)	163	0.89
AB prophylaxis ^e	31 (56.36)	169 (65.00)	200	0.23
ANC at start ^f	40 (4-200)	85 (20-286)	315	0.49
Days of severe neutropenia ^b	10 (5-15)	6 (4-9)	302	< 0.01
CRP at the beginning of the episode ^b	192 (96-192)	48 (24-96)	304	< 0.01
Clinical infectious focus				
ORL	3 (5.45)	29 (11.15)	32	0.32
Respiratory	17 (30.90)	81 (31.15)	98	0.97
Gastrointestinal	20 (36.36)	55 (21.15)	75	0.02
Skin	10 (18.18)	20 (7.69)	30	0.02
Unknown	16 (29.09)	103 (39.62)	119	0.14
Microbial isolation	55 (100.00)	52 (20.00)	107	< 0.01
GPC	12 (21.82)	11 (4.23)	23	< 0.01
GNB	44 (80.00)	39 (15.00)	83	< 0.01
Fungus	6 (10.91)	3 (1.15)	9	< 0.01
Unusual resistances ^g	15 (27.27)	6 (2.31)	21	< 0.01

BSI = bloodstream infections; CI = confidence interval; ALL = acute lymphoid leukemia; AML = acute myeloid leukemia; AB = antibiotic; ANC = absolute neutrophil count; CRP = C-reactive protein; ORL = otorhinolaryngological; GPC = Gram-positive cocci; GNB = Gram-negative *Bacilli*.

^a CDC = Center for Disease Control and Prevention, criteria 2018 (*Annex 1*). ^b Median interquartile range (IQR). ^c Comorbidities: down syndrome, other chromosomalopathies, congenital heart disease, chronic pneumopathy, malnutrition, hypothyroidism, epilepsy, psychomotor delay, renal insufficiency, others. ^d Last three months. ^e Trimethoprim sulfamethoxazole.

^f GNB producers of extended spectrum Beta-lactamase (ESBL), with a suggestive pattern of carbapenemase production, a suggestive pattern of multi-drug resistance, Gram positive vancomycin resistant cocci.

Table 2: Isolated microorganisms in FN episodes with BSI in the study (N=62).

Type	Microorganism	n	Percentage according to	
			Type of microorganisms	Total of bacteremia
GNB (N = 46, 74.19%)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19	41.30	30.65
	<i>Escherichia coli</i>	15	32.61	24.19
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	17.39	12.90
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	2.17	1.61
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	2.17	1.61
	<i>Salmonella</i> spp.	1	2.17	1.61
GPC (N = 10, 16.13%)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	40.00	6.45
	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	30.00	4.84
	<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	2	20.00	3.23
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	10.00	1.61
	<i>Enterococcus faecium</i>	1	2.17	1.61
Fungus (N = 6, 9.68%)	<i>Candida tropicalis</i>	2	33.33	3.23
	<i>Candida guilliermondii</i>	1	16.67	1.61
	<i>Candida famata</i>	1	16.67	1.61
	Other <i>Candida</i> spp.	1	16.67	1.61
	<i>Fusarium</i> spp.	1	16.67	1.61

FN = febrile neutropenia; BSI = bloodstream infections; GNB = Gram-negative *Bacilli*; GPC = Gram-positive cocci.

Pseudomonas aeruginosa, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* and *Enterococcus faecium*.

Table 3 lists the outcome variables associated with bacteremia.

DISCUSSION

The incidence and microbiological characterization of FN-associated infections are essential to carry out institutional management protocols in accordance with the epidemiological reality in order to optimize the empirical treatment of patients with FN, and to evaluate their outcomes.

The incidence of BSIs was 29.23 per 100 patients with FN, corresponding to 17.46% of the total number of episodes during the period studied. This finding is compatible with some reports that describe bacteremia in 10-25% of all patients with FN.^{1,4,6} Others also report that among infections with microbiological isolation, bacteremia is the most frequent, accounting for approximately 20-25% of FN episodes and 74-85% of all infections with positive cultures.^{7,8}

In our cohort, a total of 60 bacteremias were obtained during the entire period, of which 20.00% were associated with CVC. The nontunneled CVC

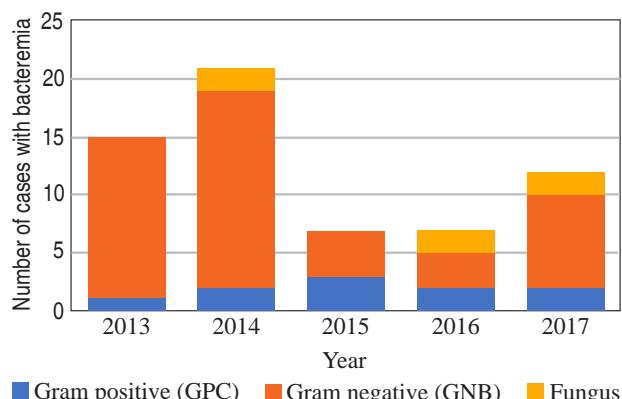


Figure 1: Annual distribution of isolated microorganisms in febrile neutropenia episodes with BSI in the study population (N = 62).

and totally implantable CVC kept the same ratio. This allows us to call attention to the management and care of these invasive devices as potential sources of preventable infections. However, the rate of CVC-related BSI is 0.00032 cases per 1,000 days of use of the device, a figure significantly lower than those reported worldwide. Cumulative rates of central catheter-related infections of 4.1/1,000 device-days have been documented in adult ICUs in high-income countries. In 2014, the European Centers for Disease

Control and Prevention (ECDC) documented an incidence rate of 3.3 cases/1,000 device-days. In contrast, only a few specific studies from some countries in Latin America identified that infections associated with central catheters correspond to 12.5 cases/1,000 catheter-days.⁹⁻¹¹

Among the isolated microorganisms, the GNBs are predominant. As main agents, *K. pneumoniae*, *E. coli* and *P. aeruginosa*, accounted for 79.14% of the causes of bacteremia in the studied population, while 16.13% were by GPCs and almost 10% by fungus. According to the recent literature, the GPCs predominate among the bacteria isolated in the blood cultures (46.9-82.0%), mainly the SCNs.⁷ However, in some Latin American countries, the GNB's cause more than 80% of bacteremia, with infections due to *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* prevailing.⁷ Fungus were less frequent, but they gain great importance mainly in patients with prolonged and recurrent FN.^{1,2} A predominance of *Candida spp.* was observed, as in the other series.³ It is important to highlight that fluconazole prophylaxis has increased the presence of other resistant species such as *Candida krusei* and *Candida glabrata*.^{12,13} Table 4 describes the incidence of bacteremia in different studies, and the predominant isolated microorganisms.¹⁴⁻²²

According to the interpretative reading of the antibiograms, it is determined that within the *Enterobacteriaceae* (EB), there is a predominance of multisensitive microorganisms and those with usual

resistances, which together correspond to almost 40% of cases, compared to unusual resistances. A study conducted at a Melbourne pediatric hospital and another in Hospital Clinic from Barcelona documented that antibiotic resistance occurs most frequently in patients with FN and EB-BSI; as demonstrated in this study, where patients with FN and BSI had a higher risk of unusual resistance than those who did not have bacteremia (27 vs 2% respectively, p = 0.01).^{23,24} Another study in a Pediatric Hospital in Chile reported that the majority of resistant EB strains corresponded to ESBL producers, compatible with the results shown in this study, since they are the first cause of unusual resistance (15%) and slightly less than 5% of the isolations were from EB with a pattern suggestive of CBP.¹⁷

It has been noted that in those centers in which quinolone prophylaxis is not used, a predominance of GNB has been seen as a bacterial cause of infection in patients with FN, also important is the fact that the prophylaxis used in the patients studied was with TMP-SMX, and only in a few special cases ciprofloxacin was used.⁴ However, the use of prophylactic quinolones has also been associated with increased resistance in GNB, the latter correlated with the predominance of microorganisms with low resistance patterns.²⁵

Using a bivariate analysis to assess the associations between bacteremia and some triggers, it was found that those children with FN and BSI, had a greater probability of presenting adverse

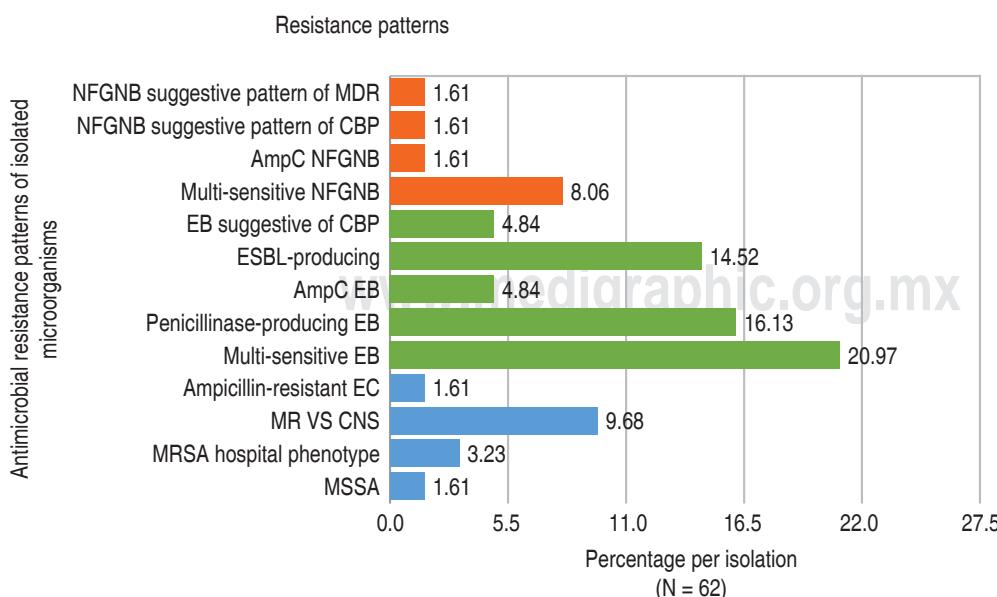


Figure 2:

Antimicrobial resistance pattern of isolated microorganisms in febrile neutropenia episodes with bloodstream infection in the study population.

Non fermenting Gram-negative bacilli (orange), *Enterobacteriaceae* (green) and Gram-positive cocci (blue) are evidenced. No resistance to vancomycin was reported in the GPC isolated in the study.
 NFGNB = non fermenting gram-negative bacilli; MDR = multidrug resistance; CBP = carbapenemase production; AmpC = AmpC β-lactamase producing; EB = *Enterobacteriaceae*; ESBL = extended-spectrum beta-lactamase; EC = *Enterococcus*; MR VS CNS = methicillin-resistant and vancomycin-sensitive coagulase-negative *Staphylococcus*; MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA = methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*.

Table 3: Association of outcomes to BSI in the patients studied.

Variable	Bacteremic episodes N = 55 n (%)	Episodes without bacteremia N = 260 n (%)	Total N = 315	OR (CI 95%)	p
Antibiotic stepping	27 (49.09)	78 (30.00)	105	2.25 (1.25-4.05)	0.006
Hemodynamic instability	16 (29.09)	25 (9.62)	41	3.86 (1.91-7.81)	< 0.001
Inotropic requirement	8 (14.55)	3 (1.15)	11	13.07 (3.52-47.97)	< 0.001
PICU admission	21 (38.18)	27 (10.38)	48	5.33 (2.73-10.41)	< 0.001
PICU stay (days)*	5 (4-12)	5 (3-9)	46	1.04 (0.96-1.13)	1.16
Mechanical ventilation	10 (18.18)	12 (4.62)	22	4.59 (1.91-11.05)	< 0.001
Hospital stay (days)*‡	11(8-19)	7 (5-11)	224	1.03 (1.00-1.05)	0.007
Re-admission§	5 (9.09)	50 (19.23)	55	0.75 (0.28-2.02)	0.57
Infection-related mortality	16 (29.09)	12 (4.62)	28	8.48 (3.78-19.02)	< 0.001

BSI = bloodstream infections. OR = Odds ratio; CI = confidence interval; ICU = Intensive Care Unit.

* Median (RIQ). ‡ Hospital stay only due to FN. § Re-admission with identical main diagnosis febrile neutropenia (FN) within 30 days after discharge.

outcomes such as some degree of hemodynamic instability, inotropic requirement, need for antibiotic stepping, required ICU stays, and the use of invasive devices such as mechanical ventilation and CVC placement, as well as a longer hospital stays and death, compared to those who did not document bloodstream infection. Hsin-Pao found a statistically significant association between patients with BSI and change in antibiotic, hypotension, transfer to the ICU, length of hospitalization, and risk of mortality based on PRISM II.²⁶ In addition, most recently Hyo, showed that among the complications associated with *P. aeruginosa* bacteremia, the need for mechanical ventilation was important. Some studies indicate that hypotension is an independent variable for deaths in populations similar to the one studied.²⁷

Regarding mortality, in a multivariate analysis carried out by Paganini, bacteremia was identified as a mortality risk factor in patients with FN and malignant diseases.² For his part, Basu in 2005 identified that the diagnosis of bacteremia in patients with FN, increases the mortality by 10 times.²⁷ At the same time, the El-Mahallawy study shows a crude mortality of 10.40% in patients with documented bacteremia concomitant with FN in 2011, while in 2015, it decreased to 6%.^{15,21} Not far from the findings, our study shows the risk of mortality increases 8 times more in patients with bacteremia vs. those without. Different studies demonstrate that a high incidence of resistance in GNBs contribute

to a higher mortality in pediatric patients with FN (20-30%).^{1,4,23} However, it would be interesting to perform a multivariate analysis to better delineate the factors associated with mortality in patients with FN and BSI.

Our study has some potential limitations. As the study was retrospective, we were not able to assess all the variables, and were limited by the documentation by the treating physician. Additionally, we did not collect physiologic data, details of comorbidities, and were not able to determine the secondary BSIs to other infectious sources. Furthermore, viral and fungal infection could not be interpreted properly due to the lack of instruments needed for their detection. Our data report a single center experience, and therefore results are most likely related to local epidemiological conditions. However, our study provides an opportunity to investigate potential risk factors for BSI's in pediatric oncologic patients with FN.

CONCLUSION

In the present study, GNBs were the main cause of bacteremia in patients with FN, and had a greater association with antibiotic resistance, hemodynamic complications, prolonged hospital stays, and mortality. Microbiological identification and characterization of bacteremia in hematological oncology pediatric patients with FN is critical to have a knowledgeable use of available antibiotics

Table 4: Studies related to FN bacteraemia in pediatric patients with hematology-oncology disorders.

Article	Incidence	Bacteriemias, n	Microorganisms	n (%)
Greenberg ¹⁴ Israel (2005)	37.27% (41/110) patients	132	Gram-negative bacteria <i>Klebsiella spp.</i> CNS <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>E. coli</i>	86 (65.00) 20 (15.20) 15 (11.40) 14 (10.60) 13 (9.80) 12 (9.10) 11 (8.30)
El-mahallawy ¹⁵ Egypt (2011)		239	Gram-positive bacteria CNS <i>Streptococcus spp.</i> <i>S. aureus</i>	180 (75.00) 116 (48.50) 29 (12.10) 23 (9.60)
Cortez ¹⁶ Chile (2012)		95	Gram-positive bacteria CNS <i>S. group viridans</i> <i>S. aureus</i>	56 (59.00) 29 (30.20) 13 (5.00) 10 (4.00)
Solís ¹⁷ Chile (2012)	21.57% (181/839) episodes	181	Gram-positive bacteria CNS <i>E. coli</i> <i>S. group viridans</i> <i>S. aureus</i> <i>Pseudomonas spp.</i>	101 (56.04) 45 (25.00) 36 (20.00) 25 (14.00) 24 (13.00) 16 (9.00)
Miedema ¹⁸ Germany (2013)		248	Gram-positive bacteria CNS <i>Streptococcus spp.</i>	180 (73.00) 96 (39.00) 65 (26.00)
Reddy ¹⁹ India (2014)	4.13%(27/653)episodes	27	Gram-negative bacteria <i>Klebsiella spp.</i> <i>Acinetobacter spp.</i>	25 (92.00) 13 (48.00) 6 (22.00)
Al-Mulla ²⁰ Qatar (2014)	37.83% (70/185) patients	111	Gram-positive bacteria CNS <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>E. coli</i>	64 (57.00) 42 (38.00) 14 (13.00) 10 (9.00) 7 (6.00)
El-Mahallawy ²¹ Egypt (2015)		232	Gram-positive bacteria CNS <i>Streptococcus spp.</i> <i>S. aureus</i>	168 (72.00) 135 (58.20) 16 (6.90) 13 (5.60)
Tural Kara ²² Turkey (2019)		111	Gram-negative bacteria <i>E. coli</i> CNS <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i>	(60.50%) 19 (16.70) 19 (16.70) 15 (13.20) 12 (10.50) 9 (7.90)

FN = febrile neutropenia; CNS = coagulase-negative staphylococci.

and create protocols in line with institutional reality. This would be instrumental in reducing the risk of antimicrobial resistance, adverse effects of antibiotic therapy, decreasing mortality and reducing the cost of cancer care.

REFERENCES

1. Consenso de la Sociedad Argentina de Infectología. Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2013. Rev Argent Microbiol. 2014; 46 (1): 7-144.

2. Paganini H, Santolaya ME, Álvarez M, Araña M, Arteaga R, Bonilla A et al. Diagnosis and treatment of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. Consensus of the Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev Chil Infectol. 2011; 28 (1): 10-38.
3. Fisher B, Sung L. Chapter 68: The febrile neutropenic patient. In: Cherry J, Demmler-Harrison G, Kaplan S, Steinbach W, Hotez P, ed. by. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 8th, Houston, Texas, USA: Elsevier; 2018, 657-664.
4. Manterola A, Romero P, Martínez E, Villafranca E, Arias F, Domínguez MA et al. Neutropenia and fever in the patient with cancer. An Sist Sanit Navar. 2004; 27 (3): 33-43.
5. CDC. Bloodstream Infection Event (Central line-associated bloodstream infection and non-central line associated bloodstream infection (site internet). CDC.gov. Available in: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf
6. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2011; 52 (4): e56-93.
7. Baro M. Predicción del riesgo de infección grave en niños con neutropenia febril secundaria a quimioterapia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas Universidad Complutense de Madrid; 2017.
8. Santolaya ME, Farfán MJ, De La Maza V, Cociña M, Santelices F, Alvarez AM et al. Diagnosis of bacteremia in febrile neutropenic episodes in children with cancer: microbiologic and molecular approach. Pediatr Infect Dis J. 2011; 30 (11): 957-961.
9. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia en Salud Pública: Infecciones asociadas a dispositivos. Vigilancia y análisis del riesgo en salud pública. Colombia, 2017. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/PRO_Infecciones_asociadas_dispositivos.pdf
10. Alsaad T, Qaisuddin M, AlSaad D, Chandra P, AlAbd O, Nasser AA et al. Central line-associated bloodstream infection in pediatric oncology patients in Qatar: A prospective study. J Appl Hematol. 2017; 8 (2): 49-53.
11. Tsai HC, Huang LM, Chang LY, Lee PI, Chen JM, Shao PL et al. Central venous catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematologye-oncology patients and effectiveness of antimicrobial lock therapy. J Microbiol Immunol Infect. 2015; 48 (6): 639-646.
12. Lucero Y, Brücher R, Alvarez A, Becker A, Cofré J, Enríquez N et al. Invasive fungal infections in children with cancer and febrile neutropenia, in Chile. Rev Méd Chile. 2002; 130 (10): 1139-1146.
13. Santolaya ME, de Queiroz F, Alvarado T, Lopes A, Zurita J, Tiraboschi IN et al. Recommendations for the management of candidemia in children in Latin America. Rev Iberoam Micol. 2013; 30 (3): 171-178.
14. Greenberg D, Moser A, Yagupsky P, Peled N, Hofman Y, Kapelushnik J et al. Microbiological spectrum and susceptibility patterns of pathogens causing bacteraemia in paediatric febrile neutropenic oncology patients: comparison between two consecutive time periods with use of different antibiotic treatment protocols. Int J Antimicrob Agents. 2005; 25 (6): 469-473.
15. El-Mahallawy HA, El-Wakil M, Moneer MM, Shalaby L. Antibiotic resistance is associated with longer bacteraemic episodes and worse outcome in febrile neutropenic children with cancer. Pediatr Blood Cancer. 2011; 57 (2): 283-288.
16. Cortez D, Rodríguez N, Benadof D, Zamorano A, Tordecilla J. Bacteremia in cancer patients. Experience in a pediatric hospital. Rev Chil Infectol. 2012; 29 (2): 164-168.
17. Solís Y, Álvarez AM, Fuentes D, De la Barra D, Avilés CL, Becker A et al. Bloodstream infections in children with cancer and high risk fever and neutropenia episodes in six hospitals of Santiago, Chile between 2004 and 2009. Rev Chil Infect. 2012; 29 (2): 156-162.
18. Miedema KG, Winter RH, Ammann RA, Droz S, Spanjaard L, de Bont ES et al. Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients presenting with febrile neutropenia--species distribution and susceptibility patterns. Support Care Cancer. 2013; 21 (9): 2417-2426.
19. Reddy R, Pathania S, Kapil A, Bakhshi S. Review of spectrum and sensitivity of bacterial bloodstream isolates in children with malignancy: a retrospective analysis from a single center. Indian J Cancer. 2014; 51 (4): 425-427.
20. Al-Mulla N, Taj-Aldeen SJ, Elshafie S, Janahi M, Al-Nasser A, Chandra P. Bacterial bloodstream infections and antimicrobial susceptibility pattern in pediatric hematology/oncology patients after anticancer chemotherapy. Infect Drug Resist. 2014; 7: 298-299.
21. El-Mahallawy HA, Hassan SS, El-Wakil M, Moneer MM, Shalaby L. Increasing antimicrobial resistance monitored in surveillance analysis of blood stream infections in febrile neutropenic pediatric oncology Patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2015; 16 (14): 5691-5695.
22. Tural Kara T, Erat T, Yahsi A, Ozdemir H, Ileri T, Ince E et al. Bloodstream infections in pediatric hematology/oncology patients: Six years' experience of a single center in Turkey. Turk J Med Sci. 2019; 40: 1157-1164.
23. Haeusler GM, Mechtaud F, Daley AJ, Satarr M, Shann F, Connell TG et al. Antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia in pediatric oncology patients--risk factors and outcomes. Pediatr Infect Dis J. 2013; 32 (7): 723-726.
24. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Rovira M et al. Epidemiology and outcome of bacteraemia in neutropenic patients in a single institution from 1991-2012. Epidemiol Infect. 2015; 143 (4): 734-740.
25. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore D, Mikulska M, Viscoli C et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th european conference on infections in leukemia. Haematol. 2013; 98 (12): 1826-1835.
26. Cortes JA, Cuervo SI, Arroyo P, Quevedo R. Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. Revista Colombiana de Cancerología. 2003; 7 (4): 5-11.
27. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. J Clin Oncol. 2005; 23 (31): 7958-7966.

Funding/Support: No funding was secured for this study.

Conflict of interest disclosures: The authors have no conflicts of interest relevant to this article to disclose.

Correspondence:

Patrik Eliana Sarmiento Wilches, MD.

E-mail: pesw5@hotmail.com.

Annex 1: Bloodstream infection CDC's criteria (2018).

Criterion 1: patient of any age has a recognized a pathogen, identified from one or more blood specimens, obtained by a culture, or identified by non-culture based microbiologic testing. No additional elements such as sign or symptoms are needed to meet criteria.²

Criterion 2: patient of any age has at least one of the following signs or symptoms: fever ($> 38^{\circ}\text{C}$), chills, or hypotension and the same common commensal organisms is identified by a culture, from two or more blood specimens collected on separate occasions included: diphtheroids (*Corynebacterium spp.* not *C. diphtheriae*), *Bacillus spp.* (not *B. anthracis*), *Propionibacterium spp.*, coagulase-negative *Staphylococci* (including *S. epidermidis*), *S. viridans*, *Aerococcus spp.* *Micrococcus spp.* and *Rhodococcus spp.*²

Criterion 3: patient ≤ 1 year of age has at least one of the following signs or symptoms: fever ($> 38^{\circ}\text{C}$), hypothermia ($< 36^{\circ}\text{C}$), apnea, or bradycardia and the same common commensal organisms is identified by a culture, from two or more blood specimens collected on separate occasions.²

Annex 2: Interpretative reading of the antibiograms obtained in this study.

Microorganisms	Interpretative pattern	Interpretative reading
<i>Staphylococcus aureus</i>	M.S.S.A	Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i>
	M.R.S.A	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> ; clindamycin, trimethoprim/sulfamethoxazole and gentamicin sensitive
	community-phenotype	
	M.R.S.A	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> , clindamycin, trimethoprim/sulfamethoxazole and gentamicin: vancomycin sensitive
	hospital-associated	
	V.I.S.A	<i>S. aureus</i> with intermediate susceptibility to vancomycin. Confirmatory test are required
<i>Enterococcus</i>	V.R.S.A	Vancomycin-resistant <i>S. aureus</i> . Confirmatory test are required
	A.S.E.	Ampicillin-sensitive <i>Enterococcus</i>
	A.R.E	Ampicillin-resistant and vancomycin-sensitive <i>Enterococcus</i>
<i>Streptococcus</i>	V.R.E.	Vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i>
	P.S.S.	Penicillin-sensitive <i>Streptococcus</i>
	P.I.S	<i>Streptococcus</i> with intermediate susceptibility to penicillin; ceftriaxone and vancomycin sensitive
	P.R.S	Penicillin-resistant <i>Streptococcus</i> ; ceftriaxone and vancomycin sensitive
<i>Enterobacteriaceae</i>	C.R.S	Ceftriaxone-resistant <i>Streptococcus</i> , vancomycin-sensitive
	Pansensitive EB	Pansensitive enterobacteria (<i>K. pneumoniae</i> can be naturally resistant to ampicillin)
	Penicillinase-producing	Penicillinase-producing enterobacteria:
	EB	Low level penicillinase: resistant to ampicillin, piperacillin, ampicillin-sulbactam, first and second generation cephalosporins
	AmpC EB	High level penicillinase: resistant to ampicillin, piperacillin, ampicillin-sulbactam, piperacilli-tazobactam, first and second generation cephalosporins
	ESBL producing EB	AmpC positive <i>Enterobacteriaceae</i> (resistant to first, second and third generation cephalosporins and cefotaxim-resistant)
Nonfermenting Gram-negative <i>Bacilli</i>	CP-EB	Extended-spectrum beta-lactamase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> (resistant to first, second, third and fourth generation cephalosporins, resistant to aztreonam, can be cefotaxim-resistant or cefotaxim-sensitive)
	MDR-EB	Carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> (resistant to carbapenems: three or more carbapenems, including ertapenem, can be ESBL producing EB). Confirmatory test are required
	Pansensitive NFGNB	Multidrug resistance <i>Enterobacteriaceae</i> expressing combined mechanisms of resistance (efflux bomb, porins, etc.) antibiogram interpretative reading by infectologist is required
	AmpC NFGNB	Pansensitive nonfermenting Gram-negative <i>Bacilli</i> (intrinsic resistance to first, second and third generation cephalosporins can exist)
	CP-NFGNB	Non-fermenting microorganisms, resistant to first, second and third generation cephalosporins, resistant to cefotaxim, fourth generation cephalosporins-sensitive (cefepime-sensitive)
	MDR-NFGNB	Carbapenemase-producing nonfermenting Gram-negative <i>Bacilli</i> : resistant to three or more carbapenems. Confirmatory test are required
		Multidrug resistance nonfermenting Gram-negative <i>Bacilli</i> expressing combined mechanisms of resistance (efflux bomb, porins, etc.) antibiogram interpretative reading by infectologist is required.

Miocarditis por COVID-19

Myocarditis due to COVID-19

Omar Fierro Fierro,* Isaac Dario Loera Almuina[†]

* Departamento de Cardiología, Hospital Star Médica Chihuahua. México.

[†] Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua. México.

RESUMEN

La miocarditis es la inflamación de la capa muscular de la pared cardíaca y tiene una etiología múltiple; la más actual y de mayor relevancia médica gracias al gran número de casos que se están presentando, son las causadas por el virus del SARS-CoV-2 descubierto en 2019 en Wuhan, China y causante de la COVID-19. El número de casos de miocarditis asociada a la COVID-19 va en considerable aumento, se presenta clínicamente con disnea, fatiga, arritmias, datos de insuficiencia cardíaca, entre otros. Se sugieren estudios como ECG, ecografía y RMN para establecer una sospecha diagnóstica y complementar con biopsia de miocardio para hacer el diagnóstico definitivo. El tratamiento específico del paciente va desde diuréticos, IECA, BRA-II y corticoesteroides, hasta terapia ECMO y trasplante cardíaco en caso de miocarditis inestable.

Palabras clave: Miocarditis, COVID-19, SARS-CoV-2, cardiopatía inflamatoria, post-COVID, insuficiencia cardíaca.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de la COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, ha infectado a millones de personas y provocado cientos de miles de muertes en todo el mundo desde su descubrimiento en diciembre de 2019 en Wuhan, China. Se han podido asociar más de 50 síntomas post-COVID en personas sintomáticas leves hasta graves, que van desde cefaleas recurrentes y vértigo, hasta caída del cabello e incluso miocarditis y pericarditis. La miocarditis es una inflamación de la capa muscular del corazón, cuya etiología es muy variada; sin embargo, desde que inició la pandemia, se han registrado múltiples

ABSTRACT

Myocarditis is the inflammation of the muscular layer of the heart wall and has a multiple etiology, among which, the most current and most medically relevant, thanks to the large number of cases that are occurring, are those caused by the SARS virus. CoV-2 discovered in 2019 in Wuhan, China and causing COVID-19. The number of cases of myocarditis associated with COVID-19 is increasing considerably, it presents clinically with dyspnea, fatigue, arrhythmias, heart failure data, among others. Studies such as ECG, ultrasound and MRI are suggested to establish a diagnostic suspicion and complement with myocardial biopsy to make the definitive diagnosis. Patient-specific treatment ranges from diuretics, ACE inhibitors, ARB-II, and corticosteroids, to ECMO therapy and heart transplantation in the case of unstable myocarditis.

Keywords: Myocarditis, COVID-19, SARS-CoV-2, inflammatory heart disease, post-COVID, heart failure.

casos asociados con la infección por SARS-CoV-2, los suficientes para considerarla una causa relevante en la salud pública nacional.

ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

Gran parte de la función que cumple el corazón es gracias a su gran pared, la cual está formada por tres capas. La primera capa y la más externa es el epicardio, una capa (visceral) de células mesoteliales que recubre el corazón y se refleja a nivel de los grandes vasos para formar el pericardio (la capa parietal). La segunda capa es el miocardio, la capa principal del corazón, ya que le confiere su capacidad contráctil,

Citar como: Fierro FO, Loera AID. Miocarditis por COVID-19. Rev Latin Infect Pediatr. 2022; 35 (1): 22-25. <https://dx.doi.org/10.35366/104661>

Recibido: 21-02-2022. Aceptado: 11-03-2022.



está compuesta de músculo cardiaco, el cual tiene una funcionalidad autónoma gracias al sistema de conducción del mismo corazón y a los sincitios que forman las células miocárdicas. La tercera capa y la más interna es el endocardio; es una capa endotelial con tejido conjuntivo, músculo liso y una capa más de tejido conjuntivo por donde pasan las células del sistema de conducción cardiaco.^{1,2}

ETIOLOGÍA

La miocarditis es una enfermedad multicausal, cuyas etiologías posibles se clasifican en dos grupos principales: infecciosas y no infecciosas, estos grupos se subdividen a su vez en cuatro subgrupos más (*Tabla 1*).³ Actualmente, se ha observado que las infecciones por el SARS-CoV-2, causante de la COVID-19, tienen una gran asociación con el desarrollo de miocarditis en pacientes complicados con síntomas graves de esta enfermedad.⁴

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo por el cual el SARS-CoV-2 causa inflamación de las células miocárdicas es aún desconocido. Sin embargo, gracias a estudios hechos en pacientes infectados por el virus del SARS-CoV-1 en China,⁵ se han propuesto dos mecanismos de daño al miocardio, uno directo por la replicación del virus

dentro del miocito y otro indirecto por la respuesta autoinmune.⁶ La fisiopatología de la miocarditis se puede dividir en tres fases, las cuales pueden estar o no presentes para el desarrollo de la enfermedad.⁷ Se cree que el virus puede entrar al citoplasma gracias al receptor de la ECA-2, donde se replica y causa lisis celular; esto libera el contenido intracelular miocárdico, activando una respuesta inmune innata proinflamatoria, dando inicio a la fase aguda. La respuesta inmune adaptativa celular y humoral inician cuando las células presentadoras de antígeno toman el contenido intracelular liberado y activan a las células T y B que responden a una reacción cruzada gracias a algunos antígenos intracitoplasmáticos similares a las proteínas del SARS-CoV, esta reacción da inicio a la fase subaguda, donde hay aún más inflamación y lisis celular. Finalmente, la cascada de citocinas de las células T y B activan a los macrófagos que son de los principales participantes en la fase crónica de la miocarditis, la cual lleva a una segura insuficiencia cardíaca por fallo del músculo cardiaco.⁷⁻⁹

EPIDEMIOLOGÍA

Según la base de datos de la Universidad Johns Hopkins (CSSE) sobre la COVID-19 hasta el 22 de junio del 2021 reporta un total de 179 millones de casos y 3.88 millones de muertes a nivel mundial y

Tabla 1: Principales etiologías de la miocarditis.³

Infecciosas	No infecciosas	Infecciosas	No infecciosas
Virales	Autoinmunes	Parásitos	Hipersensibilidades
Adenovirus	Vacuna antigripal	Esquistosomiasis	Penicilina
Citomegalovirus	Lupus	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Antidepresivos tricíclicos
Herpesvirus	Sarcoidosis	<i>Toxoplasma gondii</i>	Clozapina
Virus de la gripe	Sjogren	Larva <i>migrans</i>	Antirreumáticos
VIH	Churg-Strauss	<i>Trichinella</i>	Sulfamidas
Hepatitis C	Granulomatosis de Wegener	<i>Echinococcus</i>	Cefalosporinas
Varicela zóster	Arteritis de Takayasu	Hongos	Agentes físicos
SARS-CoV-2	Miocarditis de células gigantes	<i>Aspergillus</i>	Irradiación
		<i>Candida</i>	Hipotermia
		<i>Cryptococcus</i>	Golpe de calor
Bacterias		Toxinas	
<i>Mycobacterium</i>	<i>Legionella</i>	Antraciclinas	Alcohol
<i>Chlamydia</i>	<i>Salmonella</i>	Catecolaminas	Quimioterapia
<i>Streptococcus</i>	<i>Rickettsia</i>	Citocinas	Arsénico
<i>Micoplasma</i>	<i>Borrelia</i>	Cocaína	Litio

un total de 2.48 millones de casos y 232,000 muertes hasta el momento en México.¹⁰

Se considera que la miocarditis es la causa más común de insuficiencia cardiaca en niños y adolescentes,¹¹ sin embargo, no se tienen estadísticas precisas sobre la incidencia de esta enfermedad en la población, ya que la miocarditis asintomática es bastante común y ésta sólo se diagnostica en estudios *post mortem*; mientras que la miocarditis sintomática es raro que se presente y aún más raro hacer un diagnóstico.⁶

La Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) estima que 7-17% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 sufren de lesiones miocárdicas y el virus es capaz de empeorar enfermedades cardiovasculares preexistentes.⁴ Kariyanna y su equipo recolectaron nueve reportes de casos individuales de miocarditis asociada a COVID-19,¹² junto a dos estudios retrospectivos donde Deng reportó 14 casos¹³ y Ruan un total de 150 casos.¹⁴ Sawalha reportó 14 casos confirmados de miocarditis secundaria a COVID-19¹⁵ e incluso Bautista reporta un caso de miocarditis asociada a la vacuna BNT162b2 contra la COVID-19 en un hombre de 39 años tras administrar la segunda dosis. En todos los casos encontrados en la literatura, la edad promedio de presentación fue entre los 50-60 años, con excepción del caso más joven de 21 años, sin una predilección considerable a algún sexo (el femenino es el más común en algunos estudios).¹²⁻¹⁷

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de pacientes con miocarditis es muy variada, la inflamación lleva al desarrollo de un falso síndrome coronario agudo, el cual se manifiesta con una angina de pecho aguda de inicio 1-4 semanas después de presentada la infección por SARS-CoV-2; cambios electrocardiográficos como elevación o depresión del segmento ST e inversión de la onda T; disfunción ventricular y aumento de las troponinas cardíacas. La miocarditis crónica lleva a una insuficiencia cardíaca de reciente aparición o empeoramiento de una insuficiencia cardíaca previa, cuyo diagnóstico se hace al presentar durante 2-12 semanas síntomas como disnea, fatiga, molestias en el pecho, arritmias atípicas, síncope y edema periférico, deterioros de la función sistólica y presencia de datos electrocardiográficos de insuficiencia cardíaca después de la infección por SARS-CoV-2.¹⁸

Según la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés) la sospecha diagnóstica de

Tabla 2: Criterios clínicos y criterios diagnósticos para el diagnóstico de miocarditis.¹⁸

Criterios clínicos
Dolor de pecho agudo, pericárdico o isquémico
Nueva aparición (de días hasta 3 meses) o exacerbación de disnea en reposo o ejercicio y/o fatiga, con o sin signos de insuficiencia cardíaca izquierda y/o derecha
Desarrollo subagudo o crónico (mayor de 3 meses) de disnea en reposo o ejercicio y/o fatiga, con o sin signos de insuficiencia cardíaca izquierda y/o derecha
Palpitaciones/arritmias inexplicables/síncope/muerte súbita cardíaca
Choque cardiógenico inexplicable
Criterios diagnósticos
ECG/Holter/prueba de esfuerzo anormal
Troponinas cardíacas elevadas
Anomalías cardíacas por imagen (ecocardiograma, angiografía, resonancia magnética cardíaca)
Caracterización de edema por resonancia magnética cardíaca
ECG = electrocardiograma.

miocarditis se hace con la presentación de ≥ 1 criterio clínico y ≥ 1 criterio diagnóstico o en caso de paciente asintomático ≥ 2 criterios diagnósticos descritos en la *Tabla 2*, cuyo diagnóstico se confirma únicamente por biopsia.^{6,18}

TRATAMIENTO

El manejo clínico de la miocarditis estable, según la ESC y la JCS (Sociedad Japonesa de Circulación), se basa principalmente en la administración de corticoesteroides, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores del receptor de angiotensina-II (BRA-II) y β -bloqueadores.^{18,19} No obstante, en los pacientes hemodinámicamente inestables la terapia con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y el trasplante cardíaco son los únicos tratamientos recomendados.¹⁸⁻²⁰

CONCLUSIÓN

La miocarditis es una enfermedad con una etiología muy variada y diversa; sin embargo, su frecuencia e importancia para la salud pública es actualmente mucho más grande gracias a los casos asociados a las infecciones por el SARS-CoV-2. El constante

aumento de casos en todo el mundo es una oportunidad para aprender más sobre los mecanismos fisiopatológicos del SARS-CoV-2 y la miocarditis, y deben ser suficiente prueba para la necesidad de evaluar si las medidas sugeridas por las guías internacionales como la ESC y la JCS para diagnóstico y tratamiento de la miocarditis son lo suficientemente adecuadas para los casos causados como consecuencia de la COVID-19.

REFERENCIAS

1. Ross MH, Pawlina W. Histología. Texto y Atlas: correlación con biología celular y molecular. 7a ed. Barcelona, España: Wolters Kluwer; 2016. pp. 753-784.
2. Kierszenbaum A, Tres L. Histología y biología celular: Introducción a la anatomía patológica. 4a ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 750.
3. Dominguez F, Kühl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschope C. Actualización sobre miocarditis y miocardiopatía inflamatoria: el resurgir de la biopsia endomiocárdica. Rev Española Cardiol. 2016; 69 (2): 178-187.
4. Diaz D. Miocarditis asociada a COVID-19 [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/consejos-cientificos/miocarditis-asociada-a-covid-19/>
5. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. Eur J Clin Invest [Internet]. 2009; 39 (7): 618-625. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453650>
6. Rizo GO. Miocarditis. Insuf Card. 2014; 9 (3): 134-142.
7. Cooper LT Jr. Myocarditis. N Engl J Med [Internet]. 2009; 360 (15): 1526-1538. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357408>
8. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. N Engl J Med [Internet]. 2000; 343 (19): 1388-1398. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11070105>
9. Blyszzuk P. Myocarditis in humans and in experimental animal models. Front Cardiovasc Med [Internet]. 2019; 6: 64. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31157241>
10. University JH. COVID-19 data repository by the center for systems science and engineering (CSSE) [Internet]. 2021. Available in: <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>
11. Leonard EG. Viral myocarditis. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23 (7): 665-666.
12. Kariyanna PT, Sutarjono B, Grewal E, Singh KP, Aurora L, Smith L, et al. A systematic review of COVID-19 and myocarditis. Am J Med case reports [Internet]. 2020; 8 (9): 299-305. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32747875>
13. Deng Q, Hu B, Zhang Y, Wang H, Zhou X, Hu W, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. Int J Cardiol [Internet]. 2020; 311: 116-121. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32291207>
14. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med [Internet]. 2020; 46 (5): 846-848. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32125452>
15. Sawalha K, Abozenah M, Kadado AJ, Battisha A, Al-Akchar M, Salerno C, et al. Systematic review of COVID-19 related myocarditis: insights on management and outcome. Cardiovasc Revasc Med [Internet]. 2021; 23: 107-113. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32847728>
16. Bautista García J, Peña Ortega P, Bonilla Fernández JA, Cárdenes León A, Ramírez Burgos L, Caballero Dorta E. Acute myocarditis after administration of the BNT162b2 vaccine against COVID-19. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2021; 74 (9): 812-814. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33776190>
17. Irabien-Ortiz A, Carreras-Mora J, Sionis A, Pamies J, Montiel J, Tauron M. Fulminant myocarditis due to COVID-19. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020; 73 (6): 503-504.
18. Caforio ALP, Pankweit S, Arbustini E, Bassi C, Gimeno-Blanes J, Felix SB et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013; 34 (33): 2636-2648.
19. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): digest version. Circ J [Internet]. 2011; 75 (3): 734-743. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304213>
20. Hsu KH, Chi NH, Yu HY, Wang CH, Huang SC, Wang SS et al. Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience. Eur J Cardiothorac Surg [Internet]. 2011; 40 (3): 682-688. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334919>

Financiamiento: Ninguno.

Conflictos de intereses: Ninguno.

Correspondencia:

Isaac Dario Loera Almuina

E-mail: a318998@uach.mx

CASO CLÍNICO

doi: 10.35366/104662

Síndrome encefalopático posterior reversible asociado a neuroinfección por *Mycoplasma pneumoniae* en un paciente con leucemia linfoblástica aguda

Reversible posterior encephalopathic syndrome
associated with *Mycoplasma pneumoniae* neuroinfection
in a patient with acute lymphoblastic leukemia

Héctor Rodrigo Cardoso Enciso,* Perla Xóchitl Velázquez Durán,†
Sabino Suárez Hortiales,‡ Claudia Paola Fernández Luna,¶

* Pediatría Médica.

† Infectología Pediátrica.

‡ Neurología Pediátrica.

¶ Cardiología Pediátrica.

Centro Médico Naval. Ciudad de México.

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente masculino de 14 años de edad con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en protocolo St. Jude total XV, quien inicia su padecimiento con crisis convulsivas tónico clónico generalizadas, pérdida del estado de alerta, hipertensión arterial sistémica, IgM positiva para *M. pneumoniae* y resonancia magnética simple y contrastada de cráneo con hiperintensidad difusa en secuencia T2 y FLAIR (*Fluid Attenuation Inversion Recovery*, por sus siglas en inglés) en hemisferio cerebeloso superior e inferior bilateral de predominio central, a la administración de contraste con realce de trayecto del nervio óptico en su porción intracranal y de predominio derecho. En la literatura se describe la presencia de encefalitis, cerebelitis o síndrome encefalopático posterior reversible (PRES), asociado a infección por *M. pneumoniae*, en este caso se detecta este microorganismo con signos clínicos y radiológicos de PRES, particularmente en un paciente con patología oncológica, donde no se conoce con certeza la incidencia o prevalencia de esta enfermedad.

Palabras clave: *Mycoplasma pneumoniae*, encefalitis, síndrome encefalopático posterior reversible.

ABSTRACT

We present the case of a 14-year-old male patient diagnosed with acute lymphoblastic leukemia on St. Jude total XV protocol, who began his illness with generalized tonic-clonic seizures, loss of alertness, systemic arterial hypertension, positive IgM for *M. pneumoniae*, and simple and contrasted cranial MRI with diffuse hyperintensity in T2 sequence and Fluid Attenuation Inversion Recovery (FLAIR) in bilateral superior and inferior cerebellar hemisphere of central predominance, to the administration of contrast with enhancement of the optic nerve path in its intracranial portion and right predominance. The literature describes the presence of encephalitis, cerebellitis or reversible posterior encephalopathic syndrome (RPES), associated with infection by *M. pneumoniae*, in this case this microorganism is detected with clinical and radiological signs of RPES, particularly in a patient with oncologic pathology, where the incidence or prevalence of this disease is not known with certainty.

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*, encephalitis, reversible posterior encephalopathic syndrome.

Citar como: Cardoso EHR, Velázquez DPX, Suárez HS, Fernández LCP. Síndrome encefalopático posterior reversible asociado a neuroinfección por *Mycoplasma pneumoniae* en un paciente con leucemia linfoblástica aguda. Rev Latin Infect Pediatr. 2022; 35 (1): 26-29. <https://dx.doi.org/10.35366/104662>

Recibido: 16-12-2020. Aceptado: 08-02-2021.



INTRODUCCIÓN

M. pneumoniae es una bacteria pleomórfica que carece de pared celular, lo que consecuentemente lleva a la falta de detección por tinción Gram, aproximadamente 10% de los infectados desarrollan neumonía, la cual es frecuente en edad escolar hasta en 20% de los casos, es poco común en preescolares; el periodo de incubación puede ir de una a cuatro semanas.¹ A pesar de que las manifestaciones a nivel del sistema respiratorio son las más frecuentes, la infección en sistema nervioso central es una de las manifestaciones extrapulmonares más comunes y ocurre con mayor frecuencia en niños que en adultos. La aparición de una encefalitis temprana con prueba de proteína C reactiva (PCR) positiva para *M. pneumoniae*, se relaciona con la interacción directa del microorganismo en el sistema nervioso central, observándose casos fatales mediante inmunohistoquímica del tejido cerebral, principalmente de encefalomielitis diseminada aguda y leucoencefalitis aguda hemorrágica.^{2,3} *M. pneumoniae* se ha reportado hasta en 7% de los casos de encefalitis con agente etiológico identificable, con edad promedio de 5.5 años, donde los datos clínicos más importantes son fiebre, signos focales, pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo, proteinorraquia y anomalía en el electroencefalograma.⁴ Otra de las manifestaciones a nivel del sistema nervioso central es el síndrome de Guillain Barré, el cual se presenta producto de una reacción cruzada de anticuerpos que afectan directamente el galactocerebrósido, un glucolípido constituyente de la mielina, manifestándose hasta siete días después la infección por *M. pneumoniae*, donde se observa que el daño en el huésped, además de ser causado por un mecanismo patogénico directo del microorganismo, también puede ocurrir por reacción cruzada de anticuerpos.⁵⁻⁷ Este último mecanismo puede ser la razón fisiopatológica en la presentación de encefalitis con ausencia de IgM para *M. pneumoniae* en líquido cefalorraquídeo, detectándose anticuerpos específicos para este agente en faringe, así como hallazgos radiológicos compatibles con neumonía, otro mecanismo es el relacionado con fenómenos vasculíticos locales y trombóticos.⁶ Los signos clínicos en una infección confirmada por *M. pneumoniae* son muy variables, se ha reportado incluso como una cefalea intratable y cambios de neuroimagen sugestivos de síndrome encefalopático reversible posterior o síndrome de

PRES, por sus siglas en inglés, los cuales consisten en edema subcortical en la sustancia blanca, el cual puede ser inversamente proporcional al nivel de tensión arterial sistémica; dentro del espectro clínico se encuentran crisis convulsivas, vómito, convulsiones, hipertensión arterial sistémica y alteración del estado mental.⁸ En estos casos, un alto índice de sospecha es importante para su detección y tratamiento oportuno, incluso en niños sin patologías previas.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 14 años de edad, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células B de alto riesgo por edad, hiperleucocitosis, translocación 1;19 (e2a-pbx1) en tratamiento con protocolo St. Jude total XV, pseudoquiste pancreático secundario a L-asparaginasa y diabetes esteroidea. Es referido de un Hospital de Segundo Nivel por un cuadro de cefalea insidiosa, de intensidad variable, de 7 horas de evolución que no mejora con analgésicos, crisis convulsivas tónico clónico generalizadas, pérdida del estado de alerta e hipertensión arterial sistémica, se realiza tomografía de cráneo sin evidencia de lesión hemorrágica, como único antecedente de importancia cursó una semana antes con faringitis autolimitada; una vez estabilizado, se traslada de manera programada a este Centro Médico Naval. Durante la evaluación inicial del paciente en este centro, se observó somnoliento, piel pálida, sin signos meníngeos o de focalización y a nivel pulmonar sin datos de patología, por lo que se inicia protocolo de estudio. Ante la sospecha de una probable infección o infiltración a nivel de sistema nervioso central como diagnóstico diferencial, fue tratado de forma empírica con dexametasona a dosis 10 mg/kg/día, aciclovir a 1,500 mg/m²/día, ceftriaxona 100 mg/kg/día y vancomicina 60 mg/kg/día.

Dentro de los estudios de laboratorio en su abordaje diagnóstico se encontraron leucocitos de $7.9 \times 10^9/L$, neutrófilos absolutos $7.1 \times 10^9/L$, linfocitos absolutos $0.4 \times 10^9/L$, monocitos absolutos $0.5 \times 10^9/L$, glucosa 97 mg/dL, creatinina 0.3 mg/dL, sodio sérico 130 mmol/L, potasio 3.7 mmol/L, cloro 88 mmol/L, proteína C reactiva 4.6 mg/dL, procalcitonina 3.2 ng/dL, enzimas hepáticas normales, urocultivo y hemocultivos sin desarrollo. Reporte del líquido cefalorraquídeo: microproteínas 38 mg/dL, lactato deshidrogenasa 12 UI/L, cloro 116 mmol/L, aspecto agua de roca, sin celularidad, panel de encefalitis

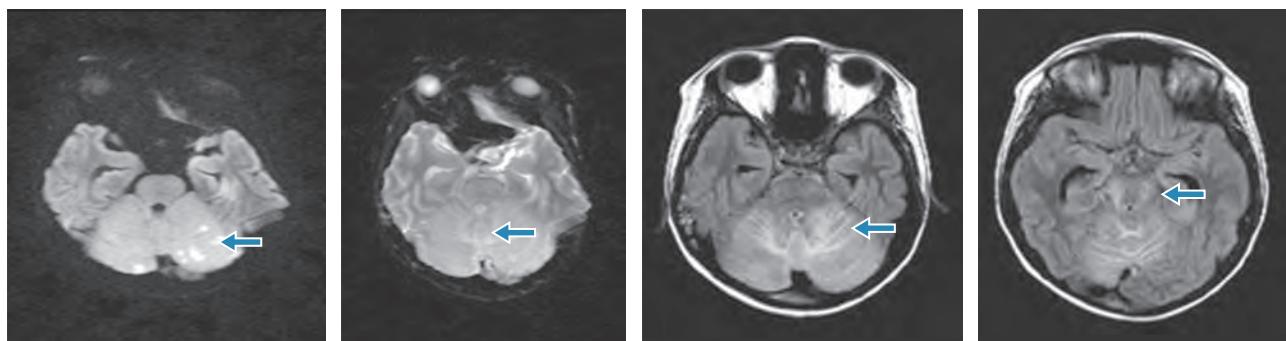


Figura 1: Resonancia magnética de cráneo, corte axial, contrastada, donde se observan hiperintensidades a nivel de cerebelo y mesencéfalo de forma difusa.

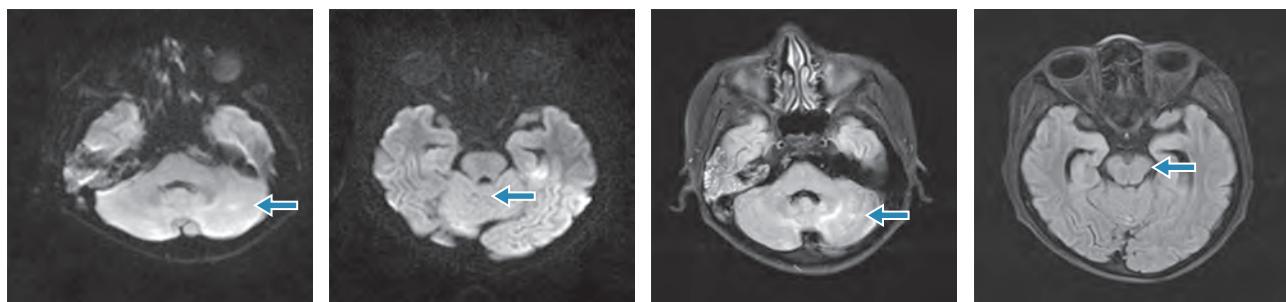


Figura 2: Resonancia magnética axial de cráneo contrastada, donde se observa disminución importante de las hiperintensidades a nivel de cerebelo y mesencéfalo de forma difusa.

FilmArray® PCR múltiple negativo, anticuerpos contra *M. pneumoniae* IgG negativo e IgM positivo, tinta china, tinción Gram, tinción bacterias ácido-alcohol resistentes (BAAR) y cultivos negativos, estudio histopatológico sin infiltración neoplásica. Resonancia magnética (RMN) simple y contrastada de cráneo, con hiperintensidad difusa en secuencia T2 y FLAIR en hemisferio cerebeloso superior e inferior, bilateral, de predominio central y fóveas, con extensión a pedúculos cerebelosos posteriores y mesencefálicos; a la administración de contraste se encontró realce de trayecto del nervio óptico en su porción intracranial, de predominio derecho. Con lo anterior se integran datos de síndrome de PRES asociado a infección por *M. pneumoniae*, motivo por el cual se indica tratamiento dirigido con levofloxacino a 10 mg/kg/día. Durante la evolución clínica, el paciente no presentó nuevos eventos convulsivos, las cifras tensionales permanecieron normales, no presentó datos de focalización y no se agregaron otros síntomas. A los 13 días, se realiza una nueva RMN de control, donde se observa

disminución de la intensidad a nivel de fosa posterior, en relación a estudio previo, sin evidencia de reforzamientos anormales intra- ni extraaxiales que sugieran implantes y neuroaje sin reforzamientos anormales; angioresonancia normal.

DISCUSIÓN

En el síndrome de PRES, la hipertensión arterial se explica de manera hipotética por una perfusión cerebral deficiente, que conlleva a una lesión endotelial mediada por toxinas sistémicas; los factores de riesgo para este síndrome son insuficiencia renal, síndrome nefrótico, nefritis aguda, síndrome hemolítico urémico, dosis altas de esteroides, enfermedades oncológicas y uso de inmunosupresores.⁸ Sin embargo, en algunos casos, la afección a nivel del sistema nervioso central, puede simular un efecto de masa, simulando neoplasias a este nivel.⁹ Otros datos que pueden apoyar el diagnóstico son la hipomagnesemia y la afección tradicional en neuroimagen de los lóbulos parietooccipitales, aunque ocasionalmente

se observan otras áreas.¹⁰ Es importante recordar que a pesar de que las crisis convulsivas son de los datos clínicos más frecuentes, éstas pueden variar en intensidad y características, pudiendo observarse crisis epilépticas no convulsivas con focalización secundaria o de gran mal. La resolución de los hallazgos por RNM es espontánea, en ocho días aproximadamente, por lo que el tratamiento específico es muy importante para delimitar estas lesiones.^{7,11} El diagnóstico serológico de afección de sistema nervioso central por *M. pneumoniae* es controversial; habitualmente, los anticuerpos IgM aparecen durante la primera semana de la infección y preceden por dos semanas a los anticuerpos IgG; la detección de IgM positiva en suero en correlación con la clínica compatible sería suficiente para definir la primoinfección por *M. pneumoniae*, otros autores consideran que para definir la infección del sistema nervioso central se requiere, además de la clínica, detección de IgM positiva en suero y el aumento significativo de títulos de IgG analizados en muestras pareadas, o bien, por detección de PCR positiva en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en forma aislada, aunque es infrecuente su hallazgo; por lo que es importante considerar que esta entidad es un reto diagnóstico.¹² En el contexto de este paciente, debido a sus manifestaciones clínicas, se abordó de manera inicial para descartar los diagnósticos más frecuentes. Sin embargo, al tener una enfermedad oncológica subyacente, es importante considerar otras posibilidades diagnósticas de forma integral, con lo que se incrementa el pronóstico a corto plazo en este tipo de pacientes (*Figuras 1 y 2*).

REFERENCIAS

1. Arkilo D, Pierce B, Ritter F et al. Diverse seizure presentation of acute *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis resolving with immunotherapy. J Child Neurol. 2014; 29 (4): 564-5606.
2. Christie L, Honarmand S, Talkington D et al. Pediatric encephalitis: What is the role of *Mycoplasma pneumoniae*? Pediatrics. 2007; 120 (2): 305-313.
3. San Martin I, Urabayen R, Diez V et al. Síndrome de encefalopatía posterior reversible: 5 casos relacionados con quimioterapia. An Pediatr. 2014; 80 (2): 117-121.
4. De Groot R, Meyer P, Unger W et al. Things that could be *Mycoplasma pneumoniae*. J Infect. 2017; 74 Suppl 1: S95-S100.
5. Krafft K, Christy C. *Mycoplasma pneumoniae* in children and adolescents. Pediatr Rev. 2020; 41 (1): 12-19.
6. Milstein N, Paret G, Reif S et al. Acute childhood encephalitis at 2 tertiary care children's hospitals in Israel etiology and clinical characteristics. Pediatr Emerg Care. 2016; 32 (2): 82-86.
7. Smolders J, Jacobs B, Tio-Guillen A et al. *Mycoplasma pneumoniae* and antibodies against galactocerebroside in a 9-year-old boy with encephalitis. Neuropediatrics. 2019; 50 (1): 54-56.
8. Ramgopal A, Thavamani A, Ghori A. Association between posterior reversible encephalopathy syndrome and *Mycoplasma pneumoniae*. J Pediatr Neurosci. 2018; 13 (1): 109-111.
9. Meyer P, Moeller A, Relly C et al. Swiss national prospective surveillance of paediatric *Mycoplasma pneumoniae* associated encephalitis. Swiss Med Wkly. 2016; 146: w14222.
10. Simpkins A, Strickland S, Oliver J et al. Complete resolution of advanced *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis mimicking brain mass lesions: report of two pediatric cases and review of literature. Neuropathology. 2012; 91-99.
11. Waites KB, Xiao L, Liu Y et al. *Mycoplasma pneumoniae* from the respiratory tract and beyond. Clin Microbiol Rev. 2017; 30 (3): 747-809.
12. Arighi P, Dereibus MI, Agrimbau Vázquez J et al. *Mycoplasma pneumoniae*: manifestaciones neurológicas y controversias diagnósticas: a propósito de un caso. Arch Argent Pediatr. 2018; 116 (4): e590-e593.

Correspondencia:

Dr. Sabino Suárez Hortiales

E-mail: dr.sabinosuarez@gmail.com

Sarcoidosis infantil de inicio tardío con afección multiorgánica. Informe de dos casos y revisión de la literatura

Late-onset childhood sarcoidosis with multiorgan involvement.
Report of two cases and review of the literature

Raymundo Rodríguez Herrera,* Luis Carbajal Rodríguez,‡ César Mauricio Rojas Maruri,§
Armando de Uña Flores,¶ Gabriel Gutiérrez Morales,|| Elisa Barrios Santos**

* Médico Internista Pediatra. Departamento de Medicina Interna.

‡ Departamento de Medicina Interna.

§ Departamento de Patología.

¶ Médico Radiólogo. Departamento de Radiología.

|| Servicio de Neumología Pediátrica.

** Residente de Endocrinología Pediátrica.

Instituto Nacional de Pediatría. México.

RESUMEN

Introducción: La sarcoidosis es una enfermedad sistémica de etiología desconocida. Ocurre en raras ocasiones en la infancia. Se caracteriza por fiebre, afección multiorgánica, sobre todo pulmonar, cutánea, neurológica, ocular, renal y articular, adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia. **Caso clínico:** Se informan dos casos de sarcoidosis infantil de inicio tardío cuyo diagnóstico fue confirmado con estudio histopatológico de riñón en el caso 1 y de piel en el caso 2. Ambos pacientes tuvieron manifestaciones sistémicas con predominio de las alteraciones pulmonares, uveítis, hipercalcemia e hipercalciuria. Recibieron tratamiento inicial con esteroide y micofenolato de mofetilo sin respuesta adecuada. Posteriormente reciben esteroides y metotrexato con excelente respuesta clínica. **Conclusiones:** Es importante considerar el diagnóstico de sarcoidosis en los pacientes con daño pulmonar difuso, uveítis, parálisis facial, eritema nodoso, hipercalcemia y niveles séricos elevados de la enzima convertidora de angiotensina. La complejidad de esta enfermedad y la amplia gama de síntomas con que puede presentarse, hacen imprescindible el abordaje interdisciplinario del paciente para valorar el compromiso orgánico múltiple y el inicio oportuno de la terapia con esteroides y metotrexato con el fin de evitar progresión de la enfermedad.

ABSTRACT

Introduction: Sarcoidosis is a systemic disease of unknown etiology. It occurs rarely in childhood. It is characterized by fever, multiorgan involvement, especially pulmonary, cutaneous, neurological, ocular, renal, articular, lymphadenopathy, hepatomegaly and splenomegaly. **Clinical case:** We report two cases of late-onset infantile sarcoidosis, whose diagnosis was confirmed by histopathological study of the kidney in case 1 and of the skin in case 2. Both patients had systemic manifestations with predominance of pulmonary alterations, uveitis and hypercalcemia, hypercalciuria. They received initial treatment with steroid and mycophenolate mofetil without adequate response. **Conclusions:** It is important to consider the diagnosis of sarcoidosis in patients with diffuse lung damage, uveitis, facial palsy, erythema nodosum, hypercalcemia and elevated serum angiotensin-converting enzyme levels. The complexity of this disease and the wide range of symptoms with which it may present make an interdisciplinary approach to the patient essential to assess multiple organ involvement and the timely initiation of therapy with steroids and methotrexate, in order to prevent disease progression.

Citar como: Rodríguez HR, Carbajal RL, Rojas MCM, de Uña FA, Gutiérrez MG, Barrios SE. Sarcoidosis infantil de inicio tardío con afección multiorgánica. Informe de dos casos y revisión de la literatura. Rev Latin Infect Pediatr. 2022; 35 (1): 30-45. <https://dx.doi.org/10.35366/104663>

Recibido: 25-10-2021. Aceptado: 11-11-2021.



Palabras clave: Sarcoidosis infantil, adenopatía hilar, uveítis, hipercalcemia, hipercalciuria.

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica crónica de etiología desconocida y de distribución mundial que afecta principalmente a la población adulta. Es rara en la población pediátrica, menos de 3% de los casos. Puede afectar cualquier órgano; sin embargo, el pulmón, los ganglios linfáticos, los ojos y la piel son los más afectados. La sarcoidosis infantil de inicio tardío es similar a la del adulto, su diagnóstico requiere de manifestaciones clínicas, hallazgos radiológicos, pruebas bioquímicas y hallazgos histopatológicos característicos de granulomas epiteloides no caseificantes de células gigantes, con la exclusión previa de otras patologías que generan inflamación granulomatosa. Por todo esto, el diagnóstico de sarcoidosis en pediatría continúa siendo difícil.¹

Desde que en 1877 Jonathan Hutchinson, cirujano y dermatólogo, describió el primer caso en Londres como una enfermedad dermatológica, la sarcoidosis ha continuado fascinando a clínicos e investigadores.

Las primeras descripciones sobre la sarcoidosis se realizaron en Europa a finales del siglo XIX. En 1899 en Dinamarca, C. Boeck designó a las lesiones histológicas de la piel con el término *sarkoid*, por su similitud con el sarcoma. J. N. Schaumann describió en Suecia en 1914 la forma sistémica de la enfermedad; además, señaló que tanto el lupus pernio de Besnier como el *sarkoid* de Boeck eran manifestaciones de una misma enfermedad, ya que los tejidos afectados en estos pacientes tenían granulomas, a los que llamó linfogranulomatosis benigna con el fin de diferenciarlos del granuloma maligno de Hodgkin. La mayor parte de los estudios sobre sarcoidosis se ha realizado en adultos; sin embargo, desde 1923 se han descrito casos en niños. Al padecimiento se le conoció como enfermedad de Besnier-Boeck-Schaumann hasta 1958, cuando se realizó el Congreso Mundial de Sarcoidosis en Londres y se generalizó el término sarcoidosis para designar a la enfermedad.²

En el momento actual, de acuerdo con el consenso internacional establecido por la *American Thoracic Society*, la *European Respiratory Society* y la *World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases*,

Keywords: Childhood sarcoidosis, hilar adenopathy, uveitis, hypercalcemia, hypercalciuria.

sis, se considera que la sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica de distribución mundial, que se presenta en ambos sexos, a cualquier edad y en cualquier raza, y cuya etiología continúa siendo desconocida, por lo general afecta a los adultos y es muy rara en los niños.³⁻⁵

La incidencia y la gravedad de la sarcoidosis varían en distintas regiones del mundo.

En América del Norte se estima en 3-10 por 100,000 entre los caucásicos y de 35-80 por 100,000 entre los afroamericanos.⁶ En la mayor parte de los países europeos se reportan menos de uno por cada 100,000 habitantes.⁷

Los países escandinavos, Inglaterra, Estados Unidos y Japón tienen la prevalencia más alta de la enfermedad; en Suecia, la tasa de morbilidad en la población general es de 64 por 100,000 habitantes y en los Estados Unidos, de 35.5 por 100,000 habitantes entre la población negra y 10.9 entre la caucásica. La mayoría de los estudios señalan un ligero predominio en el sexo femenino.⁴

El *National Center for Health Statistics* reportó un total de 29,176,040 defunciones durante el periodo 1999-2010; en 10,348 casos la causa de la muerte fue la sarcoidosis, con una tasa promedio de 2.8/1,000,000 habitantes. Sin embargo, la mortalidad en la población afroamericana fue 12 veces mayor que en la población caucásica.⁸

Existe escasa información sobre la epidemiología de la sarcoidosis pediátrica. Un registro nacional danés incluyó a 48 niños dentro de una cohorte de 5,536 pacientes con sarcoidosis, resultando en una incidencia global calculada para la sarcoidosis de la infancia de 0.29 por 100,000 habitantes por año.⁹

La incidencia varió de 0.06 por 100,000 hospitalizaciones por año en los niños menores de cinco años a 1.02 por 100,000 hospitalizaciones por año en los niños de 14 a 15 años de edad.¹

El Registro Internacional de Sarcoidosis Pediátrica establecido en 2005 no muestra diferencia de género o predominio geográfico; la mayoría de los pacientes que tienen la tríada clásica de artritis, uveítis y exantema, inician la enfermedad antes de cumplir cinco años de edad.¹⁰

Son zonas endémicas Suecia, Islandia, Inglaterra, EE.UU. y Japón.¹¹ En México no hay estudios sobre la epidemiología de la sarcoidosis infantil. Rodríguez y colaboradores¹² realizaron un informe de dos pacien-

tes adultos y una revisión de los casos publicados en México, y de esta recopilación de 12 pacientes, sólo dos tenían menos de 18 años.^{13,14}

Otro estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría describe dos casos de sarcoidosis de inicio temprano con manifestaciones cutáneas.¹⁵

Zamora y su equipo¹⁶ describen a un adolescente con sarcoidosis de inicio tardío con hepatoesplenomegalia, adenopatías, daño pulmonar difuso, eritema nodoso, masa testicular e hipercalcemia.

El informe más reciente es el de Vega y colegas, quienes describen el caso de un preescolar con sarcoidosis laringea.¹⁷

Los hallazgos epidemiológicos del estudio multicéntrico ACCESS (*A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis*) muestran un aumento del riesgo de padecer sarcoidosis con algunas condiciones ambientales que actúan como agentes desencadenantes. Entre ellos, materiales orgánicos (polen de plantas, hojas de pino y semillas), materiales inorgánicos (sílice, berilio, circonio, titanio, aluminio y fibra de vidrio) o microorganismos (*Mycobacterium tuberculosis*, *Propionibacterium acnes*, *Brucella*, *Borrelia*, *Leptospira*, *Mycoplasma*, *Leishmania* y *Schistosoma*) que generan estímulos antigenicos. La hipótesis de un agente microbiológico es la más aceptada, ya que existe evidencia clínica y epidemiológica de la transmisibilidad de la sarcoidosis.^{5,18,19}

La heterogeneidad de esta enfermedad con una amplia gama de patrones clínicos aumenta la posibilidad de distintos agentes etiológicos, o que uno solo pueda ocasionar diferentes efectos, según la susceptibilidad individual basada en factores genéticos. La raza es un importante factor de riesgo de esta enfermedad y esto apunta a una predisposición genética. El consenso científico es contundente al señalar la región del cromosoma 6p, donde se localiza el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II como el lugar de las asociaciones genéticas más importantes.^{4,20,21}

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica de distribución mundial, ocurre en ambos sexos, a cualquier edad y en cualquier raza. Hasta la fecha no se ha aislado un posible agente microbiológico. Hay varias razones, la primera es que posiblemente se desconozcan todavía las condiciones óptimas para el aislamiento de ese posible germe causal; otra razón es que la causa no sea infecciosa y por último, cabe la posibilidad de que esta entidad nosológica llamada sarcoidosis sea en realidad la

suma de más de una enfermedad, cada una de las cuales tiene distinta etiología.^{4,22}

Se desconoce la causa de la sarcoidosis y la evidencia sugiere que en hospedadores genéticamente susceptibles existe una elevada respuesta inmunológica tipo Th1, esto produce una formación descontrolada de granulomas y un incremento de los linfocitos T CD4+ en los pulmones afectados, incrementando drásticamente su número, mientras que las células T CD8+ son desreguladas. Esta marcada acumulación de linfocitos se observa en todos los sitios de enfermedad activa, incluyendo ganglios linfáticos, bazo, conjuntivas, piel y otros tejidos afectados por el proceso inflamatorio de tipo inmunológico. Los linfocitos T aislados en los pulmones de pacientes con sarcoidosis activa muestran una expresión predominante de citoquinas Th1, con niveles elevados de IFN-γ, IL-2 e IL-12; citosina que estimula la producción de IFN-γ, proliferación de células T activadas y la diferenciación de las células Th0 a Th1.¹¹

La presentación clínica de la sarcoidosis en los niños es muy variada. En la mayoría de los casos ocurre afección a múltiples órganos, con respuesta inflamatoria difusa que genera fiebre, astenia, hiporexia, náuseas y pérdida de peso, además de los síntomas y signos específicos derivados de la disfunción de cada órgano afectado. Durante los siguientes dos a cinco años desde el inicio de los síntomas, más de 60% de los pacientes experimentan una resolución completa de la enfermedad, pero en el restante 30% puede seguir un curso crónico, que en algunos casos lleva al desarrollo final de fibrosis pulmonar con síntomas respiratorios permanentes.

La sarcoidosis infantil tiene dos formas de presentación

Sarcoidosis de inicio temprano (SIT) o síndrome de Blau: inicia en niños menores de cinco años de edad, en forma esporádica o familiar. La forma familiar es causada por mutaciones heredadas o *de novo* en el gen *NOD2* (*nucleotide-binding oligomerization domain protein 2*), localizado en 16q12, también conocido como *caspase activation recruitment domain 15* (CARD15). La herencia es autosómica dominante. En 75% de estos casos se manifiesta con una tríada de artritis inflamatoria granulomatosa, uveítis y erupción cutánea papular, y en el restante 25% se acompaña de afección a otros órganos.

Sarcoidosis de inicio tardío o síndrome clásico: ocurre en niños mayores de cinco años y es semejante a la forma clínica del adulto. No está asociada con mutaciones del gen NOD2/CARD15. Los síntomas son fiebre, afección multiorgánica, sobre todo pulmonar, cutánea, neurológica, ocular, renal y articular, adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia.^{1,10,23}

La sarcoidosis es un diagnóstico de exclusión sugerido por un cuadro clínico compatible y confirmado por un granuloma no caseificante típico en el examen histológico de un tejido biopsiado. Deben excluirse otras causas de granuloma: tuberculosis y otras micobacterias, inmunodeficiencia combinada, granuloma eosinofílico, enfermedad de Crohn, tumores y granulomatosis inducida por medicamentos.³

No hay una prueba definitiva que confirme el diagnóstico de sarcoidosis, los estudios que apoyan la enfermedad son los siguientes:

El análisis citológico del lavado broncoalveolar es de gran utilidad, los enfermos con sarcoidosis tienen una celularidad predominante de linfocitos en > 90% de los casos. Además, la citometría de flujo muestra una relación CD4/CD8 > 3.5, la cual tiene una sensibilidad de 52-59% y una especificidad de 94-96% para el diagnóstico de sarcoidosis.^{24,25}

El granuloma sarcoideo origina sustancias como la enzima convertidora de angiotensina (ECA), lisozima, glucuronidasa, colagenasa y calcitriol. La determinación de los niveles séricos de la ECA está elevada en 80% de los casos. Su elevación no es constante ni específica, varía en función de la edad con niveles más altos en población pediátrica que descienden en los pacientes que entran en remisión, por lo que sirve como un marcador de actividad de la enfermedad.^{1,26}

Medición del receptor soluble de la interleucina-2 (sIL-2R). Es una prueba que ha sido muy útil en la evaluación de la actividad de la sarcoidosis.^{27,28}

Determinación de los niveles de calcio sérico y urinario. Son de gran utilidad tanto en el diagnóstico como en el monitoreo de la evolución de la enfermedad, ya que la hipercalcemia que se presenta en 20% de los casos y la hipercaliuria hasta en 60% de los enfermos con sarcoidosis dependen de la actividad y la extensión de la enfermedad.^{28,29}

Múltiples factores contribuyen al desarrollo de hipercalcemia e hipercaliuria en pacientes con sarcoidosis como la regulación positiva de la actividad de 1-a-hidroxilasa dentro de los granulomas

de pacientes con sarcoidosis, que conduce a un aumento de la conversión de 25- (OH) vitamina D3 en 1,25- (OH) 2 vitamina D3, adenomas paratiroides, o suplementación de calcio en pacientes que reciben tratamiento crónico con esteroides. Sin embargo, los niveles normales de ambas formas de vitamina D ocurren en pacientes con sarcoidosis hipercalcémica, lo que sugiere que otros mecanismos también podrían contribuir a la hipercalcemia en estos pacientes.^{20,30}

Los estudios de laboratorio pueden mostrar velocidad de sedimentación elevada o proteína C reactiva positiva. Es frecuente detectar anemia, leucopenia y eosinofilia. Las anomalías inmunitarias incluyen hipergammaglobulinemia, pero con autoanticuerpos negativos²⁰ y disminución de la respuesta de hiper-sensibilidad retardada en las pruebas cutáneas.

Los exámenes adicionales son electrocardiografía, espirometría, pletismografía y pruebas de función pulmonar, esta última indica que más de 50% de los pacientes con sarcoidosis tienen enfermedad pulmonar restrictiva, incluso si están asintomáticos, y son de gran utilidad para valorar la evolución y la respuesta al tratamiento.²⁰

Las anomalías radiológicas en sarcoidosis pulmonar se clasifican en cuatro estadios radiográficos. Los tres primeros estadios tienen resolución y en el estadio IV las lesiones radiográficas son irreversibles (*Tabla 1*).³¹ La tomografía computarizada de alta resolución sirve para definir la extensión de la afectación parenquimatoso y para poner de manifiesto complicaciones secundarias.

El diagnóstico de certeza se realiza por medio del estudio histopatológico de un ganglio linfático, lesión de piel, glándula salival o de algún órgano afectado como pulmón o riñón.³²

Histológicamente se caracterizará por la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes con células gigantes multinucleadas que en su interior presentan inclusiones citoplasmáticas llamadas cuerpos de Schaumann y asteroides.³³

El diagnóstico temprano evita complicaciones severas como la fibrosis pulmonar.¹¹

El tratamiento de primera línea son los corticoides, habitualmente orales (0.5-2 mg/kg/día), aunque en ocasiones se emplean pulsos intravenosos. En caso de corticorresistencia o corticodependencia, se utilizan inmunosupresores como fármacos ahorradores de corticoides. El más empleado es el metotrexato, también se utilizan azatioprina, micofenolato e hidroxicloroquina. En casos graves, se puede considerar la

Tabla 1: Clasificación de acuerdo a la extensión del compromiso pulmonar evidenciado por examen de gabinete y porcentaje de remisión.

Estadio	Compromiso pulmonar	Remisión (%)
0	Pulmón normal	+90
I*	Adenopatía hilar bilateral (AHB) sin infiltrados pulmonares	60-90
II*	AHB más infiltrados pulmonares	40-60
III	Infiltrados pulmonares sin AHB	10-20
IV	Cicatrización irreversible y distorsión	0

* Hallazgos más frecuentes.

Modificado de: Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160 (2): 736-55.³

ciclofosfamida. Como tratamiento de tercera línea, se han empleado anti-TNF- α predominantemente para tratar enfermedad extrapulmonar.^{20,34}

La sarcoidosis es una enfermedad benigna con un pronóstico variable. Un porcentaje importante de pacientes afectados pueden estar asintomáticos y más de 30% tienen remisión espontánea. Se han publicado tasas de mortalidad de 1 a 6%.⁴

En el estudio danés³¹ se describe recuperación completa en 78% de los casos y recuperación con secuelas en 4%. Se describe enfermedad crónica activa con daño de algún órgano (pulmón, ojo, sistema nervioso central o riñón) en 11%. La afectación del sistema nervioso central tiene un peor pronóstico.

Nathan y colaboradores¹⁸ describen recuperación completa en 45% de los pacientes, estabilidad con tratamiento en 14% y recaídas extratorácicas en 41%. Además, observaron asociación entre extensión sistémica de la enfermedad (número de órganos afectados) y recaída.

Debido a la rareza de este padecimiento, se informan dos casos pediátricos de sarcoidosis infantil de inicio tardío con afectación multisistémica con el objetivo de dar a conocer esta enfermedad, la cual es un padecimiento de difícil diagnóstico, se puede confundir de acuerdo con su presentación clínica con otras enfermedades inflamatorias sistémicas y el tratamiento temprano evitará complicaciones.

CASO 1

Adolescente masculino de 13 años de edad, hijo único, con ambos padres sanos, abuela paterna padeció cáncer de tiroides. Producto de una primera gestación de término, obtenido por eutocia sin complicaciones perinatales, desarrollo psicomotor adecuado y esquema de vacunación completo. Antecedentes

personales patológicos negados. Inicia un año antes con cefalea de predominio vespertino, universal, pulsátil, dos episodios a la semana, con náusea y vómito. Once meses antes tuvo parálisis facial derecha tratada con complejo B que remitió en ocho días; una semana después se agrega parálisis facial izquierda que remite en mismo tiempo y con el mismo tratamiento que la contralateral. Tuvo polidipsia de seis meses de evolución, llegando a consumir hasta 5 litros de agua en el día, poliuria y pérdida de peso de 20 kg, acompañada de malestar general, hiporexia, astenia, lumbalgia, fiebre de pocos días de evolución y artralgias en manos y rodillas. Tuvo disminución de agudeza visual bilateral, progresiva, de cinco meses de evolución. Un mes antes, un oftalmólogo detecta vasos nutricios esclerales, queratopatía en banda, lesiones vascularizadas a nivel de iris, motivo por el cual fue referido a nuestra institución.

Exploración física (EF): peso 38 kg ($p < 5$), talla 151 cm (percentil 10 [P10]), IMC 16.6 ($p < 5$), T/A 80/60, frecuencia cardiaca: 82, frecuencia respiratoria: 22, temperatura: 36 °C.

Al examen físico, adolescente del sexo masculino alerta, funciones mentales conservadas, bien orientado, pálido, oídos, nariz y faringe normales. Cuello sin alteraciones. Tórax adelgazado, con movimientos de amplexión y amplexación normales, murmullo vesicular adecuado sin estertores ni sibilancias, ruidos cardíacos ritmicos sin soplos. Abdomen blando, sin visceromegalias, ruidos intestinales normales. Genitales masculinos Tanner II, normales. Extremidades hipotróficas, con pulsos periféricos simétricos, no lesiones cutáneas, reflejos osteotendinosos normales sin signos de Babinski, sucedáneos ni cerebelosos, marcha normal. La valoración oftalmológica con pupilas isocóricas con reflejo fotomotor adecuado, disminución de la

agudeza visual, ojo izquierdo «percibe bultos», ojo derecho 25/20, córnea con queratopatía en banda inferior, iris con sinequias posteriores 360°, resto de pares craneales sin alteraciones.

Los exámenes de laboratorio mostraron: hemoglobina: 12.6 g/dL, leucocitos: 6,110/mm³, neutrófilos: 43%, linfocitos: 47%, monocitos: 8%, eosinófilos: 2%, plaquetas: 321,000/mm³, velocidad de sedimentación globular: 52 mm/h, proteína C reactiva: 0.64 mg/dL (0.07-0.8 mg/dL). La química sanguínea mostró: glucosa: 82 mg/dL, creatinina: 1.53 mg/dL (0.6-1 mg/dL), nitrógeno ureico en la sangre (BUN, por sus siglas en inglés): 13.8 mg/dL, ácido úrico: 5 mg/dL, sodio: 140 mmol/L; potasio: 3.3 mmol/L, cloro: 107 mmol/L, magnesio: 2.4 mg/dL, calcio: 12.4 mg/dL (8.8-10.6 mg/dL), fósforo: 4 mg/dL. Proteínas séricas: 7.3 g/dL, albúmina: 3.7 g/dL, globulinas: 3.6 g/dL, bilirrubina total: 0.48 mg/dL, bilirrubina directa: 0.17 mg/dL, bilirrubina indirecta: 0.31 mg/dL, tiempo de protombina (TP): 11'' 100%, tiempo parcial de tromboplastina (TTP): 28.4'', deshidrogenasa láctica: 175 UI/L, gamma glutamil transpeptidasa (GGT): 11 UI/L, alanina aminotransferasa (ALT): 16 UI/L, aspartato aminotransferasa (AST): 29 UI/L, fosfatasa alcalina: 84 UI/L, colesterol: 177 mg/dL, triglicéridos: 117 mg/dL. La gasometría venosa sin aporte de oxígeno: pH: 7.41, pCO₂: 34.9 mmHg, pO₂: 31 mmHg, HCO₃: 21.8 mmol/L, SO₂: 53.9, lactato: 1.5 mmol/L, anión gap: 16.7 mmol/L. El examen general de orina resultó con aspecto amarillo transparente, densidad: 1,010, pH: 6.5, leucocitos, nitritos, proteínas y sedimento negativos.

Depuración de creatinina: 49 mL/m²/min. Fracción excretada de sodio: 1.19, fracción excretada de potasio: 9.49. Cuenta minuta de eritrocitos: 824 células/minuto. Eritrocitos dismórficos 62% del tipo espiculado y anular. La proteinuria de 24 horas fue de 14.5 mg/m²/hora, calcio urinario: 22.24 mg/dL, creatinina urinaria: 24.78 mg/dL. Relación calcio/creatinina en micción aislada: 0.89 y fracción excretada de calcio: 1.219 (normal < 0.150), depuración de fósforo: 10.2 mL/min (normal: 2-8 mL/min), reabsorción tubular de fósforo: 67% (normal > 85%), fosfaturia en orina de 24 horas de 27.6 mg/kg/día, relación fósforo/creatinina en micción aislada de 0.55 mg/mg.

Hormona paratiroidea: < 3 pg/mL (5.68-47.8 pg/mL), vitamina D: 3 ng/mL (30-100 ng/mL), inmunoglobulina A: 436 mg/dL (1-17), inmunoglobulina M: 122 mg/dL (8-78), inmunoglobulina G: 2,530 mg/dL (221-838). Los anticuerpos anti-*Toxocara canis*, anti-*Toxoplasma* y anti-*Histoplasma capsulatum*

fueron negativos. Prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD) y de QuantiFERON® gamma y cultivo Lowenstein-Jensen todos fueron negativos. La citometría de flujo en sangre periférica mostró la población de linfocitos CD4: 799 mm³ cel/ mL (300-1,400), CD8 462 mm³ cel/mL (200-900), relación CD4/CD8: 1.72, C3: 95.6 mg/dL, C4: 13.2 mg/dL. Anticuerpos antinucleares: positivo+ difuso, anti-ADN nativo: negativo. La enzima convertidora de angiotensina: 120 UL (valor normal: 13-100). No se realizó la medición del receptor soluble de la interleucina-2 (sIL-2R).

La radiografía de tórax inicial mostró: ensanchamiento parahiliar bilateral por crecimientos ganglionares y un patrón intersticial fino bilateral y difuso, casi simétrico con algunas imágenes micronodulares bilaterales (*Figura 1*).

La tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) pulmonar inicial mostró un patrón retículo nodular fino difuso con engrosamiento bronquial discreto y crecimientos nodulares parahiliares bilaterales (*Figura 2*). La espirometría mostró un patrón restrictivo sin respuesta significativa al uso del broncodilatador.

Se realizó broncoscopia y lavado broncoalveolar (LBA) con resultados microbiológicos negativos para bacterias, hongos, *Pneumocystis* y *Mycobacterium*.

No se realizó análisis citológico para determinar la relación CD4/CD8.



Figura 1: Ensanchamiento parahiliar bilateral por crecimientos ganglionares y un patrón intersticial fino bilateral y difuso, casi simétrico con algunas imágenes micronodulares bilaterales.



Figura 2: Patrón retículo nodular fino difuso con engrosamiento bronquial discreto y crecimientos nodulares parahiliares bilaterales.

En el ultrasonido renal se observan ambos riñones de tamaño normal, con pérdida de la relación córtico-medular, con pirámides francamente ecogénicas en relación a nefrocalcinosis bilateral, sin evidencia de dilatación de los sistemas colectores (*Figura 3*).

La biopsia renal mostró una nefritis granulomatosa tubulointersticial no caseificante con esclerosis global focal y datos anatómicos de arteriopatía hipertensiva (*Figuras 4 a 6*).

No asistió regularmente a consulta con nosotros y posterior a la biopsia renal fue tratado durante tres meses por dos diferentes servicios con tres pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/día,

posteriormente prednisona oral a 1 mg/kg/día y micofenolato de mofetilo de 40 mg/kg/día (500 mg VO cada 12 horas). Para la uveítis recibió prednisona y atropina ocular al 1%. A los tres meses de tratamiento mostró leve mejoría de la visión, podía leer y usar la computadora. A los cuatro meses del tratamiento y coincidiendo con disminución de la dosis total de esteroide a 0.5 mg/kg/día y el cambio a días alternos, manifestó nuevamente actividad de sarcoidosis con tos, disnea de grandes esfuerzos, visión borrosa y agudeza visual del ojo derecho 20/80 y el ojo izquierdo 20/200, la presión intraocular del ojo derecho 20 mmHg y del ojo izquierdo 18 mmHg, queratopatía en banda nasal y temporal, Tyndall+ y opacificación del cristalino.

Ante este deterioro acude nuevamente a nuestro servicio y recibe tratamiento con prednisona a 1 mg/kg/día y metotrexato a 15 mg/m²/semana y se suspende micofenolato de mofetilo; con este cambio, a los dos meses de tratamiento hubo mejoría de la uveítis, sin depósitos, ni queratopatía y presión intraocular normal, la sintomatología respiratoria desapareció y hubo evidente mejoría por radiografía de tórax y por TACAR con desaparición de los crecimientos ganglionares parahiliares, de las imágenes micronodulares y del patrón intersticial (*Figura 7*).

La mejoría fue continua. Tres años después del diagnóstico de sarcoidosis fue operado de catarata bilateral, con mejoría de la agudeza visual: ojo derecho 20/25, ojo izquierdo: 20/30, presión intraocular ojo derecho e izquierdo 10 y 11 mmHg respectivamente. Córnea con leucomas puntiformes difusos en periferia, cámara formada, pupila reactiva, iris con atrofia, con opacidad posterior, retina aplicada, con

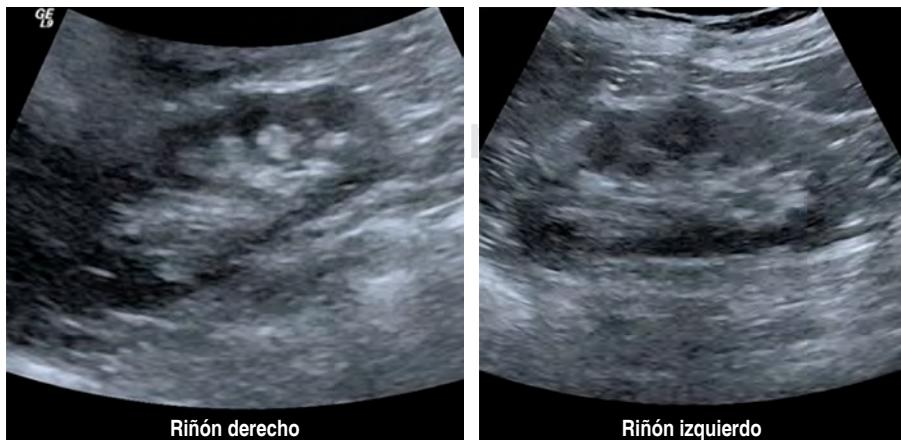


Figura 3:

Ambos riñones de tamaño normal, con pérdida de la relación córticomedular, con pirámides ecogénicas en relación a nefrocalcinosis bilateral, sin dilatación de los sistemas colectores.

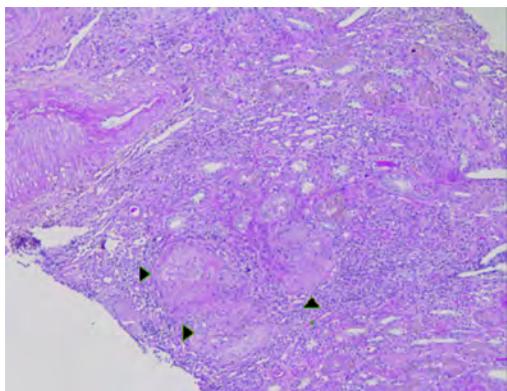


Figura 4: Biopsia renal por trucut con granulomas no caseificantes (puntas de flecha).

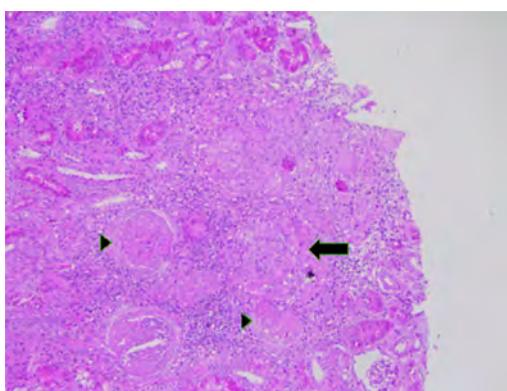


Figura 5: Se observan granulomas (flecha) acompañados de glomérulos esclerosados en su totalidad (puntas de flecha).

zonas puntiformes hipopigmentadas, nervio óptico con excavación fisiológica, mácula sin alteración.

Al momento del diagnóstico tenía una proteinuria de $16 \text{ mg/m}^2\text{SC/h}$ y tres años después es negativa, con una depuración de creatinina de $91 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2\text{SC}$, con relación calcio creatinina de: 0.078, depuración de fósforo de $5.7 \text{ mL/min}/\text{m}^2$, reabsorción tubular de fósforo: 93%, fracción excretada de calcio: 0.057, hormona paratiroides: 28.3 pg/mL (normal: $5.68-47.8 \text{ pg/mL}$), vitamina D: 12.1 ng/mL (normal: $30-100 \text{ ng/mL}$). Inmunoglobulina A: $182 (1-17) \text{ mg/dL}$, inmunoglobulina M: $71.6 \text{ mg/dL} (8-78)$. A los 18 años de edad, egresa por mayoría de edad, asintomático recibe prednisona y metotrexato por un año más, los cuales se disminuyen paulatinamente y se retiran a los 19 años de edad. Actualmente asintomático y sin tomar medicamentos.

CASO 2

Adolescente masculino de 14 años de edad. Padre de 39 años y hermana de 17 años de edad sanos. Madre de 38 años, con diagnóstico de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Sin otros antecedentes familiares relevantes. Fue el producto de la segunda gestación de término, obtenido por cesárea iterativa, sin complicaciones perinatales, desarrollo psicomotor adecuado y esquema de vacunación completo. De los antecedentes personales patológicos, a los dos años diagnóstico de displasia ectodérmica, a los nueve años cefalea migrañosa y a los 11 años

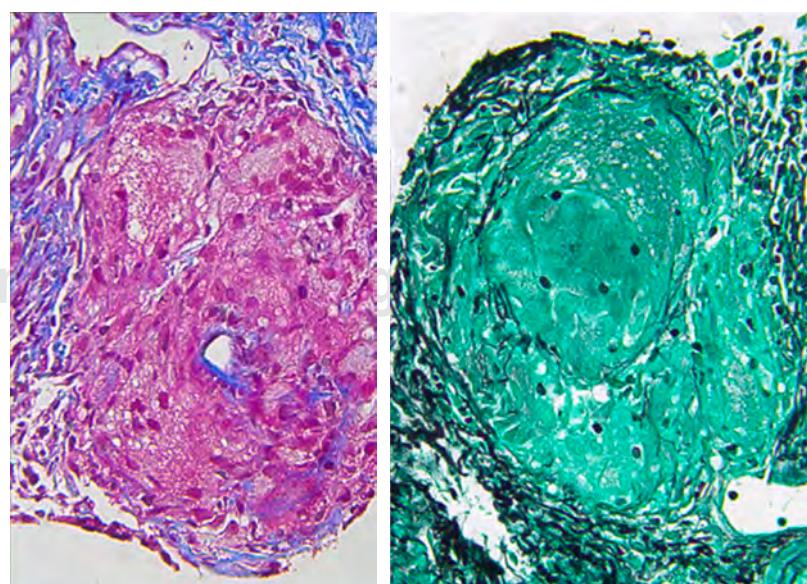


Figura 6:

Tinción de Masson izquierda y plata metanamina derecha que muestra acercamiento de los granulomas no caseificantes.

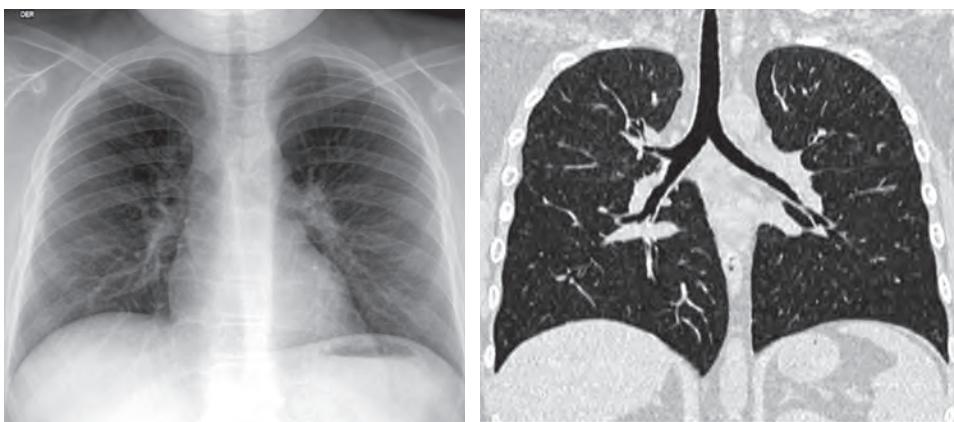


Figura 7:

Desaparición de los crecimientos ganglionares parahiliares de las imágenes micronodulares y del patrón intersticial.

eritema nodoso. Su padecimiento inicia a los 13 años de edad con cefalea, dolor articular, conjuntivitis, malestar general, pérdida de peso, hiporexia, astenia, fiebre, tos húmeda en accesos y secreción verde, rinorrea, obstrucción nasal, epistaxis, sibilancias y disnea progresiva de medianos y grandes esfuerzos.

Exploración física (EF): peso 46.7 kg, talla 1.54 cm (percentil 5 [P5]), IMC 20.3 (percentil 10 [P10]), T/A 108/61, frecuencia cardiaca: 105, frecuencia respiratoria: 26, temperatura: 36.5 °C.

Alerta, pálido, funciones mentales conservadas, bien orientado, región frontal y preauricular, con múltiples pápulas, de 3 a 5 mm de diámetro, eritematosas y algunas color de la piel. Oídos, nariz y faringe normales. Cuello sin alteraciones. Tórax con movimientos de amplexión y amplexación normales, murmullo vesicular adecuado sin estertores ni sibilancias, ruidos cardiacos rítmicos sin soplos. Abdomen blando, sin visceromegalias, ruidos intestinales normales. Genitales masculinos Tanner II, normales. Extremidades inferiores con múltiples neoformaciones exofíticas, de forma irregular y algunas de forma oval, elevadas del mismo color de la piel de bordes bien definidos y de superficie regular, no dolorosas. La cara anterior de extremidades inferiores con múltiples nudosidades, de forma oval, límites mal definidos, con aumento de temperatura local y dolor. Fuerza muscular normal con pulsos periféricos simétricos. reflejos de estiramiento muscular normales. No clonus, no Babinski, no signos meníngeos ni cerebelosos. Pares craneales normales.

La valoración por oftalmología mostró agudeza visual 20/20 en ambos ojos, presión intraocular ojo derecho de 12 mmHg e izquierdo de 15 mmHg.

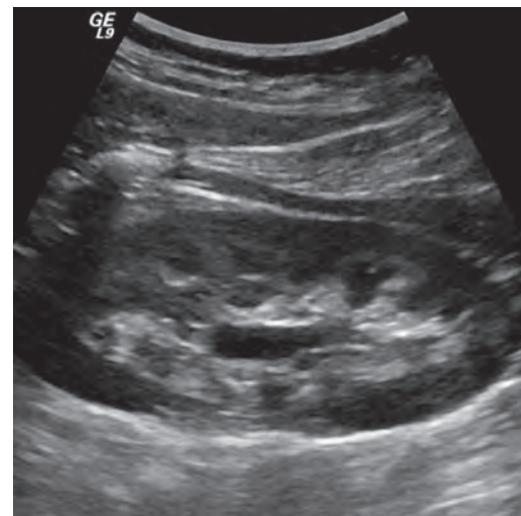


Figura 8: Ultrasonido renal con dilatación leve de la pelvis y imágenes ecogénicas a nivel de las pirámides en relación a nefrocalcino.

Conjuntiva, cristalino y córnea transparente, cámara anterior con celularidad aumentada compatible con uveítis.

Los exámenes de laboratorio mostraron: calcio: 10.4 mg/dL (8.8-10.1 mg/dL), creatinina: 0.39 mg/dL (0.6-1 mg/dL), sodio: 133 mg/dL; potasio: 3.9 mg/dL, cloro: 102 mg/dL; magnesio. 2.2 mg/dL, fósforo: 4.8 mg/dL. Depuración de creatinina 84.4, proteinuria de 16.6 mg/m²/h (435 mg/24 h), fracción excretada de calcio 0.07, fracción excretada de sodio 0.35 %. PCR 0.64 mg/dL (0.07-0.8 mg/dL). La enzima convertidora de angiotensina 180 UL (valor de referencia: 20-70).

Ultrasonido renal muestra en riñón izquierdo dilatación pielocalcial con imágenes ecogénicas en pirámides sugestivas de nefrocalcino ([Figura 8](#)).

La radiografía de tórax mostró ensanchamiento mediastinal y un patrón intersticial grueso a expensas de intersticio perilobulillar bilateral y difuso, casi simétrico con algunas imágenes nodulares también difusas (*Figura 9*). En la TACAR contrastada se corrobora el patrón intersticial perilobulillar con nódulos difusos con discreto predominio subpleural así como zonas de atelectasia bilateral subpleurales y en lóbulo medio (*Figura 10*). En la



Figura 9: Ensanchamiento mediastinal y un patrón intersticial grueso a expensas de intersticio perilobulillar bilateral y difuso, casi simétrico con algunas imágenes nodulares también difusas.



Figura 10: Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) con patrón intersticial perilobulillar con nódulos difusos de predominio subpleural y zonas de atelectasia bilateral subpleurales y en lóbulo medio.



Figura 11: En la ventana aortopulmonar y axilar bilateral se observan crecimientos ganglionares paratraqueales de predominio derecho. A nivel abdominal lesiones nodulares hipodensas múltiples hepatoesplénicas sugestivas de granulomas.

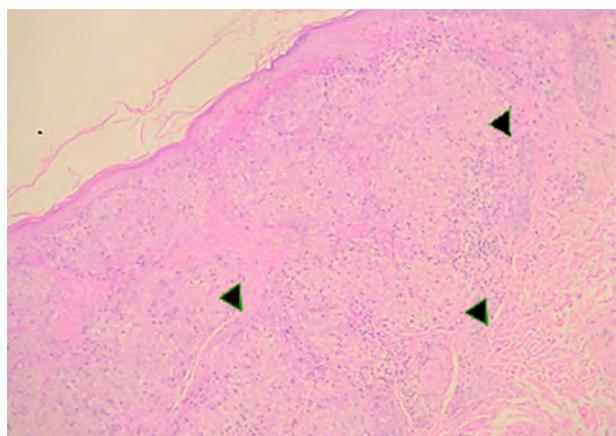


Figura 12: Imagen que muestra biopsia de piel con presencia de numerosos granulomas localizados en dermis superficial.

ventana mediastinal se demuestran crecimientos ganglionares paratraqueales de predominio derecho, en ventana aortopulmonar y axilar bilateral. A nivel abdominal lesiones nodulares hipodensas múltiples hepatoesplénicas sugestivas de granulomas (*Figura 11*). Se realizó biopsia de piel en cara, la cual mostró dermatitis granulomatosa epitelioide no caseificante, compatible con sarcoidosis (*Figura 12*).

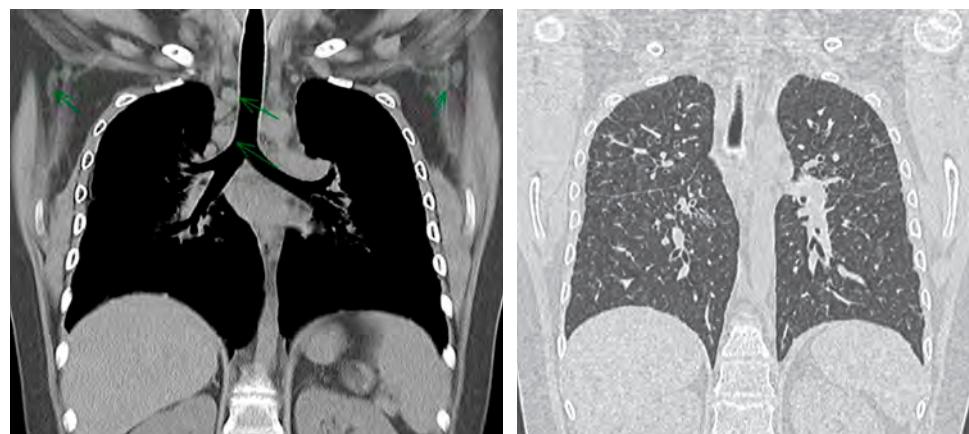


Figura 13:

Disminución en el tamaño ganglionar mediastinal y axilar del patrón intersticial y del engrosamiento bronquial.



Figura 14: Tele de tórax postratamiento con disminución del crecimiento ganglionar del patrón septal perihilobulillar y de los nódulos.

Las pruebas de función respiratoria iniciales mostraron un patrón sugestivo de restricción moderada, sin respuesta significativa al broncodilatador. La broncoscopia mostró traqueobronquitis leve y gastritis antral, baciloskopias en serie de tres y prueba de PPD reportadas negativas. La biopsia de piel reveló granulomas desnudos compatibles con sarcoidosis. Para la uveítis recibió prednisona ocular al 1%. Fue tratado por otro servicio con tres pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/día, prednisona oral a 0.7 mg/kg/día y micofenolato de mofetilo 42 mg/kg/día (1 g VO cada 12 horas) sin respuesta. Cambiamos a prednisona en dosis de 1 mg/kg/día y metotrexato a 15 mg/m²/semana, hubo respuesta favorable desde las cuatro primeras semanas de

tratamiento; la enfermedad está inactiva, pero el paciente cursa con tos, disnea, cianosis distal, y baja saturación de O₂, todo lo anterior traduce un daño pulmonar permanente (*Figuras 13 y 14*).

DISCUSIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica de distribución mundial, ocurre en ambos sexos, a cualquier edad y en cualquier raza. Aunque los esfuerzos se han dirigido durante décadas al aislamiento de un posible agente microbíologico, los resultados han sido desalentadores. Hay varias razones. La primera es que posiblemente se desconozcan todavía las condiciones óptimas para el aislamiento de ese posible germe causal; otra razón es que la causa no sea infecciosa y por último, cabe la posibilidad de que esta entidad nosológica llamada sarcoidosis sea en realidad la suma de más de una enfermedad, cada una de las cuales tiene distinta etiología.^{4,22}

Se informan dos casos de sarcoidosis infantil de inicio tardío con afectación sistémica en adolescentes de sexo masculino que inician el padecimiento a los 13 años de edad.

La sintomatología puede ser aguda, subaguda o crónica, cursando asintomáticos 30% de los casos. En ambos pacientes la sintomatología fue subaguda. Durante los siguientes dos a cinco años desde el inicio de los síntomas, más de 60% de los pacientes experimentan una resolución completa de la enfermedad, pero en el restante 30% puede seguir un curso crónico, que en algunos casos termina en fibrosis pulmonar con síntomas respiratorios permanentes como ocurrió en el caso 2 con daño pulmonar permanente.^{5,9,18}

En la sarcoidosis infantil de inicio tardío es muy común la sintomatología constitucional (66-98%), principalmente fiebre (38-48%), pero también astenia, pérdida de peso y malestar; esta sintomatología ocurrió en ambos casos. Las manifestaciones más frecuentes son tos seca, disnea y dolor torácico. Se describen, respectivamente, en 65, 29 y 12% de los casos en la serie danesa.⁹

Ambos pacientes tuvieron afección pulmonar, con mayor sintomatología en el caso 2, con un año de evolución con tos productiva, disnea de medianos esfuerzos y saturación entre 88-90%.

La duración de los síntomas antes del diagnóstico es en promedio de 7.6 meses;³⁵ 75% tuvieron más de un órgano o sistema afectado. Nuestros casos tenían un año de evolución con síntomas inespecíficos como cefalea, pérdida de peso, artralgias, hiporexia y astenia antes del diagnóstico.

En más de 90% de los casos el pulmón es el órgano más afectado. La tos crónica es el síntoma más común y la neumonía intersticial difusa es el hallazgo más frecuente. Los ganglios linfáticos de drenaje mediastinal son los sitios más comunes de participación; pueden ser asintomáticos (sólo con evidencia en estudios de gabinete) o manifestarse con disnea, tos, dolor torácico e incluso hemoptisis.⁸

La radiografía de tórax es anormal en 90% de los casos. Los dos hallazgos más característicos son la linfadenopatía mediastinal bilateral acompañada de enfermedad intersticial nodular del pulmón, éstos sirven para la estadificación de la enfermedad,^{5,8} siendo la TACAR la herramienta más valiosa para el diagnóstico (*Tabla 1*).

Las adenopatías paratraqueales bilaterales e hiliares son las más comunes. Los patrones radiológicos parenquimatosos más comunes son las opacidades reticulonodulares (90%) en las zonas superiores del pulmón, afección alveolar y fibrosis pulmonar. El patrón miliar es raro a cualquier edad.^{1,5,8}

Nuestros casos se clasifican en el estadio II, ya que en la TACAR se detectó adenopatía hilar bilateral con infiltrados pulmonares (*Tabla 1*).

Kendig y colaboradores³⁶ publicaron el grupo más grande de sarcoidosis infantil con 104 casos. En 103 pacientes había linfadenopatías hiliares bilaterales con compromiso pulmonar o sin él (estadio I y II).

Las pruebas de función pulmonar indican que más de 50% de los pacientes con sarcoidosis tienen una enfermedad pulmonar restrictiva incluso si están asintomáticos.^{8,18} Nuestros casos tenían síntomas respiratorios y ambos un patrón restrictivo en las

pruebas de función respiratoria. Existe disminución de los volúmenes pulmonares y reducción de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), estas alteraciones son originadas por las alteraciones anatómicas desarrolladas a nivel del intersticio pulmonar.

Sin embargo, existen informes de afección a nivel endobronquial, cuya manifestación ventilatoria será más de origen obstructivo, de acuerdo a la literatura se encuentra en 5% de los casos con afección pulmonar y se considera un factor de mal pronóstico.^{8,21}

El lavado broncoalveolar muestra linfocitosis con aumento de la relación linfocitos T CD4+/CD8+ mayor de 3,5; esto es muy característico de sarcoidosis con una especificidad de 94%.^{8,16,35} Este estudio no fue realizado en nuestros casos.

La biopsia transbronquial (BTB) es la más útil para la demostración de los granulomas por su alta sensibilidad (80-90%), la biopsia pulmonar está indicada cuando los sitios para biopsiar son inaccesibles y la radiografía y/o TACAR son anormales.^{8,16,35}

Las manifestaciones extrapulmonares son muy frecuentes,^{9,18} hepatomegalia o esplenomegalia 50%, afectación ocular 29-39% (uveítis), linfadenopatías periféricas 29-39%, manifestaciones cutáneas 19-42% (más frecuentemente eritema nodoso), dolor o inflamación articular 15%. También se describe parotiditis e hipertrofia de glándulas salivares. En ambos pacientes predominaron la uveítis y la afección articular, el caso 2 además cursó con afección cutánea manifestada por eritema nodoso y lesiones en región frontal y preauricular, con múltiples pápulas, de 3 a 5 mm de diámetro, eritematosas y algunas color de la piel características de sarcoidosis.

La linfadenopatía es la manifestación inicial más común de sarcoidosis. Los nódulos linfáticos generalmente son firmes, móviles y no dolorosos.³⁵ La adenopatía retroperitoneal es común.³⁷ Algunos pacientes pueden desarrollar hepatitis granulomatosa y diarrea crónica con síndrome de mala absorción intestinal.^{38,39}

La afectación renal ocurre en 10% de los pacientes, se manifiesta con hipercalcemia, hipocalciuria, nefrocalcinosis y supresión de la hormona paratiroida. Además, la nefrolitiasis, las glomerulopatías y la nefritis intersticial (con o sin granuloma sarcoideo) forman parte del espectro de la afectación renal en la sarcoidosis.⁴⁰

El caso 1 inicialmente tuvo insuficiencia renal aguda, que remitió sin terapia de reemplazo renal, ya que no tuvo criterios para diálisis. Además, se

comprobó hipercalciuria hipercalcémica y supresión de la hormona paratiroidea como ocurrió en el caso 1 y el 2 acompañada de disminución de la reabsorción tubular de fosfatos, que condicionó nefrocálcinosis (*Figuras 3 y 8*).

La hipercalcemia se ha atribuido a la producción de calcitriol por los macrófagos y monocitos activados de los granulomas, lo que a su vez incrementa la absorción intestinal del calcio y la actividad de los osteoclastos, con resorción ósea y aumento en los niveles de calcio sérico. Sin embargo, en el caso 1, la determinación de calcitriol (1,25 dihidroxivitamina D3) estuvo en rango normal, y la PTH por debajo de los niveles normales; esto indica, por un lado, que existía inhibición de las glándulas paratiroides debido al nivel elevado de calcio sérico y, por otro, que probablemente la hipercalcemia se debió a otro factor autónomo como la producción del PTHrP por los macrófagos activados, lo que no fue posible medir en este caso.^{20,30,39}

La prevalencia de nefritis tubulointersticial oscila entre 7 y 27%, aunque la insuficiencia renal crónica se desarrolla en menos de 1% de los casos según diferentes estudios retrospectivos.^{2,41}

El hallazgo más frecuente es la nefritis granulomatosa tubulointersticial no caseificante,^{20,41} documentada por biopsia en el caso 1.

Las manifestaciones predominantes en el caso 1 fueron la asociación de uveítis y nefritis túbulo-intersticial (TINU) por sus siglas en inglés, síndrome descrito por primera vez en 1975 por Dobrin y colaboradores.⁴²

Entre los diagnósticos diferenciales de TINU están el lupus eritematoso generalizado, la artritis reumatoide juvenil, la poliangeitis granulomatosa y algunas infecciones como la tuberculosis. Todas estas enfermedades fueron excluidas en nuestro paciente y se confirmó que este síndrome fue secundario a sarcoidosis, la causa más frecuente de TINU.⁴³

Las manifestaciones cutáneas ocurren en 77% de los niños pequeños y en 24-40% de los mayores, sólo el caso 2 cursó con éstas. Se caracterizan por pápulas eritematosas y/o lesiones liquenoides en extremidades y tronco; o como máculas, pápulas, nódulos, placas, nudosidades o cicatrices infiltrativas, con coloración que varía desde el rojo-marrón hasta violáceas. La lesión más frecuente es el eritema nodoso, que se utiliza como marcador de sarcoidosis aguda y que generalmente remite en seis a ocho semanas. Cuando se acompaña de fiebre, artralgias y adenopatías hiliares, se constituye

el síndrome de Löfgren. Otras lesiones cutáneas incluyen nódulos subcutáneos, placas similares a psoriasis, alopecia, lesiones hiperpigmentadas y vasculitis leucocitoclástica.^{11,16}

La afección ocular es bilateral y tiene preferencia por el segmento anterior entre 70 y 85% de las veces con panuveítis de 9-30% de los casos, siendo este último un compromiso grave que lleva a la ceguera en 10% de los pacientes en el transcurso del primer año después del inicio. Los síntomas pueden incluir lagrimo, fotofobia, dolor e inyección conjuntival. Sin embargo, alrededor de un tercio de los pacientes son asintomáticos.⁴⁴ Ambos casos cursaron con uveítis anterior, siendo más severa y crónica en el caso 1.

El segundo compromiso más común son los nódulos en las conjuntivas, que propician la aparición de sinequias posteriores, queratopatía en banda, glaucoma, o la formación de cataratas, situación que ocurrió en el caso 1.

La lesión característica es la uveítis, pero puede afectarse la esclerótica, cristalino y glándulas lacrimales, produciendo cataratas, glaucoma y queratoconjuntivitis seca. En el segmento posterior puede ocurrir vitritis, vasculitis retiniana isquémica con neovascularización, oclusión de la vena central de la retina, afección del nervio óptico, edema macular, lesiones perforantes, exudados en «gotas de cera» y desprendimiento de retina con ceguera, que pueden detectarse en el examen oftalmológico con lámpara de hendidura y con angiografía retiniana.^{45,46}

El tratamiento de la enfermedad ocular incluye esteroide tópico, sistémico y metotrexato. En nuestros casos hubo mejoría de la afección ocular con el tratamiento local y sistémico.

La manifestación articular por sarcoidosis puede simular artropatías agudas o crónicas, ocurre en 25% de los pacientes durante el curso de la enfermedad.

Pueden ser en forma de poliartritis migratoria y/o artritis persistente, además de tenosinovitis granulomatosa. Cuando se presenta en menores de cinco años con poliartritis, exantema y uveítis, constituye el síndrome de Blau.¹⁰

La artritis bilateral del tobillo es característica de esta enfermedad, la cual tiene una sensibilidad de 95% y una especificidad de 90% en casos con sospecha de sarcoidosis.⁴⁷

La sarcoidosis hepática está subestimada, según el estudio ACCESS 4 ocurre en 11.5%. La mayoría de los pacientes son asintomáticos o tienen síntomas inespecíficos, más aún si se compara el compromiso histológico y el de las pruebas hepáticas alteradas

en ausencia de síntomas. La biopsia es positiva en 75% de los pacientes, los síntomas comunes son dolor abdominal, prurito, fiebre, ictericia y pérdida de peso. La hepatomegalia ocurre entre 5-15% de los pacientes y la anormalidad bioquímica más descrita es la elevación de la fosfatasa alcalina, en 90% de los sintomáticos.^{38,39}

La afectación cardiaca incluye bloqueo cardíaco completo, arritmias y cardiomiopatía infiltrativa.⁴⁸ Se diagnostica por clínica en menos de 5% de los pacientes y en estudios *post mortem* existe compromiso del sistema de conducción entre 20 y 30%, lo que ocasiona arritmias y muerte súbita; este porcentaje aumenta de 50 a 78% en la población japonesa. En ellos, la principal causa de muerte es la cardiaca con 75-85% a diferencia de otras razas que es de 13-50%.⁴⁸

Los hallazgos ecocardiográficos consisten en disfunción ventricular y disminución de la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo; sin embargo, la comprobación histológica requiere de biopsias miocárdicas por cateterismo cardíaco.

La neurosarcoidosis ocurre en 5-10% de los pacientes, afecta los pares craneales II y VII como resultado de una meningitis granulomatosa.^{49,50} El caso 1 cursó con afección bilateral del VII par craneal y disfunción hipotalámica.

Los sitios intracraneales más frecuentes de afección son el hipotálamo y la hipófisis, se creía que la anormalidad endocrina más frecuente en estos pacientes era la diabetes insípida, pero en realidad estos pacientes tienen control alterado de la sed mediado centralmente, lo que provoca polidipsia y poliuria, y explica el metabolismo anormal del agua, situación que ocurrió en el caso 1.

También ocurren deficiencias de hormonas de la adenohipófisis como consecuencia de una insuficiencia hipotalámica, la afección granulomatosa de la unidad hipotálamo-hipofisiaria puede ser extensa y provocar deterioro visual y confundirse con un tumor hipofisiario o hipotalámico,⁵¹ como ocurrió en el caso 1, ya que el paciente manifestó cefalea, disminución de la agudeza visual, poliuria y polidipsia, por lo que inicialmente se pensó en un tumor hipofisiario, lo cual se descartó.

Los hallazgos hematológicos en pacientes con sarcoidosis son raros, se han descrito linfadenopatías periféricas, anemia, trombocitopenia, anemia de enfermedad crónica, linopenia y leucopenia, dichos hallazgos parecen ser por granulomas en la médula ósea o por el secuestro esplénico.⁵²

El diagnóstico de sarcoidosis se confirma por la demostración de un granuloma no necrosante de células epitelioides típico en la biopsia,^{1,9,21,41,53} como ocurrió en ambos casos al demostrar dichos granulomas en la biopsia renal y de piel respectivamente.

El diagnóstico diferencial de la sarcoidosis depende de la presentación clínica de la enfermedad. Se deben investigar infecciones granulomatosas pulmonares, especialmente las causadas por micobacterias y hongos, como en nuestros pacientes que se descartó tuberculosis pulmonar e infecciones micóticas.

Los objetivos del tratamiento son disminuir la sintomatología y la isquemia ocasionada por la inflamación perivascular, tratando de modificar la historia natural de la enfermedad.

Aunque no disponemos de ensayos clínicos para determinar el manejo más adecuado, éste incluye glucocorticoides, inmunosupresores o inmunomoduladores.⁵⁴⁻⁵⁶

La prednisona en dosis de 1 mg/kg/día es la base del tratamiento en la sarcoidosis grave o progresiva pulmonar o extrapulmonar. Después de cuatro a seis semanas, se reduce la dosis progresivamente, aunque la mayoría de los pacientes requieren dosis de mantenimiento de 10-15 mg/día para evitar recaídas. Los esteroides producen una resolución notable de la enfermedad.^{1,20,21,41,54-56}

En pacientes con afectación neurológica rápidamente progresiva y grave deben administrarse 20-30 mg/kg/dosis de metilprednisolona de forma intravenosa durante tres días, seguidas de prednisona.^{49,50} En caso de enfermedad refractaria o necesidad de dosis elevadas de glucocorticoides se emplean inmunosupresores ahorradores de esteroides principalmente metotrexato o ciclosporina A.^{55,56}

Ambos pacientes fueron tratados inicialmente por otros servicios con prednisona y micofenolato de mofetilo, sin mejoría de los síntomas durante seis meses. Posterior a este tiempo fueron atendidos por nosotros. Ajustamos dosis de prednisona a 1 mg/kg/día, agregamos metotrexato, que es el inmunosupresor de primera elección, con mejoría clínica desde el primer mes de tratamiento, la cual se mantiene hasta el momento en el caso 1, y en el 2 persiste con síntomas respiratorios como consecuencia del daño pulmonar permanente, manifestado por tos crónica y estudios de imagen anormales.

El pronóstico generalmente es bueno, aunque los pacientes con afectación del parénquima cerebral tienen una evolución progresiva o con frecuentes

recaídas, y la presencia de hidrocefalia implica una mortalidad de hasta 75%.⁵⁷

Al ser una enfermedad sistémica, la capacidad de afectar varios órganos y sistemas atrae la atención de médicos de diferentes ramas. La complejidad y la amplia gama de síntomas con que puede presentarse la hacen una de las «imitadoras» importantes en la literatura médica, por lo que es necesario hacer un abordaje interdisciplinario del paciente. Diferentes factores, pronósticos clínicos, radiológicos y de laboratorio (lupus pernio, uveítis crónica, enfermedad de inicio tardío, hipercalcemia crónica, nefrocalcínosis, raza afroamericana, sarcoidosis pulmonar progresiva, estadio radiológico 4, compromiso óseo, neurosarcoidosis, afección cardíaca y respiratoria crónica) hacen imprescindible su identificación temprana para establecer estrategias diagnósticas y terapéuticas que incidan en la morbimortalidad de esta enfermedad.⁵⁸

En general, la situación de una enfermedad puede clasificarse por su actividad o gravedad, pero en la sarcoidosis la actividad no indica necesariamente un curso progresivo, un pronóstico fatal o la necesidad de tratamiento. Esto supone un reto para el clínico, que afronta muchas dificultades al tratar de categorizar la sarcoidosis de inicio tardío en un paciente concreto.

REFERENCIAS

- Rosé CD, Wouters C. Pediatric sarcoidosis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors. Textbook of pediatric rheumatology. 7th edition. Philadelphia: Elsevier, Inc.; 2016. pp. 517-525.
- Sharma OP. Sarcoidosis: a historical perspective. Clin Dermatol. 2007; 25: 232-241.
- Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160 (2): 736-755.
- Fernández FE. Epidemiología de la sarcoidosis. Arch Bronconeumol. 2007; 43: 92-100.
- Gedalia A, Khan TA, Shetty AK, Dimitriades VR, Espinoza LR. Childhood sarcoidosis: Louisiana experience. Clin Rheumatol. 2016; 35 (7): 1879-1884.
- Rybicki BA, Lannuzzi MC. Epidemiology of sarcoidosis: recent advances and future prospects. Semin Respir Crit Care Med. 2007; 28: 22-35.
- Cox CE, Davis-Allen A, Judson MA. Sarcoidosis. Med Clin North Am. 2005; 89: 817-828.
- Mirsaeidi M, Machado RF, Schraufnagel D, Weiss NJ, Baughman RP. Racial difference in sarcoidosis mortality in the United States. Chest. 2015; 147: 438-449.
- Hoffmann A, Milman N, Byg K. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979-1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. Acta Paediatr. 2004; 93: 30-36.
- Caso F, Costa L, Rigante D, Vitale A, Cimaz R, Lucherini OM et al. Caveats and truths in genetic, clinical, autoimmune and autoinflammatory issues in Blau syndrome and early onset sarcoidosis. Autoimmun Rev. 2014; 13: 1220-1229.
- Cruz Al, Barón LS, Garrido GC, Velázquez SJ. Sarcoidosis pulmonar. Rev Chil Pediatr. 2011; 82 (6): 535-541.
- Rodríguez CMA, Castellanos IAA, García GPE, Sánchez TT. Sarcoidosis cutáneo-pulmonar: comunicación de dos casos y revisión bibliográfica. Dermatol Rev Mex. 2009; 53: 299-302.
- Violante N, Reyes E, Honda S, García A, Orozco R. Sarcoidosis cutánea en tres pacientes mexicanos: análisis clínico-patológico de las variantes papular, nodular y en placa. Dermatol Rev Mex. 1997; 41: 28-33.
- Arevalo-López A, Macotela-Ruiz E. Sarcoidosis (intra y extratorácica): a propósito de un caso mexicano. Gac Med Mex. 1991; 127: 411-417.
- Julián-González RE, Saez-de-Ocariz M, Orozco-Covarrubias L, Durán McKinster C, Ruiz-Maldonado R. Sarcoidosis de inicio temprano. Rastreo de casos nuevos en pacientes previamente diagnosticados con artritis idiopática juvenil. Dermatol Pediatr Latinoam. 2012; 10: 58-63.
- Zamora-Chávez A, Sadowinski-Pine S, Serrano Bello C, Velázquez-Jones L, Saucedo-Ramírez J, Palafox-Flores J et al. Sarcoidosis en la infancia. Una rara enfermedad sistémica. Bol Med Hosp Infant Mex. 2016; 73: 117-128.
- Vega-Cornejo G, Ayala-Buenrostro P. Sarcoidosis laríngea infantil: presentación de un caso clínico. Reumatol Clin. 2019; 15: e102-e104.
- Nathan N, Marcelo P, Houdouin V, Epaud R, Blic J, Valeyre D et al. Lung sarcoidosis in children: update on disease expression and management. Thorax. 2015; 70: 537-542.
- Rotsinger JE, Drake WP. Sarcoidosis: unknown etiology and genetic predisposition provides therapeutic challenges. J Pulm Respir Med. 2014; 4: 190. Available in: <http://dx.doi.org/10.4172/2161-105X.1000190>
- González Fernández MI. Sarcoidosis pediátrica. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2020; 2: 401-412.
- Jain R, Yadav D, Puranik N, Guleria R, Jin JO. Sarcoidosis: causes, diagnosis, clinical features, and treatments. J Clin Med. 2020; 9: 1081. Available in: <https://doi.org/10.3390/jcm9041081>
- Du Bois RM, Goh N, McGrath D, Cullinan P. Is there a role for microorganisms in the pathogenesis of sarcoidosis? J Intern Med. 2003; 253: 4-17.
- Wouters CH, Maes A, Foley KP, Bertin J, Rose CD. Blau syndrome, the prototypic auto-inflammatory granulomatous disease. Pediatr Rheumatol. 2014; 12: 33.
- Thomeer M, Demedts M. Predictive value of CD4/CD8 ratio in bronchoalveolar lavage in the diagnosis of sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 1997; 14 Suppl 1: 36.
- Welker L, Jorres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. Eur Respir J. 2004; 24: 1000-1006.
- Díaz AT, Morales CW, Lozano NL, Plata OJ, Zárate TL. Sarcoidosis sistémica: un reto diagnóstico en pediatría. Reporte de un caso. Arch Argent Pediatr. 2016; 114: e323-e328.
- Grutters JC, Fellrath JM, Mulder L, Janssen R, van den Bosch JM, van Velzen-Blad H. Serum soluble interleukin-2 receptor measurement in patients with sarcoidosis: a clinical evaluation. Chest. 2003; 124: 186-195.

- 28.** Bachiller-Corral J. Otras causas de hipercalcemia. En: Sociedad Española de Reumatología. Manual de enfermedades óseas. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2010. pp. 143-148.
- 29.** González-Lamuño D. Hipercalciuria. Pediatr Integral. 2013; 17: 422-432.
- 30.** Marginean CO, Melit LE, Grigorescu G, Puiac C, Simu I. Hypercalcemia, an important puzzle piece in uncommon onset pediatric sarcoidosis-a case report and a review of the literature. Front Pediatr. 2020; 8: 497. doi: 10.3389/fped.2020.00497.
- 31.** Milman N, Hoffmann AL. Childhood sarcoidosis: long-term follow-up. Eur Respir J. 2008; 31: 592-598.
- 32.** Giuffrida TJ, Kerdel FA. Sarcoidosis. Dermatol Clin. 2002; 20: 435-447.
- 33.** Gokdemir Y, Ersu R, Karadag B, Karakoc F, Kiyan G, Kaya H et al. Sarcoidosis infantil. Un caso clínico infrecuente. Arch Argent Pediatr. 2013; 111: e113-e116.
- 34.** Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. Nat Rev Dis Primers. 2019; 5: 45.
- 35.** Nathan N, Sileo C, Calender A, Pacheco Y, Rosenthal PA, Cavalin C et al. Paediatric sarcoidosis. Paediatr Respir Rev. 2019; 29: 53-59. doi: 10.1016/j.prrv.2018.05.003.
- 36.** Kendig EL, Niiti Y. Sarcoidosis in Japanese and American children. Chest. 1980; 77: 514-516.
- 37.** Fretzayas A, Moustaki M, Vougiouka O. The puzzling clinical spectrum and course of juvenile sarcoidosis. World J Pediatr. 2011; 7: 103-110. doi: 10.1007/s12519-011-0261-0.
- 38.** Alawdah L, Nahari A, Alshahrani D, Fagih M, Ghazi S, Al-Hussaini A. Pediatric gastrointestinal sarcoidosis: Successful treatment with infliximab. Saudi J Gastroenterol. 2016; 22: 391-395. doi: 10.4103/1319-3767.191146.
- 39.** Sengül OK, Akkelle BS, Volkan B, Tutar E, Celikel CA, Ertem D. Gastrointestinal sarcoidosis presenting with malabsorption at an early age. Turk Pediatri Ars. 2020; 55: 441-444. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2019.93274.
- 40.** Lim V, Clarke BL. Coexisting primary hyperparathyroidism and sarcoidosis cause increased angiotensin-converting enzyme and decreased parathyroid hormone and phosphate levels. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 1939-1945.
- 41.** Seve P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S et al. Sarcoidosis: a clinical overview from symptoms to diagnosis. Cells. 2021; 10 (4): 766. doi: 10.3390/cells10040766.
- 42.** Dobrin RS, Vernier RL, Fish AL. Acute eosinophilic interstitial nephritis and renal failure with bone marrow-lymph node granulomas and anterior uveitis. A new syndrome. Am J Med. 1975; 59: 325-333.
- 43.** Agarwal R, Kanaujia V, Mishra P, Sharma K. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome: our experience. Oman J Ophthalmol. 2020; 13 (2): 89-91.
- 44.** Jamilloux Y, Kodjikian L, Broussolle C, Seve P. Sarcoidosis and uveitis. Autoimmun Rev. 2014; 13 (8): 840-849. doi: 10.1016/j.autrev.2014.04.001.
- 45.** Kansal V, Dollin M. Ocular involvement in sarcoidosis. CMAJ. 2017; 189 (16): E609. doi: 10.1503/cmaj.160569.
- 46.** Herbort CP, Rao NA, Mochizuki M; members of Scientific Committee of First International Workshop on Ocular Sarcoidosis. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop On Ocular Sarcoidosis (IWOS). Ocul Immunol Inflamm. 2009; 17 (3): 160-169.
- 47.** Chavarriaga-Restrepo A, López Amaya JE, Mesa Navas MA, Velázquez Franco CJ. Sarcoidosis: muchas caras, una enfermedad. Revisión narrativa de la literatura. Iatreia. 2019; 32 (3): 191-203. doi: 10.17533/udea.iatreia.
- 48.** Lynch JP 3rd, Hwang J, Bradfield J, Fishbein M, Shivkumar K, Tung R. Cardiac involvement in sarcoidosis: evolving concepts in diagnosis and treatment. Semin Respir Crit Care Med. 2014; 35: 372-390. doi: 10.1055/s-0034-1376889.
- 49.** Rao R, Dimitriades VR, Weimer M, Sandlin C. Neurosarcoidosis in pediatric patients: a case report and review of isolated and systemic neurosarcoidosis. Pediatr Neurol. 2016; 63: 45-52. doi: 10.1016/j.pediatrneurolo.2016.05.018.
- 50.** Kidd DP. Sarcoidosis of the central nervous system: clinical features, imaging, and CSF results. J Neurol. 2018; 265: 1906-1915. doi: 10.1007/s00415-018-8928-2.
- 51.** Gardner G, Shoback D. Endocrinología básica y clínica de Greenspan. 9a ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 95.
- 52.** Valeyre D, Bernaudin JF, Uzunhan Y, Kambochne M, Brillet PY, Sousson M et al. Clinical presentation of sarcoidosis and diagnostic work-up. Semin Respir Crit Care Med. 2014; 35: 336-351. doi: 10.1055/s-0034-1381229.
- 53.** Govender P, Berman JS. The diagnosis of sarcoidosis. Clin Chest Med. 2015; 36: 585-602. doi: 10.1016/j.ccm.2015.08.003.
- 54.** Carmona EM, Kalra S, Ryu JH. Pulmonary sarcoidosis: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2016; 9: 946-954. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.03.004.
- 55.** Gerke AK. Treatment of sarcoidosis: a multidisciplinary approach. Front Immunol. 2020; 37: 425-432. doi: 10.3389/fimmu.2020.545413.
- 56.** Kahlmann V, Janssen Bonás M, Moor CC, van Moorsel CHM, Kool M, Kraaijvanger R et al. Design of a randomized controlled trial to evaluate effectiveness of methotrexate versus prednisone as first-line treatment for pulmonary sarcoidosis: the PREDMETH study. BMC Pulm Med. 2020; 20: 271. doi: 10.1186/s12890-020-01290-9.
- 57.** McKeever A, Cox A, Garnett M, Cunniffe NG. Hydrocephalus as the first presenting symptom of neurosarcoidosis in two patients: a diagnosis more forthcoming in the context of systemic disease. BMJ. 2019; 12: e229903. doi: 10.1136/bcr-2019-229903.
- 58.** Kobak S. Catch the rainbow: prognostic factor of sarcoidosis. Lung India. 2020; 37: 425-432. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_380_19.

Financiamiento: Ninguno.**Conflictos de intereses:** Ninguno.**Correspondencia:****Dr. Raymundo Rodríguez Herrera**

E-mail: raymundo.rdh@gmail.com

Osteomielitis crónica por *Pasteurella canis* en un paciente pediátrico

Chronic *Pasteurella canis* osteomyelitis in a pediatric patient

Gabriela Degiovanni,* Bernardo Abramzón,‡ Carolina Aró,*
María Laura Zurbriggen,* Brenda Hergui,§ María Rosa Baroni*

* Bioquímica Especialista en Bacteriología Clínica. Sección de Bacteriología del Laboratorio.

† Médico traumatólogo ortopedista, Jefe de Departamento Quirúrgico. Departamento de Traumatología y Ortopedia.

§ Bioquímica. Sección de Bacteriología del Laboratorio.

Hospital de Niños «Dr. Orlando Alassia», Santa Fe. Argentina.

RESUMEN

Pasteurella multocida y *canis* se asocian con frecuencia con patología humana y la forma más común de la enfermedad es la infección de piel y partes blandas. Se presenta el caso de un paciente con osteomielitis crónica por *Pasteurella canis* tras sufrir la mordedura de un perro. El tratamiento de la osteomielitis aguda inicial no fue exitoso y el paso a la cronicidad se produjo en menos de treinta días. El procedimiento quirúrgico y la identificación del agente etiológico fueron fundamentales para la satisfactoria evolución del paciente. La osteomielitis crónica por *Pasteurella canis*, tras mordedura de perro, es excepcional, lo cual enfatiza la importancia de una adecuada identificación en el laboratorio para el diagnóstico y tratamiento de dichas infecciones.

Palabras clave: *Pasteurella canis*, osteomielitis crónica, pediatría.

ABSTRACT

Pasteurella multocida and *canis* are frequently associated with human pathology and the most common form of the disease is skin and soft tissue infection. We present a case of *Pasteurella canis* chronic osteomyelitis in a patient who suffered a dog bite. The treatment of initial acute osteomyelitis was not successful and the transition to chronicity occurred in less than thirty days. The surgical procedure and the culture were very important for the satisfactory evolution of the patient until his cure. Chronic osteomyelitis due to *Pasteurella canis*, after a dog bite, is unusual, which emphasizes the importance of adequate identification in the laboratory for the diagnosis and treatment of such infections.

Keywords: *Pasteurella canis*, chronic osteomyelitis, pediatrics.

INTRODUCCIÓN

El género *Pasteurella* está conformado por bacterias aerobias-microaerofílicas o anaerobias facultativas, que se describen morfológicamente como cocobacilos gramnegativos pleomórficos. En la tinción de Gram se pueden observar formas cocoides, bacilos cortos o filamentosos con una típica tinción bipolar.¹

En el género *Pasteurella* se incluyen alrededor de 20 especies, que son fundamentalmente microorganismos patógenos de animales y que en ocasiones

causan infecciones en el hombre. Éstas, en su mayoría, están producidas por *Pasteurella multocida*, aunque también, con menor frecuencia, pueden afectar al hombre *Pasteurella canis*, *Pasteurella stomatis* y *Pasteurella dagmatis*.²

Pasteurella canis se divide en dos biotipos: el biotipo 1 se encuentra en la cavidad oral de los perros; mientras que el biotipo 2, en terneros.^{3,4}

El cuadro clínico más común es la infección de la piel y tejidos blandos posterior a una mordedura de animal, seguida por infecciones del tracto respiratorio,

Citar como: Degiovanni G, Abramzón B, Aró C, Zurbriggen ML, Hergui B, Baroni MR. Osteomielitis crónica por *Pasteurella canis* en un paciente pediátrico. Rev Latin Infect Pediatr. 2022; 35 (1): 46-49. <https://dx.doi.org/10.35366/104664>

Recibido: 03-08-2021. Aceptado: 16-10-2021.



que afecta, en la mayoría de los casos, a personas con una enfermedad pulmonar subyacente. Se han descripto infecciones secundarias a diseminación hematogena (osteomielitis y artritis séptica).¹

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso clínico de un paciente de sexo masculino de 13 años de edad, quien sufrió una lesión penetrante con un alambre en el dedo mayor de la mano derecha a nivel de la segunda falange. Consulta en el centro de salud más cercano, donde se le realizó una radiografía de mano y se medicó con trimetoprima-sulfametoaxazol (TMS), se desconoce la dosis y la duración del tratamiento.

A los 25 días reconsulta al centro de salud por presentar tumoración local en el dedo, con aumento de la temperatura y eritema, por lo que se derivó al Servicio de Traumatología del Hospital de Niños «Dr. Orlando Alassia».

En la anamnesis, la madre del paciente niega que haya presentado fiebre, drenaje espontáneo e impotencia funcional. Se efectúa el examen clínico, se solicitan estudios por imágenes de tomografía axial computarizada (TAC), ecografía, radiografía simple y estudios de laboratorio.

Los hallazgos vinculados a la radiología simple y la TAC en este paciente resultaron patognomónicos de osteomielitis crónica, secundaria a una forma aguda no curada, a saber: 1. Secuestro: hueso necrótico por infección o isquemia producida por la misma. 2. Involucro: proliferación perióstica concéntrica en laminillas óseas, del hueso sano vecino. 3. Cloaca: solución de continuidad en el hueso cortical, por la que se evacúa el material purulento, desde la medular a las partes blandas

vecinas, con eventual formación de fistulas únicas o múltiples (*Figura 1*).

Los estudios de laboratorio arrojaron los siguientes resultados: hemoglobina: 12.6 g/dL; hematocrito (Hto): 38%; leucocitos: 12,000/mm³ - neutrófilos: 52%; linfocitos: 14%; eosinófilos: 28%; monocitos: 6%; basófilos: 0% - plaquetas: 273,000/mm³; velocidad de sedimentación globular (VSG): 16 mm/h y PCR: 0.39 mg/L.

Se decide internar al paciente y se indica tratamiento quirúrgico y antibiótico con terapia intravenosa (IV), según el protocolo.

El procedimiento quirúrgico confirmó el diagnóstico presuntivo de osteomielitis crónica y permitió la obtención de material óseo, secreción de piel y partes blandas (PypB) para examen bacteriológico.

Se indicó clindamicina 40 mg/kg/día cada seis horas IV, cefalotina 50 mg/kg/dosis IV, previo a la intervención quirúrgica. A las 24 horas se agregó gentamicina 5 mg/kg/día cada 24 h IV.

En los cultivos de las muestras de secreción y material óseo se recuperó *Pasteurella canis* y en PypB no se obtuvo desarrollo.

La identificación se realizó mediante pruebas bioquímicas (*Tabla 1*), sistema automatizado VITEK® 2 Compact y su identidad fue confirmada en el Servicio de Bacteriología Clínica INEI-ANLIS «Dr. Carlos G. Malbrán» mediante métodos moleculares. El estudio de sensibilidad antibiótica se realizó mediante el método epsilométrico, utilizando tiras de difusión en gradiente (E-test, bioMérieux), y por el método de difusión con discos, siguiendo las recomendaciones del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de los antibióticos ensayados fueron: cefotaxima < 0.016 µg/mL, penicilina = 0.125 µg/

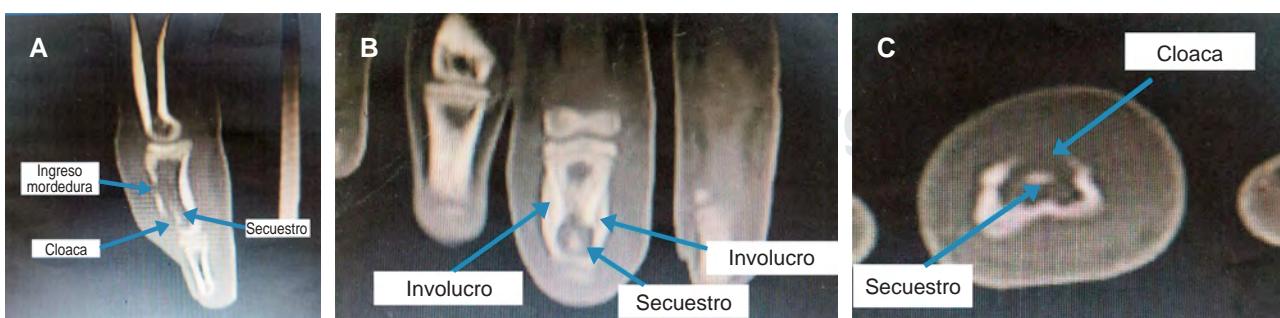


Figura 1: Imágenes de tomografía axial computarizada (TAC) preoperatoria. **A)** TAC de segunda falange, plano sagital, donde se observa secuestro y cloaca cercanos al lugar donde se produjo la lesión. **B)** TAC, plano frontal, se observa involucro en torno al secuestro. **C)** TAC, plano axial, se observa secuestro y cloaca.

Tabla 1: Resultados de las pruebas bioquímicas.

Pruebas bioquímicas	Resultados
Catalasa	+
Oxidasa	+
Ácido a partir de glucosa	+
Ácido a partir de lactosa	-
Indol	+
Ornitina descarboxilasa	+

mL. Ambos antibióticos fueron categorizados como sensibles según CLSI M45. Se ensayó TMS por el método de difusión con discos, resultando sensible según el mismo documento.⁵

Una vez conocido el resultado del cultivo, se volvió a interrogar al paciente, quien manifestó que la lesión de su mano se debía a la mordedura de un perro. Al tener en cuenta la presentación clínica, los resultados de los estudios por imágenes y de laboratorio se estableció como diagnóstico osteomielitis crónica de la falange media del dedo mayor de la mano derecha, y frente a los resultados del cultivo se decidió rotar el tratamiento antibiótico a amoxicilina/ácido clavulánico y suspender clindamicina y gentamicina.

A los siete días del postoperatorio, por presentar buena evolución clínica, se decidió externar al paciente, rotando el tratamiento antibiótico a amoxicilina 500 mg/12 h y citándolo a control médico ambulatorio. Transcurridos los 30 días de tratamiento oral se decidió suspenderlo debido a la resolución del cuadro clínico.

DISCUSIÓN

La osteomielitis crónica secundaria a un episodio agudo, no curado, se define por la presencia de las alteraciones anatomo-patológicas ya descriptas: secuestro, involucro y cloaca, que eternizan la presencia de gérmenes, y esos focos residuales de infección dan lugar a episodios recurrentes de recalentamiento del proceso.

El paso a la cronicidad de la infección inicial puede ser motivada por gravedad extrema del proceso agudo (virulencia del germe, dosis infectante, inmunodepresión), o por tratamiento inadecuado, tardío o ausente.

En el caso presentado, el tratamiento de la osteomielitis aguda inicial no fue exitoso. El paso a la cronicidad se produjo rápidamente, en menos de

treinta días, según la información brindada por el paciente y sus familiares.

Múltiples organismos son a menudo contaminantes en las heridas por mordeduras de animales, siendo los más frecuentes *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Pasteurella* spp., *Capnocytophaga* spp., anaerobios, entre otros. Esta situación puede llevar a infecciones polimicrobianas, por lo tanto, es necesario tomar material de la zona afectada para cultivo y orientar el tratamiento. En el caso presentado, la infección fue monomicrobiana. Las infecciones mixtas deben tenerse en cuenta al prescribir antibióticos empíricos para el tratamiento de la infección establecida después de mordeduras de animales. La amoxicilina/ácido clavulánico generalmente cubre todos estos organismos (excepto *S. aureus* resistente a la meticilina) y, puntualmente, la experiencia clínica y numerosos estudios *in vitro* indican que penicilina G es el fármaco de elección para infecciones por *Pasteurella*.^{4,6-12}

Las especies de *Pasteurella* son conocidas por ser de las más prevalentes en la microbiota oral, nasofaringea y del tracto respiratorio alto de los animales domésticos, estando presentes en alrededor de 60% de los perros y 70-90% de los gatos.¹³ *Pasteurella multocida* y *canis* se asocian con frecuencia a patología humana, rara vez las demás especies son responsables de infecciones en humanos. La forma más común de la enfermedad es la infección de PypB, a menudo tras mordedura o arañazo de un perro o gato, y con menor frecuencia las infecciones osteoarticulares, respiratorias y abdominales.^{8,11,12,14} A diferencia de la celulitis, la osteomielitis es una complicación rara después de las mordeduras de perros y gatos. Como los sitios más comunes son áreas donde los huesos y los tendones están cerca de la superficie, la osteomielitis ocurre con mayor frecuencia en los huesos de los dedos, la mano, el antebrazo o la pierna.⁷ Es muy importante la terapia antibiótica temprana y el seguimiento clínico y multidisciplinario (traumatólogos, pediatras, infectólogos, rehabilitadores si es preciso) de los pacientes con osteomielitis, para asegurar un mejor seguimiento y adecuado cumplimiento del tratamiento antibiótico hasta la curación del proceso.¹⁵ El espectro de infección en humanos causada por *Pasteurella* toma tres formas clínicas, que incluyen: 1. Infecciones locales de tejidos blandos como abscesos, celulitis y linfangitis después de mordeduras y/o rasguños de animales; 2. Infección asociada con exposición atraumática de animales y 3. Infección sistémica.⁷ El

primer mecanismo es el que probablemente estuvo implicado en el caso presentado.

Pasteurella canis está compuesta por dos biotipos: el biotipo 1 se encuentra con mayor frecuencia en la cavidad oral de los caninos, y el 2 en bovinos. Ambos se diferencian por la reacción del indol. Dicha prueba es positiva para el biotipo 1 y negativa para el 2.⁴ Nuestro aislamiento resultó indol positivo, coincidente con el caso presentado. Referido a la susceptibilidad y los antimicrobianos, nuestro aislado presentó sensibilidad a los tres antibióticos ensayados: penicilina, cefotaxima y TMS. Estos resultados coinciden con la mayoría de los autores que reportan a *Pasteurella* sensible a penicilina.

CONCLUSIÓN

Si bien *Pasteurella canis* es un importante patógeno asociado a infecciones ocasionadas por mordeduras de perro, existen pocos casos reportados de osteomielitis producida por esta bacteria. Comunicamos el caso de un paciente pediátrico con osteomielitis crónica, secundaria a una forma aguda, por inoculación directa (no hematógena) por *Pasteurella canis*. El aislamiento se relacionó con la lesión sufrida, siendo éste el primer hallazgo en nuestro servicio. En nuestro caso, a pesar de que la TMS es un antibiótico útil, la progresión de la infección a osteomielitis crónica podría deberse a una inadecuada dosificación o duración del tratamiento. Ambos procedimientos, el quirúrgico y el cultivo, seguido de la identificación del germen, fueron de capital importancia para la satisfactoria evolución del paciente hasta su curación, en un corto lapso de tiempo, considerando el tipo de infección que padecía.

REFERENCIAS

1. Casallas-Rivera M, Faccini-Maínez Á, Perdomo-Beltrán N, Botero-García C, Bravo J, Pérez-Díaz C. Septicemia hemorrágica y empiema pleural por *Pasteurella canis*. Rev chil. infectol. 2016; 33 (1): 85-88. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000100015>
2. Cueto-López M, Pascual-Hernández A. *Pasteurella multocida*. Departamento de microbiología. Hospital universitario "Virgen Macarena". Sevilla; 2002.
3. De la Puente Redondo VA, Gutiérrez Martín CB, García del Blanco N, Antolín Ayala MI, Alonso Alonso P, Rodríguez Ferri EF. Systemic infection by *Pasteurella canis* biotype 1 in newborn puppies. J Comp Pathol. 2000; 123 (2-3): 195-197. doi:10.1053/jcpa.2000.0394.
4. Negi SS, Mehta R, Gade N. Unusual Aetiology of *Pasteurella canis* Biovar 2 Causing Dacryocystitis in HIV Patient: A Case Report and Review of Literature. J Clin Diagn Res. 2017; 11 (2): DD01-DD03. doi:10.7860/JCDR/2017/22302.9388.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria. 3rd edition. CLSI Guideline M45. Wayne PA; 2016.
6. Hazelton BJ, Axt MW, Jones CA. *Pasteurella canis* osteoarticular infections in childhood: review of bone and joint infections due to *Pasteurella* species over 10 years at a tertiary pediatric hospital and in the literature. J Pediatr Orthop; 2013; 33 (3): 34-38. doi: 10.1097/bpo.0b013e318287ffe6 (8).
7. Hara H, Ochiai T, Morishima T, Arashima Y, Kumasaka K, Kawano KY. *Pasteurella canis* osteomyelitis and cutaneous abscess after a domestic dog bite. J Am Acad Dermatol. 2002; 46 (5 Suppl): S151-S152. doi: 10.1067/mjd.2002.106350. PMID: 12004298.
8. Braun JS, Morales IR, Méndez PE, Orriols WM, Ramos JS, Triantafilo VV. Infecciones por *Pasteurella* spp: reporte de 20 casos en un periodo de quince años. Rev. chil. infectol. 2002; 19 (2): 74-78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-1018200200002>
9. Hannouille J, Belgrado JP, Vankerchove S, Vandermeeren L. Breast implant infection with *Pasteurella canis*: first case-report. 2019; 86-88. sci-hub.st/10.1016/j.jpra.2019.07.006
10. Alonso-De León MT, Santiago-Jiménez HL, Abascal L, Moreno-Sánchez F, Valente-Acosta B. Osteomielitis secundaria a *Pasteurella canis*. Med int Méx. 2019; 35 (4): 612-618. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2457>
11. Lopardo H. Microbiología de las infecciones posteriores a mordeduras. Med Infant. 2018; 24: 38-45.
12. Faceira A, Póvoa S, Soutoiro P, Ceia F, Ferreira S. Human infection by *Pasteurella canis*. A case report. Porto Biomedical Journal. 2017; 2 (2): 63-65. doi: 10.1016/j.pbj.2017.01.005.
13. Navarro-Navajas A, Ariza-Ordoñez N, Barrera C. Bacteriemia por *Pasteurella multocida* asociada al contacto con un animal doméstico. Rev. chil. infectol. 2019; 36 (5): 667-669. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000500667>
14. Cerviño IC, Álvarez JPM, Domínguez SG, Mora MM, Hidalgo GR, De la Calle MÁD, Arroyo JRG-M. Un caso de peritonitis por *Pasteurella canis* en paciente en diálisis peritoneal y revisión de la literatura. 2012; 33 (1): 17-21.
15. Hernández T, Zarzoso S, Navarro ML, Santos MM, González F, Saavedra J. Osteomielitis y artritis séptica. En: Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica. 3ra ed. Madrid; Ed. ERGON: 2011.

Financiamiento: El artículo no presenta fuente de financiamiento.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Correspondencia:

Gabriela Degiovanni

E-mail: gabidegiovanni@hotmail.com

Fosfocil®



Fosfocil. Fostomicina. Cápsulas, suspensión y solución inyectable. Antibiótico bactericida fosfónico. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada cápsula contiene: Fostomicina calcíca monohidratada equivalente a 500 mg. Excipiente cbp 1 cápsula. Suspensión cada 100 ml contiene: Fostomicina calcíca monohidratada equivalente a 5 g de Fostomicina vehículo cbp 100 ml. Solución inyectable IM cada frasco ampolla con polvo contiene: Fostomicina disódica equivalente a 1 g, 0.5 g de Fostomicina. Excipiente cbp. La ampolla con diluyente contiene: Clorhidrato de lidocaína 30 mg, 15 mg. Agua inyectable cbp 4 ml 2 ml. Solución inyectable IV. El frasco ampolla con polvo contiene: Fostomicina disódica equivalente a 1 g, 4 g de Fostomicina. La ampolla con diluyente: Agua inyectable cbp 10 ml. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Infecciones urinarias complicadas y no complicadas como cistitis, pielitis, pielonefritis, prostatitis, uretritis y uretritis gonocócica. Infecciones respiratorias: amigdalitis, faringitis, sinusitis, otitis media, laringitis, bronquitis y neumonías. Infecciones ginecobstéticas: bacterias durante el embarazo, anéxtitis, aborto y parto sépticos, mastitis y abscesos mamarios. Infecciones de la piel y tejidos blandos: furunculosis, celulitis, piodermitis y heridas infectadas. Infecciones gastrointestinales: Diarrea bacilar, gastroenteritis, fiebre tifoidea y paratifoidea. Otras infecciones: Septicemias, endocarditis bacteriana, meningitis y abscessos cerebrales, osteomielitis, artritis séptica e infecciones quirúrgicas o aquellas infecciones producidas por gérmenes sensibles a este antibiótico. **CONTRAINdicACIONES:** Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula. **PRECAUCIONES GENERALES:** La administración de más de 3 g por vía oral puede causar heces blandas o diarrea. La suspensión contiene 30.52 por ciento de azúcar. **Fosfocil IM** contiene lidocaína en consecuencia no debe administrarse por vía intravenosa. Si se precisan dosis superiores a 8 g al día, se debe pasar a la administración intravenosa. Las formas inyectables de **Fosfocil** se calientan al disolver el producto y eso es apreciable al tacto además contienen 14.5 mEq de Na/g, ello deberá tenerse en cuenta cuando sea necesario controlar la administración de sodio (pacientes cardíopatas descompensados, hipertensos graves y estados edematosos). **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Estudios efectuados en animales no han evidenciado efectos sobre estos períodos. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Como sucede con los demás antibióticos, **Fosfocil** puede producir en algún caso, heces blandas o diarrea. En algunos pacientes hipersensibles al fármaco puede presentarse rash que generalmentecede, no impidiendo en la mayoría de los casos continuar con el tratamiento. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Hasta el momento no se han descrito. Las asociaciones con penicilinas, cefalosporinas, aminglucósidos, colistina y vancomicina son sinérgicas, sin producir antagonismo o resistencia cruzada. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉSIS, MUTAGENÉSIS, TERATOGENÉSIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** No se han reportado hasta el momento efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN:** **Vía oral:** Niños con más de 40 kg y adultos: 1 cápsula cada 6 hrs o 2 cápsulas c/8 hrs (50 mg/kg/día c/6-8 hrs). Niños de 20 a 40 kg: 1 a 2 cucharaditas de 5 ml c/6 hrs (50 mg/kg/día c/6-8 hrs). Prematuros y niños con menos de 20 kg: 1/2 a 1 cucharadita de 5 ml c/6 hrs (100 mg/kg/día c/6-8 hrs). **Vía intramuscular:** Niños con más de 40 kg y adultos: 1 a 2 gr c/6-8 hrs (50-100 mg/kg/día c/6-8 hrs). Niños de 20 a 40 kg: 1/2 a 1 gr c/6-8 hrs (100-150 mg/kg/día c/6-8 hrs). Prematuros y niños con menos de 20 kg: 125-250 mg c/6-8 hrs (100-200 mg/kg/día c/6-8 hrs). **Vía intravenosa:** Niños con más de 40 kg y adultos: 1-4 gr c/6-8 hrs (100-200 mg/kg/día c/6-8 hrs. o en venoclisis por goteo continuo). Niños de 20-40 kg: 500 mg a 2 gr c/6-8 hrs (100 a 300 mg/kg/día c/6-8 hrs. o en venoclisis por goteo continuo). Prematuros y niños con menos de 20 kg: 125-500 mg c/6-8 hrs (100 a 400 mg/kg/día c/6-8 hrs. o en venoclisis por goteo continuo). **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS):** Hasta el momento no se han reportado. **PRESENTACIONES:** Fosfocil cápsulas caja con 6 y 12 cápsulas de 500 mg cada una. Fosfocil suspensión caja con frasco con 3 g para preparar 60 ml. y cucharadita dosificadora. Fosfocil solución inyectable IM caja con frasco ampolla con 500 mg y 1 g y ampolla con 2 y 4 ml respectivamente. Fosfocil solución inyectable IV caja con frasco ampolla con 1 g y ampolla con 10 ml de diluyente y caja con frasco ampolla con 4 g. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Conservése a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar fresco. Fosfocil suspensión se presenta para preparación extemporánea por lo que una vez preparada se mantiene estable por 15 días. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica.

Hecho en México por: **Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.**
Camino a San Luis Rey 221, Celaya, Gto. 38137

Nombre	No. Registro	Autorización IPPA
Fosfocil cápsulas	84969 SSA IV	GEAR-03361200784/RM 2003
Fosfocil suspensión	84970 SSA IV	CEAR-04390106848/RM 2004
Fosfocil sol. Iny. IM	86824 SSA IV	GEAR-03361200781/RM 2003
Fosfocil sol. Iny. IV	87806 SSA IV	GEAR-03361200786/RM 2003

No. de entrada: 093300203A2310

FOSF-01A-09

Cetus

Senosiain



Rezplen®

Claritromicina/Ambroxol

La unión que da la solución

Cuando el proceso infeccioso de vías respiratorias cursa con hipersecreción,

Rezplen

es la unión que da la solución.



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



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

Itra

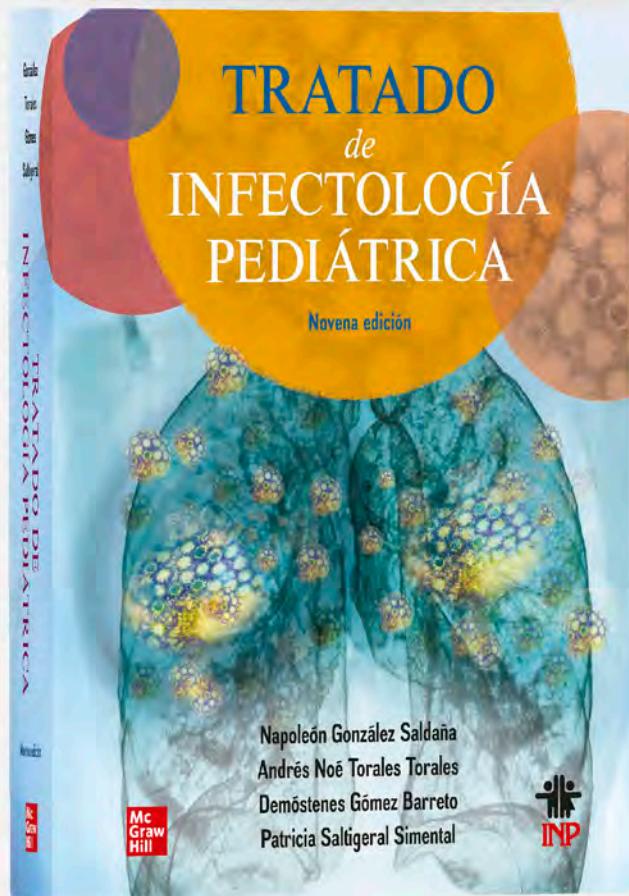
Senosiain

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

AUTORES:

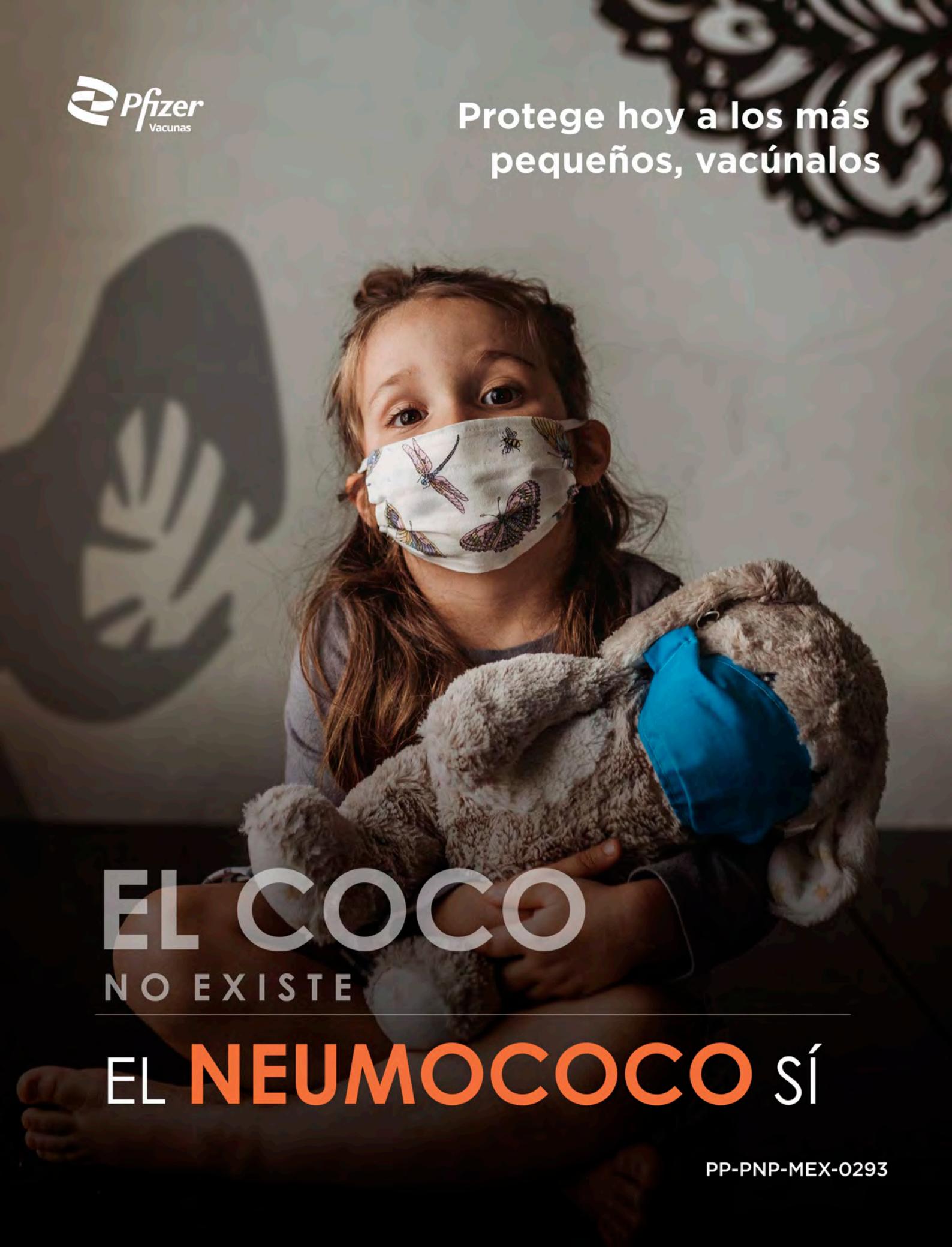
NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
ANDRÉS NOÉ TORALES TORALES
DEMÓSTENES GÓMEZ BARRETO
PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL

- Esta nueva edición consta de XIV secciones que incluyen un total de 102 capítulos de los cuales 7 capítulos son nuevos
- En esta edición se incluye una práctica Guía de medicamentos para auxiliar al médico en las prescripciones
- Incluye archivo gráfico a todo color que expone los aspectos más sobresalientes de las infecciones comunes
- Temas de actualidad relacionados con los determinantes epidemiológicos y sociales





Protege hoy a los más
pequeños, vacúnalos



EL COCO
NO EXISTE

EL NEUMOCOCO SÍ

PP-PNP-MEX-0293

Nueva boquilla de seguridad Stérimar

0 a 3 años

SISTEMA DE MICRODIFUSIÓN
CON SUAVE ROCÍO ULTRAFINO

TOPE DE SEGURIDAD
AUTOBLOQUEANTE



SUAVE TEXTURA
ANTIDERRAPANTE

NO REMOVIBLE
NO SE CONTAMINA



No. de Registro 1015C2014 SSA

No. de Registro 01037C2000 SSA



Jarsix®

Menos es más

Nuevo

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

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

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

24hr
de alivio

Tabletas y solución:

Adultos y
>12 años

1 tableta cada
12 horas

6-12 años,
> 30 kg

5 ml cada
12 horas

4-6 años,
30 kg o menos

2.5 ml cada
12 horas

Revisar IPP:



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

ALTAIA®

Senosiain®