

REVISTA LATINOAMERICANA DE

# INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

VOLUMEN 35, NÚMERO 2 ABRIL-JUNIO 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, Canada.



## MENSAJE

Celebrando 35 años de la publicación de la Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica  
*Napoleón González Saldaña, Marte Hernández Porras*

## EDITORIAL

Neumococo y esquemas de vacunación  
*Marte Hernández Porras, Ilse María Julia Herbas Rocha*

## SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA SEIP

Tratamiento antibiótico de la infección por *Clostridioides difficile* en niños:  
nuevas evidencias y perspectivas futuras  
*Walter Alfredo Goycochea-Valdivia, Ana Capilla Miranda, Carmen García Malagón*

## HIGHLIGHTS

Virus Cache Valley: *Orthobunyavirus*, geográficamente extendido en América  
*Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano*

## ARTÍCULO ORIGINAL

Factores de predicción de inmunodeficiencias en niños con tuberculosis:  
experiencia de un hospital de tercer nivel en México  
*Giancarlo Hernán Cristerna Tarrasa, Astrid Anaid Hernández Soto, José Iván Castillo Bejarano, Napoleón González Saldaña*

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Meningoencefalitis por herpes virus humano 6 (HHV-6) en un paciente  
pediátrico: reporte de caso y revisión de la literatura  
*Maria Vanessa Martínez Astudillo, Nancy Evelyn Aguilar Gómez*

Dengue neonatal: serie de casos  
*César Eduardo Juárez Campos, Daniel Duran Guerra, Oscar Eduardo Ceja Mejía, Daniel Cortez Comparan, Javier Abel Baeza Casillas, David Enrique Díaz Santana Bustamante, Yuriria Berenice Benavides García, Katy Lizeth Reyes Hernández, Ulises Reyes Gómez, Guillermo Uribe Ramos, Sofía Jacqueline Baeza Magaña, María Elena Vargas Mosso, Carlos Uriel Mercado Díaz*

## CASOS CLÍNICOS

¿Cuál es su diagnóstico? Persistencia de fiebre en paciente oncológico con neutropenia profunda  
*Ana Jocelyn Carmona Vargas, Giancarlo Hernán Cristerna Tarrasa*

Encefalopatía por COVID-19 en niños: a propósito de dos casos  
*Roger Ildelfonso Huanca, Roxana García Bazan, Luz Zegarra Espinoza, Dimas Rodríguez Conde, Verónica Echeagaray David, Felicia Lazo Castañeda*

Respuesta al caso clínico: Persistencia de fiebre  
en paciente oncológico con neutropenia profunda

En procesos gripales y resfriado común...

# Dimegan-D



Loratadina mas Fenilefrina en Microesferas de liberación prolongada



- síntomas x  
+ tiempo

Revisar IPP:



Cetus

Senosiain®



Mesa Ejecutiva SLIPE 2021-2023

<b>Presidente</b>	Dr. Roberto Debbag	Argentina
<b>Vicepresidente</b>	Dra. María Luisa Ávila Agüero	Costa Rica
<b>Secretaría</b>	Dra. Liliana Vázquez	Argentina
<b>Tesorero</b>	Dr. José Brea del Castillo	República Dominicana
<b>Vocal</b>	Dra. Angela Gentile	Argentina
<b>Vocal</b>	Dr. Wilfrido Coronell	Colombia
<b>Vocal</b>	Dr. Eduardo López Medina	Colombia
<b>Vocal</b>	Dr. Juan Pablo Torres Torretti	Chile
<b>Vocal</b>	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**

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

**Delegados por país**

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

Sociedad Española de Infectología Pediátrica

Mesa Directiva

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

Mesa Directiva 2021-2023

**Presidente**

Dr. Enrique Rodríguez Barragán

**Vicepresidente**

Dr. Francisco Javier Otero Mendoza

**Secretario General**

Dr. Ismael Francisco Herrera Benavente

**Tesorera**

Dr. Mirella Vázquez Rivera

**Consejo Consultivo**

Dr. Napoleón González Saldaña  
Dr. Abiel Mascareñas de los Santos  
Dr. Raúl Romero Cabello  
Dr. Antonio Luévanos Velázquez

**Comité de Enseñanza**

Dr. Denisse Natalie Vaquera Aparicio  
Dr. Patricia Saltigeral Simental  
Dr. José Iván Castillo Bejarano  
Dr. Sarbelio Moreno Espinosa

**Comité de Fomento a la Investigación y Evaluación de Trabajos Libres**

Dr. Gerardo del Carmen Palacios Saucedo  
Dr. Uciel René Ochoa Pérez  
Dr. Daniel Ernesto Noyola Cherpitel

**Comité de Ingresos de Nuevos Socios**

Dr. Nancy Evelyn Aguilar Gómez  
Dra. Almudena Laris González  
Dr. Eduardo Arias de la Garza

**Coordinadores de Vinculación con Hospitales de Enseñanza de Pediatría de México**

Dr. Héctor Villanueva Clift  
Dr. Manuel Ybarra Muñiz  
Dr. Benjamín Madrigal Alonso  
Dr. Raúl Romero Feregrino

**Coordinador de Eventos Académicos y Redes Sociales**

**Vinculación Internacional**

Dr. Rodrigo Romero Feregrino

**Vocal de Asuntos Generales**

Dr. Lucía Martínez Medina

**Asesores Académicos**

Dr. Napoleón González Saldaña  
Dr. Luis A. Eguiza Salomón

**Secretarios Académicos**

Dr. Mercedes Macías Parra  
Dr. Raúl Romero Cabello

**Asesores de Ética y Buenas Prácticas**

Dr. Armando Rentería Cárdenas  
Dr. Carlos Nesbitt Falomir

**Vocal de Enlace con la Secretaría de Salud**

Dr. Juana Del C. Chacón Sánchez

**Vinculación y Extensión**

Dr. Enrique Baltazar Guerrero  
Dra. Lorena Rodríguez Muñoz  
Dr. Alberto Campos Sierra  
Dr. César Martínez Longoria

**Vocal de Asuntos Internacionales**

Dr. Abiel Mascareñas de los Santos

**Asesoría de Innovación, Calidad y Nuevos Proyectos**

Dr. Jetzamin Gutiérrez Muñoz  
Dr. Ulises Reyes Gómez

**Comité Editorial**

Dr. José Luis Castañeda Narváez  
Dra. María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval

**Comité de Investigación**

Dr. Gerardo Del C. Palacios Saucedo  
Dr. Sarbelio Moreno Espinosa  
Dr. Enrique Chacón Cruz

Dr. Pedro A. Martínez Arce

Dra. Mónica Mercado Uribe

Dr. José de Jesús Coria Lorenzo

**Vocal de la Ciudad de México**

Dr. Francisco J. Otero Mendoza

**Vocales del Interior del País**

Dra. Rocío Arias Cruz

Dr. Germán Sorchini Barrón

**Comité asesor permanente**

Dr. Andrés Noé Torales Torales

Dr. Napoleón González Saldaña

Dr. Luis Eguiza Salomón

Dr. Marte Hernández Porras

Dr. F. Javier Ortiz Ibarra

Dr. Carlos Nesbitt Falomir

Dra. Mercedes Macías Parra

Dra. Lucía Martínez Medina

Dra. Patricia Saltigeral Simental

Dr. Mirella Vázquez Rivera

Dr. José Luis Castañeda Narváez

Dra. Amalia Becerra Aquino

Dr. José Carlos Pérez Escobedo

Dr. Alfredo Morayta Ramírez

Dr. Antonio Luévanos Velázquez

Dr. Luis Xochihua Díaz

**Delegados estatales de la AMIP**

**Aguascalientes**

Dr. Benjamín Madrigal Alonso

Dra. Lucía Martínez Medina

**Baja California**

Dr. Jorge Field Cortazares

**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 Anda Gómez

Dra. Mónica L. Reyes Berlanga

Dr. Rafael Hernández Magaña

**Hidalgo**

Dr. José Manuel Juárez Soto

**Jalisco**

Dr. Arturo Plascencia Hernández

Dr. Carlos H. Castellanos González

Dr. Antonio Luévanos Velázquez

**Michoacán**

Dr. José Luis Calderón Rodríguez

Dr. Juana del C. Chacón Sánchez

**Morelos**

Dr. Ángel C. Martínez Ramírez

**Nayarit**

Dr. Francisco Matías Soría Saavedra

**Nuevo León**

Dr. Abiel Mascareñas de los Santos

Dra. Amalia 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 Fuente Florencia

**Zacatecas**

Dr. Marco Antonio Macías Flores

Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Editor Científico

Dr. Napoleón González Saldaña

Coeditor

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. Calli Farhat †	(Brasil)
Dr. Francisc Asensi-Botet	(España)
Dr. Javier Aristegui Fernández	(España)
Dr. José Brea Del Castillo	(Rep. Dominicana)
Dra. Miriam de Lourdes Dueñas	(El Salvador)
Dr. Eduardo Suárez	(El Salvador)
Dra. María Luisa Ávila Agüero	(Costa Rica)

Colaboración Especial

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

Comité Editorial Nacional

Dr. Giancarlo Hernán Cristerna Tarrasa	(AMIP)
Dr. José de Jesús Coria Lorenzo	(HIM)
Dr. Agustín de Colsa Ranero	(INP)
Dra. Mercedes Macías Parra	(INP)
Dr. Gerardo Palacios Saucedo	(IMSS)
Dr. Luis Xochihua Díaz	(INP)
Dra. Patricia Saltigeral Simental	(INP)
Dra. Hilda Guadalupe Hernández Orozco	(INP)
Dr. Abiel Mascareñas de los Santos	(WSPID)
Dr. Raymundo Rodríguez Herrera	(INP)

Editor Responsable

Dr. Napoleón González Saldaña

Dirección Científica

Dr. Napoleón González Saldaña

Dr. Marte Hernández Porras

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



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 2, Abril-Junio de 2022, es una publicación trimestral editada por la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, A.C. y Graphimedica 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 reierte a sus autores. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación en cualquier medio impreso o digital sin previa autorización por escrito del Editor.

Arte, diseño, composición tipográfica, preprints, impresión y distribución por Graphimedica, 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

### Mensaje

- 55 **Celebrando 35 años de la publicación de la Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica**  
*Celebrating 35 years of publication of the Latin American Journal of Pediatric Infectious Diseases*  
Napoleón González Saldaña, Marte Hernández Porras

### Editorial

- 58 **Neumococo y esquemas de vacunación**  
*Pneumococcus and vaccination schemes*  
Marte Hernández Porras, Ilse María Julia Herbas Rocha

### Sociedad Española de Infectología Pediátrica SEIP

- 60 **Tratamiento antibiótico de la infección por *Clostridioides difficile* en niños: nuevas evidencias y perspectivas futuras**  
*Antibiotic treatment of Clostridioides difficile infection in children: new evidence and future perspectives*  
Walter Alfredo Goycochea-Valdivia, Ana Capilla Miranda, Carmen García Malagón

### Highlights

- 64 **Virus Cache Valley: *Orthobunyavirus*, geográficamente extendido en América**  
*Cache Valley Virus: Orthobunyavirus, geographically widespread in America*  
Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

### Artículo original

- 67 **Factores de predicción de inmunodeficiencias en niños con tuberculosis: experiencia de un hospital de tercer nivel en México**  
*Risk factors for prediction of immunodeficiencies in children with tuberculosis. Experience of a third level hospital in Mexico*  
Giancarlo Hernán Cristerna Tarrasa, Astrid Anaíd Hernández Soto, José Iván Castillo Bejarano, Napoleón González Saldaña

### Artículos de revisión

- 74 **Meningoencefalitis por herpes virus humano 6 (HHV-6) en un paciente pediátrico: reporte de caso y revisión de la literatura**  
*Human herpesvirus 6 (HHV-6) meningoencephalitis in a pediatric patient: case report and review of the literature*  
María Vanessa Martínez Astudillo, Nancy Evelyn Aguilar Gómez
- 81 **Dengue neonatal: serie de casos**  
*Neonatal dengue: case series*  
César Eduardo Juárez Campos, Daniel Duran Guerra, Óscar Eduardo Ceja Mejía, Daniel Cortez Comparan, Javier Abel Baeza Casillas, David Enrique Díaz Santana Bustamante, Yuriria Berenice Benavides García, Katy Lizeth Reyes Hernández, Ulises Reyes Gómez, Guillermo Uribe Ramos, Sofía Jacqueline Baeza Magaña, María Elena Vargas Mosso, Carlos Uriel Mercado Díaz

### Casos clínicos

- 86 **¿Cuál es su diagnóstico? Persistencia de fiebre en paciente oncológico con neutropenia profunda**  
*What is your diagnosis? Persistence of fever in an oncologic patient with profound neutropenia*  
Ana Jocelyn Carmona Vargas, Giancarlo Hernán Cristerna Tarrasa
- 88 **Encefalopatía por COVID-19 en niños: a propósito de dos casos**  
*COVID-19 encephalopathy in children: about two cases*  
Roger Ildelfonso Huanca, Roxana García Bazan, Luz Zegarra Espinoza, Dimas Rodríguez Conde, Verónica Echeagaray David, Felicia Lazo Castañeda
- 92 **Respuesta al caso clínico: Persistencia de fiebre en paciente oncológico con neutropenia profunda**  
*Answer to the clinical case: Persistence of fever in an oncologic patient with profound neutropenia*



## Celebrando 35 años de la publicación de la Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Celebrating 35 years of publication of the Latin American Journal of Pediatric Infectious Diseases

Napoleón González Saldaña,\* Marte Hernández Porras†

\* Editor en Jefe de la Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica.

† Coeditor de la Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica.

Miembros de la *World Association of Medical Editors (WAME)*.

Hace 35 años gracias a la visión del grupo de Infectología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, en el que se encontraban los doctores Napoleón González Saldaña, Noé Torales, Demóstenes Gómez Barreto, entre otros, se planeó la difusión académica en una revista médica dedicada a las áreas de Infectología Pediátrica. El nombre era Revista de *Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, aparece con el volumen I, número 1, en el trimestre septiembre-noviembre del año 1987 (*Figura 1*), con la idea de difundir a la población médica en general las experiencias en enfermedades infecciosas pediátricas que se estaban viviendo en esos años, así como transmitir la actualización de nuevas enfermedades, diagnósticos, tratamientos y la prevención.

Al inicio, el equipo editorial estuvo conformado por el Editor en Jefe doctor Napoleón Gómez Saldaña, el Coeditor doctor Marte Hernández Porras, con un comité editorial que incluía a infectólogos pediatras de diferentes instituciones, como los doctores Juan Pedro del Villar Ponce, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Luis Arturo Eguiza Salomón, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Demóstenes Gómez Barreto, Hospital Infantil de México (HIM), Andrés Torales Torales (IMSS, Puebla), Patricia

Saltigeral Simental, Instituto Nacional de Pediatría (INP), Mercedes Macías Parra (INP), Raúl Romero Caballero, Hospital General de México (HGM), Belisario Gutiérrez Ortiz (INP), Griselda Hernández Tepichin (INP), Baltazar Barragán Hernández (ISSSTE), José Luis Castañeda Narváez (INP) y nuestros editores internacionales iniciales líderes en sus áreas, como los doctores Eduardo Gotuzzo (Perú), Hugo Trujillo Soto (Colombia), Miguel Tregnaghi (Argentina) y Enrique Fanta (Chile).

En un principio el obtener artículos para publicar en la revista fue más complicado de lo que se tenía pensado, incluso con los expertos en Infectología Pediátrica se tenía un retraso en la entrega de los artículos; sin embargo, el crecimiento de la revista fue exponencial. Posteriormente, la revista sirvió para la difusión del Simposio Internacional (el Simposio Internacional de Infectología Pediátrica de mayor prestigio en nuestro país hasta la fecha). Se dio paso para que nuestros investigadores jóvenes tuvieran un espacio para exponer sus trabajos de investigación; además, la revista se presentó como Órgano Oficial de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica.

Por situaciones de aspecto notarial se decidió el cambio de nombre de *Enfermedades Infecciosas en*



*Pediatría a Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica* en el año 2017, siendo Órgano Oficial de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, Órgano de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica A.C. y Órgano Oficial de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, indexada en:

1. Medigraphic, literatura biomédica.
2. Biblioteca de la Universidad de Regensburg, Alemania.
3. Google Académico.
4. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung, Berlin WZB.
5. Virtuelle Bibliothek Universität des Saarlandes, German.
6. Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Suiza.
7. Biblioteca electrónica de la Universidad de Heidelberg, Alemania.
8. Biblioteca del Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).
9. Biblioteca de la Universidad de Bielefeld, Alemania.



**Figura 1:** Portada del primer número de la Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría.

**Tabla 1:** Total de visitas anuales y diarias del año 2020 y 2021 de la Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica.

Año	Países	Total de visitas	Promedio diario	Total de consultas	Promedio diario
2020	81	191,457	526	167,872	460
2021	99	515,856	1,430	401,407	1,100

10. Research Institute of Molecular Pathology (IMP), Institute of Molecular Biotechnology (IMBA), Electronic Journals Library, Vienna, Austria.
11. Max Planck Institute for Comparative Public Law and International Law.
12. Library of the Carinthia University of Applied Sciences (Austria).
13. LATINDEX. Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal.
14. Biblioteca de la Universidad de Ciencias Aplicadas y Artes Hochschule Hannover (HSH).

En la actualidad, se han ampliado los comités internacionales de la revista así como un gran número de colaboradores especiales y del Comité Editorial Nacional, por lo que queremos compartir con todos nuestros compañeros que conforman la *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica* estos 35 años de trabajo y de satisfacción de poder difundir los conocimientos que se han adquirido por parte de los grupos de trabajo nacionales e internacionales en las áreas de infecciones en pediatría, las cuales en los últimos 15 años han tenido un giro radical en cuanto a la aparición de nuevos métodos de diagnóstico, nuevas enfermedades y tratamientos, así como el aspecto de prevención (vacuna), que sigue siendo la mejor manera para el control de las enfermedades.

Es importante señalar que en este número se agregará una nueva sección que se titula «¿Cuál es su diagnóstico?», a cargo del doctor G. Hernán Cristerna Terraza, destacado infectólogo del Instituto Nacional de Pediatría. Esta sección está dirigida en particular a residentes médicos jóvenes para que hagan ejercicio académico sobre sus conocimientos en enfermedades infecciosas, diagnóstico y manejo de las mismas, presentando casos reales con preguntas y respuestas, fundamentándose el diagnóstico y con bibliografía.

Por último, es una gran satisfacción que, a pesar de la pandemia, en el reporte anual del año 2021 fue consultada 401,407 veces y visitada 515,856 veces

por 99 países (*Tabla 1*), entre ellos EUA, México, Latinoamérica, España y otros países alrededor del mundo, lo cual demuestra lo importante de la difusión de la revista.

Seguiremos con entusiasmo para que la revista siga manteniendo la imagen de ética y mejorando la

difusión, en particular en USA, Latinoamérica y en el resto del mundo.

*Correspondencia:*

**Napoleón González Saldaña**

E-mail: drnagosal@hotmail.com



## Neumococo y esquemas de vacunación

### Pneumococcus and vaccination schemes

Marte Hernández Porras,\* Ilse María Julia Herbas Rocha†

\* Infectólogo pediatra del Instituto Nacional de Pediatría.

† Especialista en Epidemiología.

Los niños son el principal reservorio y transmisores de neumococos y estos son más a menudo resistentes a antibióticos.

Para el año 2002-2003 en un estudio donde se incluyeron niños de dos meses a cinco años se reportaron los serotipos prevalentes de *Streptococcus pneumoniae* colonizadores de nasofaringe en niños del Distrito Federal (ahora CDMX). Los serotipos que se aislaron con mayor frecuencia fueron 23 F, 35, 19 F, 11 A y 15 A, y con la vacuna heptavalente conjugada alcanzaría una cobertura de 54%.

Para el año 2010 de 7'600,000 de muertes ocurridas en niños menores de cinco años de edad en el mundo, 25% de éstos fue por neumonía, sepsis y meningitis siendo el *Streptococcus pneumoniae* la causa principal de estas enfermedades. La Organización Mundial de la Salud en 2008 reportó 500,000 niños fallecidos por esta bacteria, 90% de estas muertes ocurren en países en vías de desarrollo. En 2015 la neumonía fue responsable de 15% de todas las muertes en menores de cinco años en todo el mundo.

En personas mayores de 70 años la mortalidad con neumococo sigue siendo alta, se ha reportado desde 2007 un aumento de 33.6%. Comparando el año 1990 con 2017 hubo una disminución de 71.2% en los niños menores de cinco años y un aumento de 60.4% en los mayores de 70 años de edad, lo cual demuestra aumento de morbilidad y mortalidad en población adulta de alto riesgo mayor de 65 años a nivel mundial, dentro de estos grupos de edad los

inmunocomprometidos y las enfermedades crónicas tienen mayor riesgo de infectarse.

En el año 2000 se aprobó la primera vacuna conjugada de neumococo de 7 serotipos y por dos décadas dicha vacuna ha tenido un papel importante en la prevención de enfermedades causadas por neumococo en niños. En las últimas dos décadas contamos actualmente con vacunas conjugadas de neumococo de 7, 10 y 13 serotipos y dos vacunas nuevas que se encuentran en fase de aprobación de 15 y 20 serotipos en México.

Entre los años 2000 y 2008 la vacuna conjugada de neumococo (PCV7) fue introducida en los Programas Nacionales de Inmunización para niños de dos a 18 meses de edad de 26 países, incluyendo uno de ingreso medio. En diciembre del año 2011, 77 países ofrecieron la vacuna PCV7 universalmente con coberturas mayores de 50% con la vacuna.

Los serotipos que con frecuencia causan enfermedad pueden diferir según su geografía, por ejemplo, con las vacunas PCV 10-PCV 13 aumentaron las coberturas de protección de 60-90% con los serotipos propios de cada una de estas vacunas en todas las regiones, la diversidad de serotipos que causan enfermedades por neumococo es mayor entre los adultos que entre los niños.

Los datos de vigilancia de los países que tienen programas nacionales de vacunación contra PCV demostraron la prevención de la enfermedad por la vacuna y también entre niños y adultos no vacunados (protección de rebaño).





PCV 10 y PCV 13 reemplazaron rápidamente a PCV 7. En países que tenían programas con PCV 7. Muchos países adoptaron PCV de segunda generación, actualmente la PCV se ha incorporado a los programas nacionales de inmunización de 145 países, PCV 13 se han incorporado en 77% de estos programas y PCV 10 en 19%. En EUA poco después de la introducción de PCV 7 se presentó una escasez de esta vacuna, por lo que se aplicaron menos dosis que las recomendadas por protocolo, lo que motivó a muchos países a modificar el esquema original de tres + una vacunas a otra de dos + una y otras de tres + cero vacunas, aunque se ha demostrado que estos últimos programas alteran la inmunidad de rebaño y la erradicación del estado de portador.

El esquema de vacunación por protocolo con la vacuna conjugada de neumococo de 7 y 13 serotipos fue a los dos, cuatro y seis meses de edad con un refuerzo entre 12 y 18 meses (3+1); 30 países usaron un esquema (3+1) y 47 usaron esquema reducido de dosis (tres dosis primarias sin refuerzo) (3+0) o dos dosis primarias con refuerzo (2+1).

Actualmente la vacuna conjugada de neumococo de 10 serotipos no está licenciada en Estados Unidos, pero se usa en otros países. (Administración de Alimentación y Medicamentos de Estados Unidos) en individuos mayores de 18 años de edad para enfermedad invasiva por neumococo.

La vacuna conjugada de 20 serotipos está licenciada en Estados Unidos para prevenir neumonía y enfermedad invasiva en individuos adolescentes y adultos. En un estudio que compara la vacuna conjugada de 20 serotipos y la de 13 serotipos en 460 niños, la conjugada de 20 serotipos fue inmunogénicamente segura, similar a la vacuna conjugada de 13 serotipos.

## VACUNAS CONJUGADAS DE NEUMOCOCO

**PCV7:** 4 – 6B – 9V – 14 – 18C – 19F – 23F

**PCV10:** 1 – 4 – 5 – 6B – 7F – 9V – 14 – 18C – 19F – 23F

**PCV13:** 1 – 3 – 4 – 5 – 6A – 6B – 7F – 9V – 14 – 18C – 19A – 19F – 23F

**PCV15:** 1 – 3 – 4 – 5 – 6A – 6B – 7F – 9V – 14 – 18C – 19A – 19F – 22F – 23F – 33F

**PCV20:** 1 – 3 – 4 – 5 – 6A – 6B – 7F – 8 – 9V – 10A – 11A – 12F – 14 – 15B – 18C – 19A – 19F – 22F – 23F – 33F

Estas vacunas conjugadas muestran la transición de PCV de segunda generación a tercera generación, notando que la vacuna PCV 20 con los serotipos 9N-17F y 20 tendría el mismo número de serotipos conjugados que la vacuna de polisacáridos (PPSV23).

La dosis de refuerzo es importante en la prevención de la enfermedad. Actualmente hay reportes de serotipos multirresistentes que no están incluidos en ninguna vacuna PCV hasta hoy autorizada, éstos son los serotipos 35B y el serotipo 24F, el primero surgió en EUA y el segundo en Francia. Bangladesh reporta el serotipo 2 así como Guatemala e Israel, Reino Unido reporta los serotipos 8 y 12F. En Japón sus serotipos emergentes son 24F, 12F, 15A y 15B/C.

En el impacto con vacunas conjugadas de 10 y 13 serotipos los dos son adecuados para los serotipos de cada vacuna; sin embargo, en la protección cruzada de PCV10 contra el serotipo 19A no se han observado efectos de rebaño y la vigilancia en los países que la utilizan han mostrado aumentos en la enfermedad del serotipo 19A.

Con respecto a la vacunación con vacuna PCV de 7 y 13 serotipos no se levantan en forma adecuada anticuerpos, como el 6B Y 23F con dos dosis de la vacuna, mejorando esta respuesta con la dosis de refuerzo.

Hay controversia sobre la vacunación con PCV 13 en el esquema 3+1, 2+1 y 3+0; sin embargo, algunos reportes muestran que el esquema de vacunación 3+1 en los programas de inmunización podría reducir el estado del portador y en poblaciones donde no hay «puesta al día de la vacuna» no se pueden demostrar los efectos indirectos de la vacuna y los estudios para neumonía únicamente muestran un impacto con esquemas 3+1.

Por lo tanto, es importante tener esquemas de inmunización con vacuna de PCV13 (México) por arriba de 80%, aplicar esquemas «puestos al día de la vacuna» y vigilar la aplicación de vacunas de neumococo a los grupos de riesgo y a las personas de la tercera edad para saber cuál es la epidemiología real en esta población.

*Correspondencia:*

**Dr. Marte Hernández Porras**

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

# Tratamiento antibiótico de la infección por *Clostridioides difficile* en niños: nuevas evidencias y perspectivas futuras

Antibiotic treatment of *Clostridioides difficile* infection in children: new evidence and future perspectives

Walter Alfredo Goycochea-Valdivia,\* Ana Capilla Miranda,† Carmen García Malagón\*

\* Unidad de Infectología, Reumatología e Inmunología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

† Servicio de Pediatría. Hospital de Llerena, Extremadura, España.

## INTRODUCCIÓN

*Clostridioides difficile* es un bacilo grampositivo anaerobio estricto formador de esporas, agente etiológico de infecciones a nivel del colon que causa un espectro de enfermedad diverso; incluye diarrea, colitis pseudomembranosa, formas fulminantes y megacolon tóxico.<sup>1</sup> Sorprendentemente, la tasa de colonización asintomática en niños menores de dos años es alta, con una incidencia de enfermedad en la edad pediátrica menor que en el adulto, pero en aumento en los últimos años, asociada a determinados factores de riesgo (enfermedad inflamatoria intestinal, inmunosupresión, exposición al ambiente hospitalario y uso de antibióticos de amplio espectro).<sup>1,2</sup>

Paradójicamente, el incremento en la incidencia de la infección por *Clostridioides difficile* (ICD) en niños es inversamente proporcional a la cantidad de estudios y publicaciones que evalúan alternativas terapéuticas en esta población.<sup>3</sup> A finales de 2017 la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y la *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) publican la más reciente guía de manejo de ICD, incluyendo por primera vez recomendaciones en niños (publicada en febrero de 2018, actualizada en 2017);<sup>2</sup> no obstante, el cuerpo de evidencia para

éstas es ostensiblemente inferior al que fundamenta las recomendaciones en el adulto.<sup>2,3</sup>

Tras la publicación de la Guía de IDSA/SHEA 2017, se han difundido nuevos estudios pivótales que podrían determinar cambios en el paradigma actual del manejo en la población pediátrica de esta enfermedad.

## TRATAMIENTO ESTÁNDAR

El tratamiento idóneo de la ICD deberá reunir las siguientes características: (1) ser eficaz, (2) tener un espectro ajustado, (3) alcanzar concentraciones altas en heces, (4) tener una mínima absorción sistémica y (5) prevenir el desarrollo de recurrencias.<sup>3</sup> El manejo de la ICD en pediatría se ha suscrito tradicionalmente al uso limitado de vancomicina oral/rectal o metronidazol oral (intravenoso asociado a vancomicina en el caso de infección severa/fulminante), incluyendo el uso de posologías distintas para la vancomicina o pautas secuenciales con rifaximina para el manejo de las recurrencias, que se mantienen en las recomendaciones de la Guía IDSA/SHEA 2017 (*Tabla 1*).<sup>2-5</sup> Adicionalmente se ha reportado el uso de tratamientos alternativos como la nitaxozanida o el uso de rifaximina en monoterapia.<sup>3</sup>

**Citar como:** Goycochea-Valdivia WA, Capilla MA, García MC. Tratamiento antibiótico de la infección por *Clostridioides difficile* en niños: nuevas evidencias y perspectivas futuras. Rev Latin Infect Pediatr. 2022; 35 (2): 60-63. <https://dx.doi.org/10.35366/106655>

Recibido: 13-04-2022. Aceptado: 02-06-2022.



Como se observa en la [Tabla 1](#), las recomendaciones postuladas por la guía IDSA/SHEA 2017 cuentan con un bajo nivel de evidencia y una fuerza de recomendación débil en la mayoría de los casos,<sup>2</sup> destacando dos aspectos fundamentales:

1. El uso de metronidazol oral como fármaco de primera línea para el tratamiento del primer episodio/primer recurrencia no severa. Estas recomendaciones difieren de las de los adultos, en las que la vancomicina y fidaxomicina han desplazado al metronidazol con base en resultados de ensayos clínicos aleatorizados.<sup>3</sup> Al momento de la publicación de la Guía IDSA/SHEA 2017 se mantenía la evidencia de pequeños estudios observacionales que no encontraban diferencias en las tasas de curación, pese a que el

tratamiento con metronidazol se había asociado a una tasa de recurrencias hasta cinco veces mayor en comparación con la vancomicina.<sup>3,6</sup>

2. La omisión de fidaxomicina aduciendo falta de evidencia para su uso en pacientes pediátricos a la fecha de publicación.<sup>2,3</sup>

## NUEVAS EVIDENCIAS

Las estrategias planteadas para el tratamiento de la ICD en niños en la guía IDSA/SHEA 2017 podrían ser replanteadas con base en los resultados de dos estudios clave publicados posteriormente.

El primero de ellos, publicado por Yin y colaboradores, es un estudio observacional en niños hospitalizados con ICD no severa que evalúa diferencias entre el tratamiento con metronidazol y vancomicina

**Tabla 1: Recomendaciones para el tratamiento de la infección por *Clostridioides difficile* en niños de la Guía IDSA y SHEA 2017.<sup>2</sup>**

Definición clínica	Tratamiento recomendado (dosis máxima)	Fuerza de recomendación/calidad de evidencia
Primer episodio No severo	• Metronidazol VO 7.5 mg/kg/dosis (500 mg) 3 o 4 veces al día, durante 10 días	• Débil/baja
Primer episodio Severo/fulminante	• Vancomicina VO 10 mg/kg/dosis (125) 4 veces al día, durante 10 días	• Débil/baja
	• Vancomicina VO/VR 10 mg/kg/dosis (500 mg) 4 veces al día ± • Metronidazol IV 10 mg/kg/dosis (500 mg) 3 veces al día, durante 10 días*	• Fuerte/moderada • Débil/baja
Primera recurrencia No severo	• Metronidazol VO 7.5 mg/kg/dosis (500 mg) 3 o 4 veces al día, durante 10 días	• Débil/baja
Segunda o sucesivas recurrencias	• Vancomicina VO 10 mg/kg/dosis (125 mg) 4 veces al día, durante 10 días	• Débil/baja
	• Vancomicina VO 10 mg/kg/dosis (500 mg) 4 veces al día, administrada en pauta descendente o pulsos <sup>‡</sup>	• Débil/baja
	• Vancomicina VO 10 mg/kg/dosis (500 mg) 4 veces al día, durante 10 días, seguido de rifaximina <sup>§</sup> durante 20 días o • Trasplante de microbiota fecal	• Débil/baja • Débil/muy baja

\* En casos severos o fulminantes, considerar añadir metronidazol intravenoso a vancomicina oral.

‡ Vancomicina en pulsos y pauta descendente: vancomicina 10 mg/kg/dosis (máximo 125 mg) cuatro veces al día, durante 10-14 días, luego 10 mg/kg/dosis (máximo 125 mg) dos veces al día durante una semana, luego 10 mg/kg/dosis (máximo 125 mg) una vez al día durante una semana, luego 10 mg/kg/dosis (máximo 125 mg) cada dos a tres días durante dos a ocho semanas.

§ Rifaximina tiene indicación y dosificación a partir de los 12 años, con dosis máximas de 400 mg tres veces al día. La dosis más utilizada en niños de dos hasta 12 años (uso fuera de ficha técnica) es de 15-30 mg/kg/día VO en dos a cuatro administraciones (tres veces al día).

IV = intravenoso; VO = vía oral; VR = vía rectal.

Adaptado de: McDonald LC et al.<sup>2</sup>



oral utilizando un análisis pareado por puntaje de propensión publicado en 2019.<sup>3,7</sup> Se reclutaron 192 niños (27 y 73% recibieron vancomicina oral y metronidazol respectivamente), se observaron porcentajes superiores de mejoría clínica al quinto día en el brazo de vancomicina (86 versus 72;  $p = 0.04$ ). De los pacientes que respondieron al tratamiento, el porcentaje de recurrencia a las 12 semanas fue significativamente inferior en aquéllos tratados con vancomicina (16 versus 22%;  $p = 0.42$ ), corroborando lo observado en estudios previos.<sup>3,7</sup>

El segundo estudio denominado SUNSHINE es el primer (y de momento único) ensayo clínico aleatorizado que evalúa tratamientos para la ICD en niños, publicado en el año 2020.<sup>8</sup> Este estudio incluye el uso de fidaxomicina, un antibiótico macrocíclico de espectro ajustado que actúa mediante la inhibición de la ARN polimerasa de *C. difficile*, presenta además actividad frente a sus esporas previniendo las recurrencias.<sup>2,3</sup> Fidaxomicina ha ido ganando protagonismo en el manejo de ICD en adultos, fue recientemente aprobado por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) (enero 2020) para su uso en niños mayores de seis meses.

SUNSHINE evalúa la no-inferioridad de fidaxomicina frente a vancomicina oral en pacientes menores de 18 años. Se randomizó el tratamiento utilizando una proporción de 2:1 durante 10 días de fidaxomicina o vancomicina oral de forma estratificada por grupo de edad (de cero a < 24 meses /  $\geq$  dos y < seis años /  $\geq$  seis y < 12 años /  $\geq$  12 y < 18 años). Se randomizaron 142 pacientes, de los cuales 113 (80%) eran mayores de dos años (grupo de mayor importancia considerando la posibilidad de colonización en menores de esta edad), y hasta 63 de los pacientes (44%) padecían cáncer (grupo no excluido por la alta prevalencia de la enfermedad asociada a este factor de riesgo).<sup>3,8</sup>

El objetivo del resultado principal fue la respuesta clínica confirmada (RCC), la cual se definió como resolución de la clínica, sin requerimiento de tratamiento frente a la ICD tras dos días desde el final del tratamiento.

El periodo de seguimiento posterior al tratamiento contempló un total de 30 días, definiendo como recurrencia ICD (RICD) durante dicho periodo, el restablecimiento de la diarrea en un grado mayor al reportado al final del tratamiento con un resultado positivo para *C. difficile* toxigénico en heces y determinada por el investigador la necesidad de

tratamiento adicional frente a ICD.<sup>8</sup> El tercer objetivo analizado fue la cura global (CG) definida como la presencia de RCC sin RICD.<sup>3,8</sup>

El análisis de los resultados demostró la no-inferioridad de fidaxomicina frente a vancomicina, obteniéndose RCC al tratamiento en 78% (76/98) y 71% (31/44), respectivamente para cada grupo de tratamiento (diferencia de tratamiento ajustada 7.5%; IC95% [-7.4% a 23.9%]).<sup>3,8</sup> La proporción de CG fue significativamente superior en niños tratados con fidaxomicina (fidaxomina: 67/98 [68%]; vancomicina: 22/44 [50%]) (diferencia de tratamiento ajustada 18.8%; IC95% [1.5 a 35.3%]), pese a un resultado no estadísticamente significativo en las RICD, siendo menor el grupo de fidaxomicina (fidaxomicina: 9/76 [12%], vancomicina: 9/31 [29%]) (diferencia de tratamiento ajustada -15.8%; IC95% [-34.5 a 5%]).<sup>3,8</sup>

El tratamiento fue bien tolerado y la aparición de eventos adversos fue similar en ambos brazos,<sup>3,8</sup> incluyendo datos farmacocinéticos que mostraban altas concentraciones de fidaxomicina en heces con una absorción sistémica mínima del fármaco.<sup>3,8</sup>

## PERSPECTIVAS FUTURAS

Los datos recientemente publicados por Yin y colaboradores y el estudio SUNSHINE ofrecen importantes perspectivas para el futuro del manejo de la ICD y pautan el camino a seguir para construir mayor evidencia.<sup>3,7,8</sup> De las cinco características deseadas en un tratamiento óptimo para la ICD, metronidazol no tiene un espectro ajustado, posee una absorción sistémica considerable y se demuestra que es inferior en la prevención del desarrollo de recurrencias. Aunado a los resultados de Yin y colaboradores, que demuestran superioridad de la eficacia de vancomicina en pacientes hospitalizados con ICD no severa, es difícil defender el uso de metronidazol en lugar de vancomicina en estas situaciones;<sup>3</sup> pudiendo tener aún algún rol por investigar en otras connotaciones, como podría ser el caso del paciente ambulatorio, dada la accesibilidad del metronidazol en comparación con la obtención de preparados orales de vancomicina.<sup>3</sup>

En cuanto a la fidaxomicina, a diferencia de lo estipulado en IDSA/SHEA 2017, hoy contamos con un cuerpo de evidencia congruente que respalda este fármaco, cuando menos como una alternativa plausible a la vancomicina en el manejo de ICD en niños.<sup>3</sup> Será importante construir sobre los

resultados obtenidos para CG y RICD, planteando estudios con potencias estadísticas ajustadas para estos objetivos. Las RICD constituyen uno de los problemas fundamentales en pediatría, se estiman hasta en 30-40% de los pacientes y la evidencia actual de su manejo sigue siendo escasa.<sup>5,6,9</sup> De igual manera, se requiere generar un mayor cuerpo de evidencia para la ICD severa en niños, empezando por establecer definiciones precisas de esta entidad para este grupo etario.<sup>2-5</sup>

Existen terapias en fase de investigación para la ICD, la mayoría de ellas enfocadas en su desarrollo clínico en adultos, siendo primordial que se efectúen también ensayos en la población pediátrica.<sup>3</sup> Gonzales-Luna AJ y colaboradores resumen en su revisión publicada en 2021 la existencia de al menos 12 agentes en estudio, tres de ellos en fases avanzadas de desarrollo clínico (Rinidazole, Ibezapolstat y MGB-BP-3), de los cuales sólo Rinidazole ha alcanzado la fase III y ha incluido adolescentes en sus ensayos con resultados superiores a vancomicina en los estudios de fase II.<sup>3</sup> Los otros dos candidatos mencionados muestran resultados prometedores en la fase II, pero no han incluido de momento pacientes pediátricos en su desarrollo clínico.<sup>3</sup> En el manejo de las formas severas/fulminantes empieza a aumentar la evidencia experimental en el trasplante fecal pediátrico con consideraciones específicas y diferenciales con respecto al adulto<sup>10</sup> así como alternativas para la prevención de recurrencias mediante anticuerpos monoclonales, donde destaca Bezlotoxumab, anticuerpos frente a la toxina B de *C. difficile*, aprobado en 2016 por la FDA para la reducción de RICD en adultos de alto riesgo, estando actualmente en curso un ensayo clínico aleatorizado en pacientes pediátricos con buenas expectativas.<sup>9,11</sup> Todo esto sin obviar la posible elaboración de vacunas para la prevención de la ICD.<sup>12</sup>

## CONCLUSIONES

La ICD en pediatría aún tiene limitaciones en la evidencia que soporte las estrategias terapéuticas en comparación con la población adulta. El incremento de su incidencia y las características diferenciales entre niños y adultos hace necesario que se generen más estudios que investiguen terapias alternativas y complementarias a las actuales, así como la mejora de definiciones clínicas y algoritmos de manejo. En los últimos dos años han aparecido estudios fasci-

nantes que aportan al manejo de esta patología en niños, y se espera denoten la línea de investigación a futuro, el cual se vislumbra prometedor con nuevas alternativas terapéuticas en camino.

## REFERENCIAS

1. Semon AK, Keenan O, Zackular JP. Clostridioides difficile and the microbiota early in life. J Pediatric Infect Dis Soc. 2021; 10 (Supplement\_3): S3-S7. doi: 10.1093/jpids/piab063.
2. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018; 66 (7): e1-e48.
3. Gonzales-Luna AJ, Carlson TJ, Garey KW. Antibiotic therapies for Clostridioides difficile infection in children. J Pediatric Infect Dis Soc. 2021; 10 (Supplement\_3): S52-S57.
4. D'Ostroph AR, So TY. Treatment of pediatric Clostridium difficile infection: a review on treatment efficacy and economic value. Infect Drug Resist. 2017; 10: 365-375.
5. Sammons JS, Toltzis P, Zaoutis TE. Clostridium difficile infection in children. JAMA Pediatr. 2013; 167 (6): 567-573.
6. Lo Vecchio A, Lancelli L, Tagliabue C et al. Clostridium difficile infection in children: epidemiology and risk of recurrence in a low-prevalence country. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017; 36: 177-185.
7. Yin J, Kocielek LK, Same RG, Hsu AJ, Amoah J, Tamma PD. Oral vancomycin may be associated with earlier symptom resolution than metronidazole for hospitalized children with nonsevere Clostridioides difficile infections. Open Forum Infect Dis. 2019; 6 (12): ofz492.
8. Wolf J, Kalocsai K, Fortuny C et al. Safety and efficacy of fidaxomicin and vancomycin in children and adolescents with Clostridioides (Clostridium) difficile infection: a phase 3, multicenter, randomized, single-blind clinical trial (SUNSHINE). Clin Infect Dis. 2020; 71: 2581-2588.
9. Sattler MM, Crews JD. Challenges in the diagnosis and management of recurrent and severe Clostridioides difficile infection in children. J Pediatric Infect Dis Soc. 2021; 10 (Supplement\_3): S27-S33.
10. Bernard R, Hourigan SK, Nicholson MR. Fecal microbiota transplantation and microbial therapeutics for the treatment of Clostridioides difficile infection in pediatric patients. J Pediatric Infect Dis Soc. 2021; 10 (Supplement\_3): S58-S63.
11. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR et al; MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2017; 376: 305-317.
12. Leuzzi R, Adamo R, Scarselli M. Vaccines against Clostridium difficile. Hum Vaccin Immunother. 2014; 10 (6): 1466-1477.

Correspondencia:

Walter Alfredo Goycochea-Valdivia

E-mail: alfgova@gmail.com

## Virus Cache Valley: *Orthobunyavirus*, geográficamente extendido en América

Cache Valley Virus: *Orthobunyavirus*, geographically widespread in America

Iván Renato Zúñiga Carrasco,\* Janett Caro Lozano†

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

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

### RESUMEN

El virus Cache Valley (VCV) se aisló por primera vez de mosquitos *Culiseta inornata* recolectados en Cache Valley, Utah. miembro del serogrupo *Bunyamwera*, familia *Bunyaviridae*, género *Orthobunyavirus*, geográficamente extendido en Estados Unidos de América, Canadá y en otros países de las Américas, transmitido por mosquitos. Síntomas de infección por VCV: fiebre > 38 °C, cefalea, náusea, vómito, exantema, mialgias, artralgias y desorientación. Aunque se desconocen los principales mosquitos vectores, *Culiseta inornata* se considera el vector principal del VCV.

**Palabras clave:** Virus Cache Valley, mosquito, *Orthobunyavirus*.

### ABSTRACT

Cache Valley Virus (VCV) was first isolated from *Culiseta inornata* mosquitoes collected in Cache Valley, Utah. member of the *Bunyamwera* serogroup, family *Bunyaviridae*, genus *Orthobunyavirus*, geographically widespread in the United States of America, Canada and other countries in the Americas, transmitted by mosquitoes. Symptoms of VCV infection: fever > 38 °C, headache, nausea, vomiting, rash, myalgia, arthralgia, and disorientation. Although the main vector mosquitoes are unknown, *Culiseta inornata* is considered the main vector of VCV.

**Keywords:** Cache Valley Virus, mosquitoes, *Orthobunyavirus*.

### INTRODUCCIÓN

El VCV se aisló por primera vez de mosquitos *Culiseta inornata* recolectados en Cache Valley, Utah, en 1956. Los huéspedes vertebrados amplificadores de VCV han sido poco estudiados, el virus se encuentra a menudo en animales ungulados incluidos: ciervos, ovejas, caballos y ganado.<sup>1,2</sup>

### CARACTERÍSTICAS

Virus Cache Valley (VCV), miembro del serogrupo *Bunyamwera*, familia *Bunyaviridae*, género *Orthobunyavirus*, geográficamente extendido en América del Norte, transmitido por mosquitos.<sup>2</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA

El VCV se ha aislado de varios géneros de mosquitos en numerosos estados de Estados Unidos de América, Canadá y en otros países de las Américas, donde se incluyen: *Aedes*, *Anopheles*, *Psorophora*, *Coquillettidia*, *Culex* incluyendo *Ae. japonicus*, *Ae. scapularis*, *Ae. sollicitans*, *Ae. taeniorhynchus*, *Ae. vexans*, *An. punctipennis*, *An. quadrimaculatus* (más frecuente), *Co. perturbans* y *Cu. inornata*. Aunque se desconocen los principales mosquitos vectores, *Culiseta inornata* se considera el vector principal del VCV.

Como ocurre con la mayoría de los arbovirus, se cree que las moléculas efectoras en la saliva de los mosquitos mejoran la transmisión y la infección del VCV.





## MODOS DE TRANSMISIÓN

Picadura de mosquitos, exposición de la piel (pinchazo de aguja, mordedura de animal o rasguño), inoculación parenteral accidental o exposición de la piel, exposición por salpicadura en mucosas de ojos, nariz o boca o por inhalación

El VCV es susceptible a desinfectantes comunes: 70% de alcohol, 1% de hipoclorito de sodio, 2% de glutaraldehído y al formaldehído.<sup>1-5</sup>

Actualmente, subtipos de VCV reconocidos incluyen Tlacotalpan y Playas, identificados en México y Ecuador, respectivamente. Virus similares, como Maguari y Xingu, han sido categorizados como genómicamente distintos de VCV. Por reordenamiento también se clasifican como distintos de VCV el virus Cholul y Virus de Potosí.<sup>3-5</sup>

El VCV infecta de forma natural una amplia variedad de especies animales, y se ha descrito evidencia serológica y virológica de infección en: ovejas, bovinos, caballos, ciervos, cabras, cerdos, mapaches, marmotas, caribúes, tortugas, conejos, zorros, pollos, perros, gatos, ratas, ratones, ardillas, reptiles, primates, hámsteres, conejillos de indias, zarigüeyas, burros, así como otros roedores y animales salvajes.<sup>1,3-5</sup>

Aun cuando este virus puede ser un agente etiológico de anomalías congénitas, los anticuerpos preexistentes a este virus podrían brindar inmunidad para la madre y proteger al feto de la infección viral. No se ha podido determinar si la presencia de anticuerpo al virus es fortuita, o una causa de las anomalías congénitas observadas.<sup>6</sup>

## CUADRO CLÍNICO

Síntomas de infección por VCV: fiebre > 38 °C, cefalea, náusea, vómito, exantema, mialgias, artralgias y desorientación. Los síntomas a largo plazo que incluyen: cefalea persistente, dificultad para encontrar palabras, pérdida de memoria, alteraciones del estado de ánimo y déficit de control motor.<sup>3-5</sup> Se han descrito casos de encefalitis causada por VCV.<sup>1,2</sup>

## LABORATORIO

Puede existir presencia de leucocitosis, neutrofilia y linfopenia. En el examen de líquido cefalorraquídeo (LCR) existe presencia de leucocitosis, linfocitosis, monocitopenia, neutrofilia, no hay presencia de eritrocitos; coexiste un aumento en la concentración

de proteínas, disminución de la concentración de glucosa, la tinción de Gram negativa.<sup>1,2</sup>

## GABINETE

Las imágenes por resonancia magnética del cerebro revelan un aumento en la señal T2 y difusión restringida a través del fórnix derecho, extendiéndose hacia el hipocampo derecho y la amígdala con desarrollo de intervalo de contraste, difusión restringida en el hipocampo y la amígdala derechos. Realce en las mismas estructuras cerebrales dos semanas después.<sup>7</sup>

## DIAGNÓSTICO

La infección por VCV puede diagnosticarse basándose en el aislamiento viral, detección de ácido nucleico viral o la identificación de virus específicos, anticuerpos neutralizantes en sangre o LCR. VCV puede no ser reconocido a causa de un sesgo actual para identificar sólo los casos más graves.<sup>8</sup>

## TRATAMIENTO

Actualmente no hay tratamiento disponible para la enfermedad por virus del Valle de Cache. Se recomiendan cuidados de apoyo, y los casos graves pueden requerir hospitalización. Se recomiendan técnicas generales de prevención de picaduras de mosquitos para la prevención.<sup>8</sup>

## REFERENCIAS

1. Rodrigues A. The pathogenesis of Cache Valley virus in the ovine fetus. [Tesis doctoral]. Graduate Studies of Texas A&M University. Texas, EUA. 2011.
2. Campbell G, Mataczynski J, Reisdorf E, Powell J, Martin D. Second human case of Cache Valley virus disease. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12 (5): 854-856.
3. Waddell L, Pachal N, Mascarenhas M, Greig J, Harding S. Cache Valley virus: a scoping review of the global evidence. *Zoonoses Public Health.* 2019; 66 (7): 1-20.
4. Ayers V, Huang Y, Lyons A, Lee S, Dunlop J. Infection and transmission of Cache Valley virus by *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* mosquitoes. *Parasit Vectors.* 2019; 12 (1): 384.
5. Armstrong P, Andreadis T, Anderson J. Emergence of a new lineage of Cache Valley virus (*Bunyaviridae: Orthobunyavirus*) in the Northeastern United States. *Am J Trop Med Hyg.* 2015; 93 (1): 11-17.
6. Calisher C, John Sever J. ¿El Virus del Serogrupo *Bunyamwera* norteamericano es el agente etiológico de fallas del sistema nervioso central congénitas humanas? *Rev Enf Infec Emerg.* 1997; 1 (4): 1-45.

7. Wilson M, Suan D, Duggins A, Schubert R, Khan L. A novel cause of chronic viral meningoencephalitis: Cache Valley virus. *Ann Neurol.* 2017; 82: 105-114.
8. Gill C, Beckham D, Piquet A, Tyler K, Pastula D. Five Emerging Neuroinvasive Arboviral Diseases: Cache Valley, Eastern Equine Encephalitis, Jamestown Canyon, Powassan, and Usutu. *Semin Neurol.* 2019; 39 (4): 419-427.

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno.

*Correspondencia:*

**Iván Renato Zúñiga Carrasco**

E-mail: [ivan.zuniga@imss.gob.mx](mailto:ivan.zuniga@imss.gob.mx)

## Factores de predicción de inmunodeficiencias en niños con tuberculosis: experiencia de un hospital de tercer nivel en México

Risk factors for prediction of immunodeficiencies in children with tuberculosis. Experience of a third level hospital in Mexico

Giancarlo Hernán Cristerna Tarrasa,\* Astrid Anaid Hernández Soto,‡  
José Iván Castillo Bejarano,§ Napoleón González Saldaña¶

\* Médico adscrito de Infectología Pediátrica y encargado de la Clínica de Tuberculosis y Micobacteriosis, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

‡ Médico adscrito de Infectología Pediátrica, Hospital Infantil Teletón de Oncología, Querétaro, México.

§ Médico adscrito de Infectología Pediátrica, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», Nuevo León, México.

¶ Miembro consultivo de la AMIP, Ciudad de México.

### RESUMEN

**Introducción:** La tuberculosis (Tb) es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* la cual es particularmente grave en niños menores de cinco años y personas con inmunocompromiso. Existen pocos reportes sobre las manifestaciones clínicas, los hallazgos radiográficos, la localización de la infección y los microorganismos encontrados en pacientes inmunocomprometidos con Tb. **Material y métodos:** En el Instituto Nacional de Pediatría, del 2012 al 2019, se analizó la información de los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Tb. Se excluyeron aquellos con diagnóstico de efectos adversos por vacuna de Bacillus Calmette-Guérin (BCG) y con información incompleta en el expediente. Se documentaron los datos demográficos, tipo de inmunocompromiso, hallazgos clínicos, antecedente vacunación con BCG y estudios de diagnóstico radiológico y microbiológico. Se compararon las frecuencias de los hallazgos entre el grupo de pacientes sanos con el grupo de pacientes inmunocomprometidos usando  $\chi^2$ , se estableció una significancia estadística con  $p \leq 0.05$  y se usó razón de momios para calcular riesgos entre grupos. **Resultados:** Se obtuvieron datos de 122 pacientes con diagnóstico de Tb, de los cuales 34.4% tuvieron inmunocompromiso. El 51.0% de los sanos y 61.9% de los inmunocomprometidos fue masculino. La edad media de presentación en meses fue de 94.4 en sanos y de 84.4 en inmunocomprometidos. Los menores de un año presentaron 9.5 veces más probabilidad de tener inmunocompromiso, mientras que los niños de 5 a 9 años tuvieron tres veces menos riesgo de presentarlo. Las alteraciones

### ABSTRACT

**Introduction:** Tuberculosis (Tb) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* which is particularly severe in children less than 5 years old and with immunocompromise. There is limited evidence regarding the clinical manifestations, radiographic findings, infection localization and species of microorganisms found in immunocompromised children with Tb. **Material and methods:** At the Instituto Nacional de Pediatría from 2012 to 2019 medical records of patients with Tb were analyzed. Patients with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine adverse effects and incomplete medical information were excluded. Demographic data, type of immunocompromise, clinical findings, BCG vaccination, radiologic and microbiologic findings were documented. Frequencies between healthy and immunocompromised patients was compared using  $\chi^2$  and a statistical significance of  $p \leq 0.05$  was established. **Results:** Data was obtained of 122 patients with Tb diagnosis of which 34.4% had immunocompromise. Fifty one percent of healthy and 61.9% of immunocompromised patients were male. Mean age (months) at presentation was 94.4 in healthy and 84.4 in immunocompromised patients. Children less than one year of age had 9.5 more probabilities of having immunocompromise, meanwhile, children from 5 to 9 years old had three times less risk of immunocompromise. Immune defects most frequently found were Chronic Granulomatous Disease (GCD) in 26.1%, Severe Combined Immunodeficiency (SCID) 23.8%, and IL-12/IFN-gamma pathways defect in 16.6%. Lymphadenitis was the

**Citar como:** Cristerna TGH, Hernández SAA, Castillo BJI, González SN. Factores de predicción de inmunodeficiencias en niños con tuberculosis: experiencia de un hospital de tercer nivel en México. Rev Latin Infect Pediatr. 2022; 35 (2): 67-73. <https://dx.doi.org/10.35366/106657>

Recibido: 30-04-2022. Aceptado: 20-05-2022.





inmunológicas más comunes fueron enfermedad granulomatosa crónica (EGC) en 26.1%, inmunodeficiencia combinada grave (SCID) en 23.8% y defecto del eje IL-12/IFN-gamma en 16.6%. La localización más frecuente en ambos grupos fue Tb ganglionar; entre ambos grupos, la Tb diseminada fue más frecuente en inmunocomprometidos y la Tb ósea más frecuente en sanos. Los hallazgos clínicos fueron similares en ambos grupos. Los pacientes inmunocomprometidos presentaron alteración en los estudios de imagen más frecuentemente y la respuesta al PPD fue menos frecuente que los sanos. Se encontró más frecuentemente *M. bovis* en pacientes inmunocomprometidos que en sanos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. **Conclusiones:** Los pacientes inmunocomprometidos presentaron enfermedad por Tb a edades más tempranas, tuvieron mayor frecuencia de enfermedad diseminada y de hallazgos radiográficos alterados. Es por ello que al diagnosticar paciente con Tb en el primer año de vida y/o con datos clínicos de enfermedad diseminada, debe realizarse abordaje dirigido para diagnóstico de inmunodeficiencias.

**Palabras clave:** Tuberculosis, inmunocompromiso, pediatría, factor de riesgo.

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (Tb) es una enfermedad infectocontagiosa causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* que ha afectado a la humanidad desde hace aproximadamente 10,000 años.<sup>1</sup> A nivel mundial, en 2020 se documentaron alrededor de 10,000,000 de casos nuevos con una tasa estimada de 127 casos por 100,000 personas/año. En menores de 15 años se reportaron 1.1 millones de casos, que corresponden a 11% del total de casos a nivel mundial.<sup>2</sup> En la población pediátrica la Tb tiene mayor probabilidad de ser grave, en particular en niños menores de cinco años de edad, dado que el sistema inmunológico no se encuentra lo suficientemente maduro para contener y eliminar al bacilo.<sup>3</sup> Además, pacientes que presentan diagnóstico de VIH, errores innatos de la inmunidad, principalmente los relacionados a la fagocitosis y a la respuesta inmuneológica de tipo celular, tienen mayor riesgo de contraer Tb en sus formas graves como meníngea o diseminada.<sup>4,5</sup> Por otra parte, el diagnóstico de Tb en población pediátrica es más complejo, ya que la carga bacilar es menor y tienen manifestaciones clínicas más variadas en comparación con los adultos.<sup>6</sup> Por tanto, los pacientes con estas inmunodeficiencias deben ser evaluados sistemáticamente para detectar y tratar de forma oportuna esta infección.<sup>7</sup>

Se han descrito múltiples errores innatos de la inmunidad, infecciones que provocan inmunocompromiso, medicamentos, e inclusive enfermedades que por sí solas aumentan el riesgo de desarrollar

most frequent localization in both groups; between both groups, disseminated Tb was more frequent in immunocompromised and bone Tb was more frequent in healthy children. Clinical findings were similar in both groups. Immunocompromised patients had more frequently abnormal radiographic findings and less frequently a TST positive test than healthy patients. *M. bovis* was more frequently found in immunocompromised patients than in healthy patients without statistical significance. **Conclusions:** Immunocompromised patients presented with Tb disease at younger ages, had more frequent disseminated disease and abnormal radiographic findings. Diagnosing children less than one year old with or without disseminated disease should make clinicians promptly assess for immunodeficiencies.

**Keywords:** Tuberculosis, pediatrics, immunocompromise, risk factors.

Tb.<sup>4</sup> Sin embargo, aunque en múltiples estudios estas alteraciones por sí mismas han demostrado una asociación significativa al presentar tanto infección como enfermedad por Tb, a nuestro conocimiento existe escasa literatura que documente cuáles fueron las características clínicas, los hallazgos de laboratorio, la localización y los microorganismos causales que afectaron a estos pacientes.

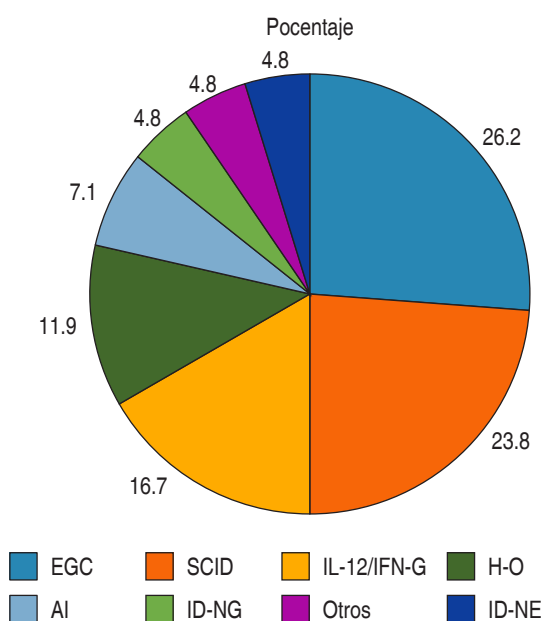
## MATERIAL Y MÉTODOS

El Instituto Nacional de Pediatría (INP) es un hospital de tercer nivel de 243 camas que se encuentra en la Ciudad de México, exclusivamente pediátrico, el cual cuenta con una clínica de tuberculosis infantil así como de inmunodeficiencias. Se revisó la información de los expedientes clínicos desde 2012 hasta 2019 en busca de pacientes que tuvieron diagnóstico clínico y/o microbiológico de Tb. Se excluyeron del análisis los casos de adenitis por vacuna Bacillus Calmette-Guérin (BCG) y pacientes con más de 30% de información incompleta en el expediente. Para la realización del estudio se autorizó el protocolo por el Comité Académico del Instituto Nacional de Pediatría.

Se documentaron datos clínicos, demográficos, antecedente vacunación con BCG y estudios de diagnóstico microbiológico. Dentro del abordaje diagnóstico se realizaron pruebas de tuberculina con dos unidades internacionales, se consideró un resultado positivo una induración mayor de 10 mm con una lectura a las 72 horas, cultivo

**Tabla 1: Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis.**

Población	Inmunocomprometidos N = 42 n (%)	Inmunocompetentes N = 80 n (%)	p
Masculino	26 (61.9)	41 (51.3)	0.26
<b>Grupos de edad</b>			
Promedio (meses)	84.4	94.4	0.42
Menor de un año	10 (23.8)	2 (2.5)	<b>0.002</b>
1 a 4 años	13 (30.9)	28 (35.0)	0.65
5 a 9 años	4 (9.5)	23 (28.8)	<b>0.01</b>
Mayor de 10 años	15 (35.0)	27 (33.7)	0.88

**Figura 1:** Enfermedades causantes de inmunocompromiso en pacientes con diagnóstico de tuberculosis.

EGC = enfermedad granulomatosa crónica, SCID = inmunodeficiencia combinada grave, H-O = hematológico, AI = autoinmunidad, ID-NG = inmunodeficiencia no grave, ID-NE = inmunodeficiencia no especificada.

para micobacterias en medio Lowenstein-Jensen, además, reacción en cadena de la polimerasa Xpert MTB/RIF® y estudio histopatológico compatible con infección por tuberculosis. En todos los casos se solicitaron estudios diagnósticos para descartar inmunodeficiencias primarias (niveles de inmunoglobulinas, prueba de dihidrorodamina, conteo de subpoblaciones de linfocitos y pruebas moleculares de mutaciones causales de errores innatos de la inmunidad).

Todos los datos fueron analizados con el sistema SPSS versión 21. Los datos descriptivos y  $\chi^2$  se utilizaron para describir las características de la población. Para las variables continuas se emplearon medidas de tendencia central y dispersión y se utilizó análisis de regresión logística univariada para la razón de momios. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p \leq 0.05$ .

## RESULTADOS

En la clínica de Tb del INP hasta 2019 se encuentran registrados 142 pacientes, de los cuales 20 presentaban diagnóstico de adenitis por vacuna de Bacillus Calmette-Guérin (BCG), por lo cual fueron excluidos del análisis obteniéndose 122 pacientes. De 122 casos, 42 (34.4%) tenían algún grado de inmunosupresión.

De los pacientes sin diagnóstico de inmunocompromiso, 51% son del género masculino, mientras que de los pacientes con inmunocompromiso, 61.9% fueron masculinos con una relación de 1.6:1. La edad media en meses de los casos sin inmunocompromiso fue de 94.4 meses, mientras que en los pacientes con inmunocompromiso fue de 84.4 meses (*Tabla 1*).

Las alteraciones inmunológicas más comunes en niños con tuberculosis fueron: enfermedad granulomatosa crónica (EGC) con 11 casos (26.1%), inmunodeficiencia combinada grave (SCID) con 10 casos (23.8%) y defecto del eje IL-12/IFN-gamma con siete casos (16.6%) (*Figura 1*).

En cuanto al antecedente de aplicación de BCG, a 61 (76.3%) de los pacientes sin inmunocompromiso se les aplicó la vacuna, de los cuales, a 69% se les aplicó en el primer mes de vida, mientras que a 95.2% de los pacientes con inmunocompromiso

se les aplicó la vacuna, de los cuales a 52% en el primer mes de vida.

Con respecto a la localización de la Tb, los pacientes sin inmunocompromiso mostraron como localización más frecuente los ganglios linfáticos en 36.3%, ósea en 23.8%, y pulmonar en 12.5%. En los pacientes con inmunodeficiencia la localización más frecuente fue la ganglionar en 45.2%, pulmonar y diseminada en 19% respectivamente, y meníngea en 7.1% (Figura 2).

Respecto a los datos clínicos, ambos grupos mostraron características clínicas similares, sin establecer un hallazgo que pudiera sugerir que los pacientes con inmunocompromiso presentarían con mayor frecuencia Tb (Tabla 2).

Referente a las pruebas diagnósticas realizadas en los pacientes con diagnósticos de Tb, se reporta que a 35 (45.8%) de los pacientes inmunocompetentes se les realizó prueba de tuberculina (PPD), de los cuales 25 (71.4%) fueron positivos, mientras que de los pacientes inmunocomprometidos, a 14 (33.3%)

se les realizó la prueba, de los cuales cuatro (29%) fueron positivos. Respecto al contacto con pacientes con antecedente o diagnóstico de Tb, de los pacientes inmunocompetentes 17 (21.3%) tuvieron contacto con personas conocidas con diagnóstico de enfermedad por Tb. De estos contactos, 11 (64.7%) eran familiares cercanos en comparación con 11 (26.2%) de los pacientes inmunocomprometidos que tuvieron contacto conocido con alguien que presentó enfermedad por Tb, de los cuales cinco (45.5%) eran familiares cercanos.

En cuanto a estudios de imagen, de los pacientes sin inmunocompromiso se les realizó radiografía de tórax a 59 (73.8%), de las cuales 24 (40.7%) se reportaron alteradas. De los pacientes inmunocomprometidos, se realizó radiografía de tórax a 29 (69%), de los cuales 21 (72.4%) presentaban alguna anomalía. Como abordaje complementario, en los pacientes en quienes no se detectó alteración pulmonar clara o definitiva, adicionalmente se les realizó una tomografía de alta resolución pulmonar, la

Figura 2:

Sitio de afección por tuberculosis en niños inmunocompetentes e inmunocomprometidos.

\*  $p < 0.05$

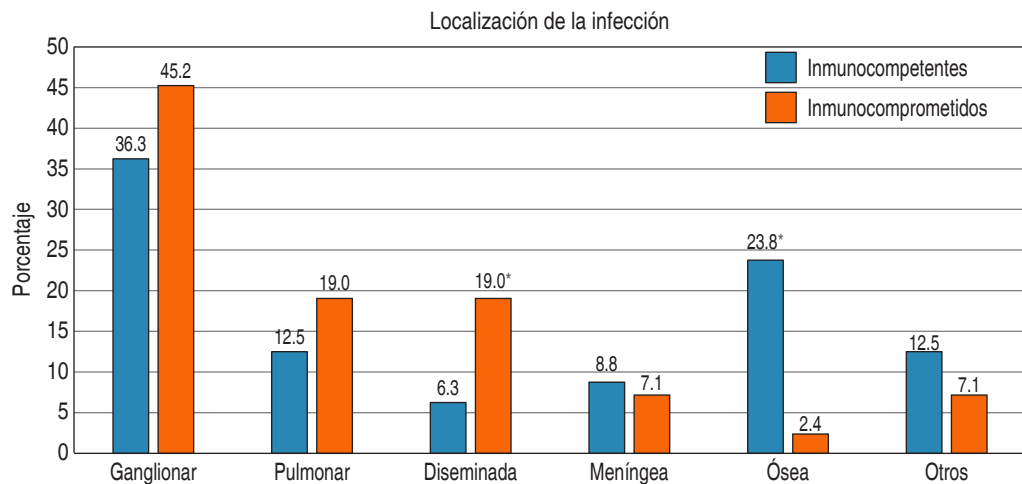


Tabla 2: Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis.

Dato clínico	Inmunocomprometidos (%)	Inmunocompetentes (%)	p
Fiebre mayor de 38 °C	69.0	51.3	0.06
Adenomegalias	42.9	43.8	0.99
Tos	38.1	21.3	0.05
Pérdida de peso	28.6	18.8	0.21
Astenia-adinamia	26.2	18.8	0.34
Dolor abdominal	11.9	10.0	0.74
Malestar general y fatiga	9.5	17.5	0.23



**Tabla 3: Frecuencia de pacientes con pruebas diagnósticas o antecedente epidemiológico positivos y factores de riesgo de detección de inmunodeficiencias.**

Prueba diagnóstica	Inmunocompetentes (%)	Inmunocomprometidos (%)	p
COMBE afirmado	21.3	26.2	0.54
PPD positivo	71.4	29.0	< 0.0001
Radiografía de tórax alterada	40.7	72.4	0.0009
Tomografía alterada	80.0	95.0	0.02
Biopsia de la lesión	96.4	85.0	0.07

PPD = prueba de tuberculina.

cual, de los pacientes inmunocompetentes, se realizó a 35 (43.8%) casos, de los cuales se documentó anormalidad en 28 (80%) y en el caso de los pacientes inmunocomprometidos, el estudio tomográfico se efectuó en 23 (54.8%), de los cuales en 22 (95.7%) se encontraron alteraciones.

Cabe mencionar que también se incluyeron los pacientes que presentaban imagen tomográfica cerebral o abdominal, dada la naturaleza de la localización de la infección, y los cuales comparten los datos previamente reportados. Como prueba diagnóstica agregada, se realizó biopsia a 55 (68.8%) casos en el grupo de niños inmunocompetentes del lugar de la lesión más característico, de los cuales, 53 pacientes (96.4%) tuvieron hallazgos sugestivos de Tb, mientras que de los pacientes con inmunocompromiso, se realizó biopsia en 20 (47.6%), de los cuales 17 (85%) fueron positivos (*Tabla 3*).

En relación a los estudios microbiológicos, se realizó baciloscopia por medio de tinción de Ziehl-Neelsen (ZN), dependiendo de la localización de la infección en ambos grupos de estudio. Del grupo de pacientes inmunocompetentes, se realizó tinción de ZN a 54 (67.5%), de los cuales se reportó positivo en 16 (29.6%). De los pacientes con inmunodeficiencia, se realizó tinción de ZN a 28 (66.7%), de los cuales se encontró baciloscopia positiva en ocho (28.6%) de los casos. De los pacientes sin diagnóstico de inmunosupresión, se realizó cultivo en 38 (47.5%), de los cuales se reportó positivo en 14 (36.8%) casos.

La prueba molecular por medio de GeneXpert MTB/Rif<sup>®</sup> se realizó en 23 (28.8%) de los pacientes inmunocompetentes, de los cuales se detectó positiva en 13 (56.5%) casos. La prueba molecular se realizó en 13 (31%) de los pacientes con inmunocompromiso, de los cuales se detectó positiva en siete (53.8%).

Se realizó cultivo en 19 (45.2%) pacientes con inmunocompromiso, de los cuales se reportaron positivos 12 (63.2%). Se tomaron 38 (47.5%) cultivos en pacientes inmunocompetentes, de los cuales fueron positivos 14 (36.8%). Las micobacterias aisladas con mayor frecuencia fueron *M. tuberculosis* y *M. bovis* con siete casos cada uno (42.8%, respectivamente), mientras que otras micobacterias se aislaron en dos pacientes. En el caso de los pacientes con inmunocompromiso se tomaron 19 (45.2%) cultivos, de los cuales 12 (63.2%) fueron positivos. Las micobacterias que se detectaron con más frecuencia fueron *M. bovis* en siete casos (58.8%), un caso (8.3%) de *M. tuberculosis* y dos casos (16.6%) de otras micobacterias.

El diagnóstico de tuberculosis en niños menores de un año es un factor de riesgo de detección de inmunodeficiencias primarias (OR = 9.5 IC 95% 2.8-41.4) en comparación con los demás rangos de edad. Al contrario, los pacientes con diagnóstico de Tb entre los cinco y nueve años de edad tienen tres veces menos riesgo (OR = 3, IC 95% 0.12 a 0.89) de presentar inmunocompromiso que los pacientes a otras edades.

Con respecto a la localización, los pacientes con inmunocompromiso presentaron con mayor frecuencia infección diseminada ( $p = 0.03$ ) y menor frecuencia de infección ósea ( $p = 0.002$ ). Los pacientes con diagnóstico de Tb diseminada tuvieron tres veces más riesgo (OR = 3, IC 95% 1.06-8.7) de padecer algún tipo de inmunodeficiencia, mientras que los pacientes con diagnóstico de Tb ósea tuvieron hasta 10 veces (OR = 10, IC 95% 0.01-0.72) menos riesgo de tener inmunodeficiencia. No hubo diferencias entre la localización ganglionar, pulmonar y meníngea de la infección en ambos grupos (*Tabla 3*).

## DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que en los pacientes con enfermedad con Tb existen datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio que pueden orientar al diagnóstico de algún tipo de error innato de la inmunidad. Dado que la Tb es una enfermedad que principalmente se presenta en países en vías de desarrollo, existen escasos reportes en los que se describen estos hallazgos.

Para sospechar algún tipo de inmunocompromiso en pacientes con Tb, la edad de presentación puede ser un factor, ya que nuestros pacientes a quienes se diagnosticó Tb y tenían algún tipo de inmunocompromiso eran de menor edad que los pacientes inmunocompetentes. Asimismo, los pacientes con diagnóstico de Tb en edad escolar, tuvieron mucho menor riesgo de presentar algún tipo de inmunocompromiso asociado. Esto se correlaciona con un estudio realizado en África en el que se documenta que a la mayoría de los pacientes que presentaron inmunodeficiencia combinada grave, se les diagnosticó Tb en los primeros cinco meses de vida.<sup>8</sup>

Las enfermedades que con mayor frecuencia se asocian al diagnóstico de Tb son similares a lo descrito en otras partes del mundo, encontrándose que la EGC y la inmunodeficiencia combinada grave se reportaron hasta en 50% de nuestros pacientes.<sup>9</sup> Un hallazgo importante del presente estudio fue que a pesar de que nuestro hospital es de tercer nivel, especializado en atención de pacientes pediátricos con múltiples enfermedades y comorbilidades, en los últimos 10 años no se documentó ningún caso de pacientes con Tb e infección por VIH, lo cual es contrastante con lo reportado en otras regiones del mundo.<sup>2</sup>

Lancella y colaboradores describen que hay mayor probabilidad de desarrollar Tb ganglionar y meníngea en los pacientes con inmunocompromiso, así como mayor probabilidad de que presenten Tb pulmonar los pacientes de menor edad, lo cual se correlaciona parcialmente con nuestros hallazgos, ya que tuvimos mayor frecuencia de Tb pulmonar en pacientes inmunocomprometidos.<sup>10</sup> En otro artículo más reciente se describieron los errores innatos de la inmunidad asociados con más frecuencia a Tb, los cuales se correlacionan fuertemente con los hallazgos de nuestro estudio. Asimismo, uno de los estudios más grandes que recopiló 71 pacientes con EGC de diversos países del mundo, documentó que la localización más frecuente de la

infección fue pulmonar seguida de ganglionar, lo cual contrasta con nuestros hallazgos en los pacientes con diagnóstico de Tb, ya que la localización más común fue ganglionar, seguida de pulmonar.<sup>11</sup> Es importante recalcar que ningún hallazgo clínico fue significativo para detectar pacientes con algún tipo de inmunocompromiso, aunque si los pacientes muestran datos de Tb ósea, es menos probable que presenten inmunocompromiso.

También es de suma importancia mencionar que los resultados de las pruebas inmunológicas (PPD), así como los hallazgos radiográficos fueron diferentes entre los pacientes con Tb e inmunocompromiso y los pacientes sin inmunocompromiso, ya que es bien conocido que se debe tomar estudio de imagen de tórax a todo paciente con sospecha o diagnóstico de Tb, independientemente de la localización de la enfermedad, ya que la vía de entrada es respiratoria en 97% de las infecciones.<sup>12</sup> Sin embargo, aunque se espera que haya alteraciones directas o indirectas en estos estudios, los pacientes con inmunocompromiso tuvieron menos alteraciones en dichos estudios, lo que probablemente se relaciona con la deficiente respuesta inmunológica local durante la primoinfección.

Por último, como se ha descrito previamente en múltiples estudios, la identificación de microorganismos por medio de cultivo, así como por baciloscopia o prueba molecular, es baja en la población pediátrica (incluidos los pacientes con inmunocompromiso) tanto por la dificultad de la obtención de la muestra como por el tipo de respuesta inmunológica que presentan los pacientes, derivando a una carga bacilar menor.<sup>13</sup>

Nuestro estudio tiene diversas limitantes. En primer lugar, algunos pacientes no tuvieron aislamiento microbiológico específico, lo cual podría corresponder a un error en el diagnóstico; sin embargo, a la gran mayoría de estos pacientes se les inició tratamiento específico antituberculosis y respondieron al mismo. Otra de las limitantes es que al ser un estudio retrospectivo con pacientes con múltiples comorbilidades, es difícil especificar cuál de estas variables es la que más se asoció al desarrollo de Tb. También, en los casos en los que se logró la identificación de *M. tuberculosis*, ya sea por prueba molecular o cultivo, no fue posible diferenciar a cuál microorganismo del complejo *M. tuberculosis* correspondía, por lo que en algunos casos se pudo tratar de una enfermedad diseminada por la vacuna de BCG.

## CONCLUSIONES

La tuberculosis (Tb) en población pediátrica sigue siendo un problema de salud mundial así como un reto diagnóstico. Los pacientes que son diagnosticados con Tb en edades tempranas y con enfermedad diseminada, tienen mayor probabilidad de presentar algún tipo de error innato de la inmunidad, mientras que en los pacientes de mayor edad y con enfermedad localizada es menos frecuente esta asociación. Por tal motivo, es esencial realizar un abordaje completo para la detección de inmunodeficiencias, sobre todo en pacientes menores de un año con diagnóstico de Tb, e iniciar tratamiento oportunamente por el alto riesgo de presentar enfermedad diseminada y por tanto, complicaciones, secuelas e incluso la muerte. Es fundamental continuar describiendo estos hallazgos y por tanto, realizar más estudios para documentar otros condicionantes que permitan la identificación de los factores de riesgo, de datos clínicos y paraclínicos para complementar el diagnóstico de la enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med.* 2006; 100 (11): 1862-1870.
2. WHO. Global tuberculosis report. WHO Guidel. 2021.
3. Concepts C, Perez-Velez CM, Marais BJ, Europe W. Tuberculosis in children. *N Engl J Med.* 2012; 348-360.
4. Boisson-Dupuis S, Bustamante J, El-Baghdadi J, Camcioglu Y, Parvaneh N, El Azbaoui S et al. Inherited and acquired immunodeficiencies underlying tuberculosis in childhood. *Immunol Rev.* 2015; 264 (1): 103-120.
5. Thomas TA. Tuberculosis in children pediatrics. *Thorac Surg Clin.* 2019; 29 (1): 109-121.
6. Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. Laboratory Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in children. *J Clin Microbiol.* 2016; 54 (6): 1434-1441.
7. Hernández-Martínez C, Espinosa-Rosales F, Elva S, Hernández-Martínez AR, Blancas-Galicia L, Hernández-Martínez C et al. Basics of primary immunodeficiencies. 2016; 63 (2): 180-189.
8. Glanzmann B, Uren C, de Villiers N, van Coller A, Glashoff RH, Urban M et al. Primary immunodeficiency diseases in a tuberculosis endemic region: challenges and opportunities. *Genes Immun.* 2019; 20 (6): 447-454. Available in: <http://dx.doi.org/10.1038/s41435-018-0041-0>
9. Lee WI, Huang JL, Yeh KW, Jaing TH, Lin TY, Huang YC et al. Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs). *J Formos Med Assoc.* 2011; 110 (12): 750-758. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2011.11.004>
10. Lancellata L, Galli L, Chiappini E, Montagnani C, Gabiano C, Garazzino S et al. Recommendations concerning the therapeutic approach to immunocompromised children with tuberculosis. *Clin Ther.* 2016; 38 (1): 180-190. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.10.012>
11. Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, He J, Aksu G, Borges de Oliveira E et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: a retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138 (1): 241-248.e3.
12. Cruz AT. Tuberculosis. In: Cherry J, Feigin R editors. *Feigin and cherry pediatric infectious diseases.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018, 957-987.
13. Mandal N, Anand PK, Gautam S, Das S, Hussain T. Diagnosis and treatment of paediatric tuberculosis: an insight review. *Crit Rev Microbiol.* 2017; 43 (4): 466-480. Available in: <http://dx.doi.org/10.1080/1040841X.2016.1262813>

Correspondencia:

Giancarlo Hernán Cristerna Tarrasa

E-mail: ghct.inp@gmail.com

# Meningoencefalitis por herpes virus humano 6 (HHV-6) en un paciente pediátrico: reporte de caso y revisión de la literatura

Human herpesvirus 6 (HHV-6) meningoencephalitis in a pediatric patient: case report and review of the literature

María Vanessa Martínez Astudillo,\* Nancy Evelyn Aguilar Gómez\*

\* Infectólogo Pediatra, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, CDMX.

## RESUMEN

Lactante de nueve meses, previamente sano, proveniente de Ciudad de México, quien cursa con cuadro clínico de ocho días de evolución. Recibe varios tratamientos sintomáticos de manera ambulatoria, persiste con fiebre de alto grado (39.0 °C) y presenta estado epiléptico 24 horas previas a su ingreso en nuestra institución. A su llegada al examen físico destaca paciente somnoliento, hiporreactivo con rigidez de nuca y dolor a la movilización. Tras su valoración se integra diagnóstico de meningoencefalitis iniciando tratamiento antibiótico empírico y esteroide. Se realizan estudios de laboratorio reportándose 637 copias/mL de herpes virus humano tipo 6 (HHV-6) en líquido cefalorraquídeo; se suspende antibioticoterapia y se inicia ganciclovir por 14 días. Paciente egresa en buenas condiciones generales. El herpes virus humano tipo 6 (HHV-6) es un beta herpesvirus aislado por primera vez en líquido cefalorraquídeo (LCR) en el año 1990; causa una amplia gama de manifestaciones clínicas desde su presentación más común como la roséola (25-30%) hasta manifestaciones neurológicas como cuadros de meningoencefalitis que en 2.2% de los casos se presentan en niños previamente sanos. Su diagnóstico sigue siendo un reto, ya que se requiere la exclusión cuidadosa de otras etiologías; sin embargo, al confirmarse el diagnóstico es imperativo iniciar tratamiento antiviral de manera oportuna para prevenir secuelas neurológicas e incluso la muerte.

**Palabras clave:** Herpes virus humano tipo 6, meningoencefalitis, estado epiléptico, pediatría.

## ABSTRACT

*Nine-month-old infant, previously healthy, from Mexico City, who presented with clinical of eight days of evolution receiving various symptomatic treatments on an outpatient basis, persisting with high-grade fever (39.0 °C) and presenting status epilepticus 24 hours prior admission to our institution, upon arrival at the physical examination, the patient was drowsy, hyporeactive with neck stiffness and pain on movement. After evaluating him, a diagnosis of meningoencephalitis was made, starting empirical antibiotic and steroid treatment; laboratory studies were performed, reporting 637 copies/ml of human herpes virus type 6 (HHV-6) in cerebrospinal fluid, antibiotic therapy was suspended, and ganciclovir was started for 14 days; patient is discharged in good general condition. Human herpesvirus type 6 (HHV-6) is a beta herpesvirus isolated for the first time in cerebrospinal fluid in 1990; it causes a wide range of clinical manifestations from its most common presentation such as roseola (25-30%) to neurological manifestations such as meningoencephalitis, which in 2.2% of cases occur in previously healthy children. Its diagnosis remains a challenge since careful exclusion of other etiologies is required; however, once the diagnosis is confirmed, it is imperative to start antiviral treatment in a timely manner to prevent neurological sequelae and even death.*

**Keywords:** Human herpes virus type 6, meningoencephalitis, status epilepticus, pediatrics.

www.medigraphic.org.mx

**Citar como:** Martínez AMV, Aguilar GNE. Meningoencefalitis por herpes virus humano 6 (HHV-6) en un paciente pediátrico: reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Latin Infect Pediatr. 2022; 35 (2): 74-80. <https://dx.doi.org/10.35366/106658>

Recibido: 03-05-2022. Aceptado: 02-06-2022.





## INTRODUCCIÓN

El herpes virus humano tipo 6 (HHV-6) fue aislado por primera vez en 1986, pertenece al género *Roseolovirus*, familia *Herpesviridae* y subfamilia  $\beta$ -*Herpesviridae*;<sup>1,2</sup> se han descrito dos variantes: HHV-6A (1986) y HHV-6B (1988); sin embargo, no fue hasta 2014 por estudios filogenéticos que se diferenciaron y se identificó que el receptor de unión celular es distinto, siendo el CD46 para HHV-6A y CD134 para HHV-6B.<sup>3</sup> La seroprevalencia es de 90-100% en el grupo de edad entre uno y cuatro años,<sup>2</sup> con un pico entre los 12 y 23 meses, disminuyendo a 78.6% entre los dos y ocho años y 32.1% en la adolescencia.<sup>4</sup>

El HHV-6 es el agente etiológico de 9.7% de los niños que ingresan a urgencias por fiebre, de los cuales 15% van a requerir hospitalización. En cuanto a la meningoencefalitis en niños, 52.5% son de etiología viral y de éstos, 2.2-38% es por HHV-6 (aislado en 1990 en líquido cefalorraquídeo). Dentro de las manifestaciones neurológicas se describen crisis convulsivas febriles en 10-20% de los casos llegando a desarrollar estatus epiléptico en 5.8%.<sup>4</sup>

El diagnóstico es un reto, ya que los métodos auxiliares tanto de laboratorio como de imagen deben limitarse a escenarios donde la infección sintomática es plausible y para ayudar a guiar las decisiones en su tratamiento y seguimiento; requiere la exclusión cuidadosa de otras etiologías.

Al confirmarse el diagnóstico es necesario iniciar tratamiento de manera urgente para prevenir secuelas neurológicas (50%) a largo plazo o muerte (25%).<sup>5</sup>

## CASO CLÍNICO

Presentamos a un lactante, sexo masculino, de nueve meses de edad, originario y residente de Ciudad de México, sin antecedentes de relevancia. Inicia padecimiento actual ocho días previos a su ingreso con fiebre cuantificada en 38.8 °C, rinorrea hialina y tos seca, acude a médico particular, quien prescribe metamizol y penicilina con mejoría de la fiebre. Dos días después muestra exantema maculopapular que inicia en tronco extendiéndose a dorso, cara y cuatro extremidades con duración de dos días. Cuatro días posteriores 21/06/2021 presenta vómito, dolor abdominal, evacuaciones disminuidas en consistencia con moco sin sangre por cuatro ocasiones y fiebre cuantificada en 39.0 °C, se establece diagnóstico de gastroenteritis

viral, recibe tratamiento con paracetamol y butil-hioscina con mejoría parcial. Un día previo a su ingreso persiste con fiebre (39.0 °C) y se agrega crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, acude a hospital cercano y dan tratamiento con midazolam e impregnan con fenitoína sin lograr control de crisis convulsivas presentando estado epiléptico de 48 minutos, por lo que es derivado a nuestra institución. A la exploración física: signos vitales: FC 138 lpm, FR 37 rpm, TA 90/47 mmHg, SatO<sub>2</sub> 96% y T 38.3 °C, se encuentra somnoliento e hiporreactivo, normocéfalo, pupilas isocóricas y normorreactivas, faringe normal, cuello simétrico, rigidez de nuca y dolor a la movilización, murmullo vesicular conservado, ruidos cardiacos rítmicos, no se auscultan soplos, abdomen blando, depresible, no doloroso, no visceromegalias, ruidos hidroaéreos presentes normales, extremidades simétricas, sin alteración, llenado capilar de dos segundos y examen neurológico sin signos de focalización.

Con los datos de síndrome febril, manifestaciones neurológicas y estatus epiléptico se integra diagnóstico de meningoencefalitis, se inicia tratamiento empírico con cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona), glucopéptido (vancomicina) y esteroide (dexametasona); además, por antecedente de estatus epiléptico se inicia anticonvulsivante (levetiracetam).

Dentro del abordaje a su ingreso se solicita biometría hemática en la que se reporta: leucocitos 32.200 (10<sup>3</sup>/μL), neutrófilos 24.200 (10<sup>3</sup>/μL), linfocitos 4.700 (10<sup>3</sup>/μL), monocitos 3.100 (10<sup>3</sup>/μL), hemoglobina 9.7 g/dl, hematocrito 29.5%, plaquetas 389.000 (10<sup>3</sup>/μL); química sanguínea: glucosa 88 mg/dL, sodio 140 mmol/L, potasio 4.4 mmol/L, cloro 107 mmol/L, calcio 9.3 mmol/L, magnesio 1.9 mmol/L, reactante de fase aguda (proteína C reactiva) en 14.8 mg/dL; citoquímica de líquido cefalorraquídeo: aspecto turbio, glucosa 61 mg/dL, microproteínas 540.1 mg/dL, sin película, 252 células × mm<sup>3</sup>, polimorfonucleares 66%, mononucleares 34%, tinción de Gram negativo; cultivo de LCR negativo a los siete días de incubación y panel meníngeo (reacción en cadena de la polimerasa multiplex punto final) identificándose HHV-6 con 637 copias/mL.

Tras estos resultados se da diagnóstico definitivo de meningoencefalitis por el herpes virus humano tipo 6, se suspende antibioticoterapia (ceftriaxona y vancomicina) y se inicia antiviral análogo acíclico nucleósido (ganciclovir).

Se realizan estudios adicionales: electroencefalograma en el que se reporta actividad de base enlentecida sin actividad epileptiforme; tomografía simple y contrastada de cráneo, donde se observa hacia la región frontal espacio subaracnoideo amplio, y realce frontal en el tectorio del lado derecho y resonancia magnética simple y contrastada de cerebro observándose discreto reforzamiento aracnoideo basal.

Paciente permanece somnoliento y con rigidez de nuca por 72 horas, mioclonías por 48 horas y se egresa en buenas condiciones generales tras completar 14 días con ganciclovir intravenoso.

## DISCUSIÓN

**Características del virus.** Es un virus de ADN de doble cadena, rodeado de nucleocápside icosaédrica que mide entre 160 y 200 nm y que a su vez está cubierta por una capa de proteínas llamada tegumento, que finalmente se encuentra dentro de una capa bilipídica con diversas proteínas y glicoproteínas embebidas en ella.<sup>1,2</sup> Las variantes de HHV-6 entran a la célula por interacción de sus glicoproteínas (gH, gL, gQ y gB), que se ubican en la bicapa lipídica, con su receptor CD46 para HHV-6A y CD134 para HHV-6B, estos receptores se encuentran en varias células como glándulas salivales, amígdalas, hígado, riñones, ganglios linfáticos, células endoteliales, leucocitos, entre otros. Tras la adhesión y fusión de la envoltura viral con la membrana celular, la nucleocápside se transporta hacia complejos nucleares de poros donde se libera el genoma viral; una vez ahí, el virus utiliza la maquinaria proteica de la célula para su replicación. Después de su ensamblaje y maduración, las nuevas nucleocápsides salen del núcleo por gemación hacia el citoplasma donde adquieren el tegumento y son transportadas hacia la membrana para la exocitosis de partículas virales maduras. Un ciclo replicativo se realiza en aproximadamente 72 horas. En el interior de las células el HHV-6 predispone liberación de quimiocinas como interferón alfa, interleucina 6, interleucina 10 conllevando a un estrés oxidativo.<sup>1,2</sup>

Su periodo de incubación es de nueve a 10 días y sus principales mecanismos de transmisión son a través de secreciones nasales y saliva. Se ha descrito transmisión perinatal en 10% de los casos y la reactivación ocurre principalmente en niños postrasplantados de órganos sólidos y con mayor proporción en aquellos postrasplantados de células progenitoras hematopoyéticas.<sup>6</sup>

## Integración cromosómica

Las dos variantes del HHV-6 tienen la capacidad de insertar sus genomas completos en los telómeros del huésped, como resultado alrededor de 1% de los seres humanos nacen con todo el genoma del virus dentro de cada célula que se denomina integración o heredado cromosómico, ocurre con mayor frecuencia en el cromosoma 17p13 porque el telómero del brazo p es precisamente más corto que el resto de los cromosomas en humanos y puede ser vulnerable a arreglos. Durante la infección primaria el virus se integra a una pequeña proporción de las células somáticas (monocitos, macrófagos, células T, células progenitoras hematopoyéticas, entre otras) permitiendo que el virus se mantenga en latencia; a su vez puede integrar su genoma a células germinales, aunque no se sabe si esto ocurre durante la infección primaria o durante la reactivación, si esta integración no ocurre no existe posibilidad de transmisión vertical, mientras que si ocurre existe 50% de probabilidad de transmisión.<sup>1</sup>

## Neurotropismo

Una característica notable de muchos herpesvirus es su neurotropismo, que se lleva a cabo por diversos mecanismos como son: a través de axones periféricos, transporte directo a través de la barrera hematoencefálica y diseminación hematogena. Se ha propuesto que el HHV-6 ingresa al cerebro a través de un mecanismo de «caballo de Troya» mediante linfocitos T CD4+. Existen varios mecanismos por los cuales puede inducir neuroinflamación y el principal es mediante la producción de citocinas proinflamatorias (interleucina 1 e interferón alfa) que genera hiperexcitabilidad neuronal, lo que se traduce en crisis convulsivas.<sup>6</sup>

## Cuadro clínico

Se han descrito dos formas de presentación de la infección por HHV-6: primoinfección que ocurre en 11.3% y reactivación en 88.7%.<sup>5</sup>

Algunas manifestaciones clínicas de la primoinfección se describen en la *Figura 1*. Otros datos menos frecuentes son: hepatitis, neumonitis, miocardiopatía o miocarditis, síndrome hemofagocítico, histiocitosis de células de Langerhans, síndrome de Gianotti-Crosti, púrpura fulminans, síndrome de Guillain

Barré, parálisis facial y síndrome de mononucleosis infecciosa *like*.

La roséola, exantema súbito o sexta enfermedad se presenta en 25-30% de los niños y sus manifestaciones clínicas incluyen fiebre de alto grado (39.5 °C) de tres a siete días, el exantema aparece entre las 24 y 48 horas de la defervescencia de la fiebre o durante la misma e históricamente se ha descrito como «el sarpullido de rosas» y tiende a aparecer en el tronco con diseminación a cara y extremidades; como complicación se pueden presentar manifestaciones clínicas a nivel del sistema nervioso central (SNC) a las 72 horas de iniciado el cuadro clínico.<sup>7</sup>

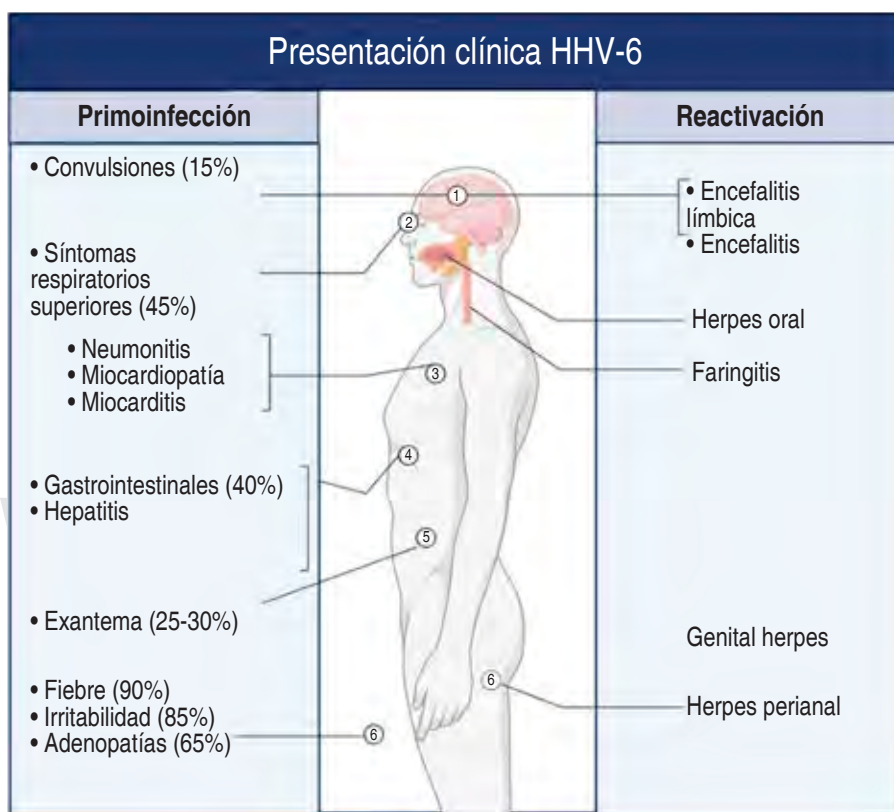
La reactivación del virus ocurre en mayor proporción en los niños con diagnóstico de error innato en la inmunidad o en aquéllos postrasplantados de células progenitoras hematopoyéticas cuyas manifestaciones clínicas se observan entre las dos y seis semanas postrasplante en 38-60% de los casos y su presentación más frecuente es la encefalitis límbica postrasplante cuyas características clínicas son: somnolencia, afasia, amnesia, insomnio, alucinaciones, alteraciones

conductuales, crisis convulsivas, fiebre, malestar general y confusión (Figura 1).<sup>8</sup>

### Manifestaciones en sistema nervioso central

Entre las manifestaciones clínicas a nivel del sistema nervioso central se describen: crisis convulsivas, alteración del estado de conciencia, alucinaciones, amnesia a corto plazo, hemiparesia, ataxia, mioclonías y como complicaciones: epilepsia del lóbulo temporal mesial (11%), esclerosis múltiple (20%), esclerosis hipocampal, enfermedad de Alzheimer y encefalitis anti-NMDA.<sup>9</sup>

Las crisis convulsivas relacionadas al HHV-6 son febriles en 10-20% de los casos llegando a desarrollar estatus epiléptico en 5.8%, representan 25% de los estatus epilépticos en la infancia y 70% se manifiestan hacia el segundo año de vida. En un estudio realizado entre 1995-2012 se detectó que 26% de las crisis convulsivas febriles tienen como agente etiológico el HHV-6.<sup>10</sup> En niños inmunocompetentes únicamente se han descrito reportes de casos de meningoencefalitis por HHV-6 en países



**Figura 1:**

Presentación clínica de la infección por HHV-6 en pacientes con primoinfección y reactivación.<sup>6-8</sup>

como Estados Unidos, México, Colombia, Argentina, Finlandia y Corea del Sur.<sup>11-17</sup>

### Diagnóstico

En general, las pruebas de diagnóstico para HHV-6 deben limitarse a escenarios donde la infección sintomática es plausible y para ayudar a guiar las decisiones de tratamiento se requiere la exclusión cuidadosa de otras etiologías. Entre las pruebas diagnósticas que se pueden utilizar tenemos: citológico de LCR, reacción en cadena de la polimerasa, cultivo viral, serología, estudios de imagen y electroencefalograma.<sup>10</sup>

En cuanto a las características citoquímicas del LCR, se ha documentado elevación de proteínas con ligera pleocitosis linfocítica.<sup>18</sup> En un estudio en el que se determinaron las características citoquímicas del LCR en ocho niños inmunocompetentes se encontró rango de 0-9 células/mL con excepción de un niño que tenía 320 células/mL, proteínas con rango entre 17.7-24.3 mg/dL con excepción de dos niños que presentaron hiperproteinorraquia (196.5 y 219 mg/dL).<sup>19</sup> Por lo tanto, nos cuestionamos si las convulsiones epilépticas focales, convulsiones epilépticas generalizadas o el estado epiléptico pueden causar por sí mismas recuentos elevados de leucocitos o proteínas en el líquido cefalorraquídeo; sin embargo, los informes han diferido sobre esto. En un estudio de niños entre dos y 24 meses que ingresaron por convulsiones idiopáticas no febriles, convulsiones febriles complejas y estatus epiléptico, en quienes se realizó punción lumbar a las primeras 24 horas de ingreso, se observó que en el estado epiléptico el rango de celularidad es de 0-9 células/mL, proteínas de 0-116 mg/dL y glucosa de 7-175 mg/dL.<sup>20</sup>

En relación a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) detecta ADN viral en sangre, líquido cefalorraquídeo, otros líquidos corporales o en muestras de tejido, su blanco genómico usual es el gen U38 y U77, tiene la desventaja de no diferenciar entre las dos variantes de HHV-6 y cabe recalcar que el virus tiene la característica de su integración cromosómica al ADN celular en 0.7-1.5% (1%) de la población y por lo tanto, la positividad de esta prueba por sí sola sin cuadro clínico relacionado debe analizarse con precaución.<sup>10</sup>

El nivel mínimo de detección de la mayoría de los ensayos de PCR en tiempo real es extremadamente bajo (dos copias por reacción), mientras que el nivel umbral para el desarrollo de meningoencefalitis por

HHV-6 es de alrededor de  $10^4$  copias/mL de plasma; es importante destacar que las cargas virales pueden ser mucho más altas en plasma que en LCR (16.400 versus 57 copias), pero pueden estar más tiempo presentes en LCR que en plasma. El virus puede estar latente en LCR por hasta un mes aproximadamente, pero puede volverse indetectable dentro de una semana. Varios estudios han concluido que un cuadro clínico característico asociado a detección de 10.000 copias/mL en plasma o 600-600.000 (11.000-16.000) copias/mL en LCR son determinantes diagnósticas de meningoencefalitis por HHV-6.<sup>21</sup> La detección de HHV-6 por este método diagnóstico requiere una interpretación cautelosa, ya que puede tratarse de infección primaria, reactivación, latencia o falso positivo (integración cromosómica).<sup>21,22</sup>

El aislamiento viral en cultivo celular es muy específico para diagnóstico de infección activa, su desventaja es que no está ampliamente disponible en la mayoría de laboratorios y por lo tanto, no se recomienda de forma rutinaria.<sup>10</sup>

En cuanto a la serología, incluso un aumento de cuatro veces la concentración de anticuerpos séricos por sí solos no indica necesariamente una nueva infección, la seroconversión documentada se considera evidencia de infección primaria reciente en lactantes y niños pequeños; en pacientes inmunodeprimidos es necesario realizar una prueba de avididad, ya que los títulos de anticuerpos pueden haber disminuido hasta el punto de seronegatividad.<sup>22</sup>

### Estudios de imagen y gabinete

La resonancia magnética nuclear cerebral está indicada en todos los pacientes con sospecha de meningoencefalitis por HHV-6, los cambios se observan dentro de las primeras 24 horas y son anormales en 62% de los casos, se evidencia difusión restringida subcortical que evoluciona a hiperintensidades generalizadas, con mayor frecuencia se detectan anomalías en la región tuberal del hipotálamo; sin embargo, no hay una imagen patognomónica de esta etiología y se pueden detectar además anomalías en cerebelo, ganglios basales, hipocampo, amígdala, estructuras límbicas y hemisferios cerebrales.<sup>10,16</sup>

El electroencefalograma se observa anormal en 75% de los casos, se caracteriza por enlentecimiento de las ondas, focalización temporal sin evidencia de actividad epileptiforme; al igual que la resonancia magnética, no hay un patrón electroencefalográfico característico.<sup>23</sup>



**Tabla 1: Antivirales, mecanismo de acción y selectividad *in vitro* para HHV-6.**<sup>6,25</sup>

Fármaco	Mecanismo de acción	Actividad	Selectividad <i>in vitro</i> HHV-6	Penetración SNC	Efectos secundarios
<b>Ganciclovir o valganciclovir</b> Análogos acíclicos nucleósidos	Inhibición de ADN polimerasa viral	Requiere fosforilación a monofosfato por una proteína cinasa (U69) y posteriormente a di y trifosfato por cinasas celulares	Moderada	Sí	Supresión medular
<b>Cidofovir</b> Análogo nucleótido	Inhibición de ADN polimerasa viral	Compite con la deoxicitosina-trifosfato para su incorporación	Buena	Mínima	Toxicidad renal
<b>Foscarnet</b> Análogo pirofosfato	Inhibición de ADN polimerasa viral y transcriptasas inversas en el sitio de unión del pirofosfato	No requiere fosforilación intracelular	Excelente	Sí	Toxicidad renal

ADN = ácido ribonucleico, SNC = sistema nervioso central, HHV-6 = herpes virus humano 6 (HHV-6).

### Tratamiento

Hasta el día de hoy no existen pautas aprobadas internacionalmente para el tratamiento de infecciones agudas causadas por HHV-6. *The International Herpesvirus Management Forum* y la Sociedad Estadounidense de Trasplantes recomiendan iniciar tempranamente en casos de miocarditis y meningoencefalitis teniendo en consideración la capacidad del fármaco para atravesar la barrera hematoencefálica. Oficialmente no se han desarrollado agentes antivirales específicos para HHV-6 y se han estudiado *in vitro* tres antivirales activos contra citomegalovirus (ganciclovir, valganciclovir y cidofovir), ya que tienen 67% de homología con HHV-6 en sus dos variantes.<sup>6,24</sup> De estos agentes antivirales foscarnet y ganciclovir tienen buena penetración a sistema nervioso central, a diferencia de cidofovir cuya capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica es mínima (*Tabla 1*).<sup>14,25</sup>

### Resistencia antiviral

La incidencia de resistencia del HHV-6 a los antivirales previamente nombrados se ha reportado en 3%, siendo más frecuente a ganciclovir y en pacientes con reactivación de HHV-6; 5-10% de la resistencia ocurre dentro de los primeros tres meses y en 30% a los nueve meses del tratamiento. Hasta la fecha no se han documentado resistencias en niños. Las cepas resistentes se han relacionado con replicación activa del virus, exposición prolongada a los antivirales y dosis subterapéuticas.<sup>6</sup>

Se ha propuesto el uso de un pulso de esteroides como terapia coadyuvante en las primeras 24 horas de instauración de los síntomas por tener menos secuelas posterior a meningoencefalitis por HHV-6; sin embargo, es de notar que se ha evidenciado reactivación del HHV-6 en la presencia de corticosteroides *in vitro* y en pacientes con altas dosis como en el síndrome de DRESS (reacción a las drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos) en los que se ha evidenciado incremento de la carga viral en tres logaritmos.<sup>10,26</sup>

La evidencia en cuanto a utilizar gammaglobulina es limitada, dentro de la revisión que realizamos sólo encontramos reportes de casos donde se describe como desenlace menos secuelas neurológicas en comparación con otros pacientes que no la recibieron; sin embargo, cabe destacar que los pacientes reportados, además de esta terapia, recibieron tratamiento antiviral.<sup>16,27</sup>

### Secuelas

Las secuelas neurológicas son comunes, se presentan en 40-50% de los casos, entre las más frecuentes se reportan: retraso en el neurodesarrollo, retraso mental, mioclonías, cuadriparesia espástica, déficit de atención, hiperactividad, paresias, muerte, entre otras.<sup>27</sup>

### CONCLUSIÓN

La meningoencefalitis por HHV-6 se debe sospechar en niños (con mayor frecuencia en menores de dos

años) con cuadro clínico sugerente (por lo general asociado a crisis convulsivas o estatus epiléptico). Las pruebas diagnósticas se deben interpretar con cautela y con exclusión de otros posibles agentes etiológicos. Una vez identificada la infección se debe iniciar el tratamiento de manera precoz (lo ideal es en las primeras 24 horas) con el fin de disminuir las secuelas neurológicas a largo plazo.

## REFERENCIAS

- Caselli E, Accolti M, Caccuri F, So I, Gentili V, Bortolotti D et al. The U94 gene of human herpesvirus 6: a narrative review of its role and potential functions. *Cells*. 2020; 9 (12): 2608.
- Press D. The role of herpesviruses in ocular infections. *Dovepress*. 2010; 2: 115-123.
- Aimola G, Beythien G, Aswad A, Kaufer BB. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration. *Antiviral Res*. 2020; 176: 85-99.
- Tanaka-Taya K, Kondo T, Mukai T, Miyoshi H, Yamamoto Y, Okada S et al. Seroepidemiological study of human herpesvirus-6 and -7 in children of different ages and detection of these two viruses in throat swabs by polymerase chain reaction. *J Med Virol*. 1996; 48 (1): 88-94.
- Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human herpesviruses 6a and 6b in brain diseases: association versus causation. *Clin Microbiol Rev*. 2021; 34 (1): 1-36.
- Dewhurst S, Skrincoy D, Van loon N. Human herpesvirus 6. *Expert Rev Mol Med*. 1997; 1 (1): 1-17.
- Manthiram K, Edwards K, Long S. Prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes. *Princ Pract Pediatr Infect Dis*. 2018; 117-128.e3.
- Perruccio K, Sisinni L, Perez-Martinez A, Valentin J, Capolsini I, Massei MS et al. High incidence of early human herpesvirus-6 infection in children undergoing haploidentical manipulated stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24 (12): 2549-2557. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.07.033>
- DeRisi J, Penland LBPO, Tyagi S, Kramer FR, Group NP, DeRisi Joseph, Penland Lolita BPO. © 199 7 Nature Publishing Group <http://www.nature.com/naturemedicine>. Group [Internet]. 1996; 4: 303-308.
- Eliassen E, Hemond CC, Santoro JD. HHV-6-associated neurological disease in children: epidemiologic, clinical, diagnostic, and treatment considerations. *Pediatr Neurol*. 2020; 105: 10-20.
- Isaacson E, Glaser C, Forghani B, Amad Z, Wallace M, Armstrong R et al. Evidence of human herpesvirus 6 infection in 4 immunocompetent patients with encephalitis. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 (6): 890-893.
- Crawford JR, Kadom N, Santi MR, Mariani B, Lavenstein BL. Human herpesvirus 6 rhombencephalitis in immunocompetent children. *J Child Neurol*. 2007; 22 (11): 1260-1268.
- Mannonen L, Herrgård E, Valmari P, Rautiainen P, Uotila K, Aine MR et al. Primary human herpesvirus-6 infection in the central nervous system can cause severe disease. *Pediatr Neurol*. 2007; 37 (3): 186-191.
- You S. Human herpesvirus-6 may be neurologically injurious in some immunocompetent children. *J Child Neurol*. 2020; 35 (2): 132-136.
- Oliveros O, Feijoó Hidalgo J, Corredor V. Encefalitis por herpes virus humano 6 en pediatría. Reporte de caso. *Revista Colombiana Salud Libre*. 2018; 13 (2).
- González S, Xochihua D, Gómez V, Catalán J. Encefalitis viral por herpes virus humano tipo 6: reporte de caso. *Rev Enfermedades Infecc en Pediatría*. 2014; 2728 (107): 420-424.
- Lobera L, Bernad R, Aznar S, Alonso M, Laleona C. Encefalopatía por virus herpes 6 como complicación de exantema súbito. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116 (2): 2017-2019.
- Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, Suga S, Matsubara T, Furukawa S et al. Invasion by human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 of the central nervous system in patients with neurological signs and symptoms. *Arch Dis Child*. 2000; 83 (2): 170-171.
- Cosme I, Ramírez MA, Peñata C, Beltrán-Arroyave C, Florez ID. Human herpes virus 6 detection in children with suspected central nervous system infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39 (12): E469-471.
- Rider L, Thapa P, Gale J, Foy H, Farwell J. Cerebrospinal fluid analysis in children with seizures. *Pediatr Emerg Care*. 1995; 11: 226-229.
- Pellett Madan R, Hand J. Human herpesvirus 6, 7, and 8 in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019; 33 (9): 1-13.
- Leber A, Everhart K, Balada-Llasat J, Cullison J, Daly J, Holt A et al. Multi-center clinical evaluation of a multiplex meningitis/encephalitis PCR panel for simultaneous detection of bacteria, yeast, and viruses in cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol*. 2016; 54 (9): 2251-2261.
- Al-Asmar R, Carroll R, Ranavaya J, Mozahem N, Thiesfeldt S, Willenburg K. A rare case of recurrent HHV6 encephalitis in an immunocompetent adult. *IDCases*. 2021; 25: e01195.
- Pritchett JC, Naesens L, Montoya J. Treating HHV-6 infections: the laboratory efficacy and clinical use of anti-HHV-6 agents. The laboratory efficacy and clinical use of anti-HHV-6 agents. *Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7*, Third Edition. Elsevier B.V.; 2014. 311-331. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-62703-2.00019-7>
- Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, Clark DA, Dewhurst S, DiLuca D et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Arch Virol*. 2014; 159 (5): 863-870.
- Olli-Lahdesmaki T, Haataja L, Parkkola R, Waris M, Bleyzac N, Ruuskanen O. High-dose ganciclovir in HHV-6 encephalitis of an immunocompetent child. *Pediatr Neurol*. 2010; 43 (1): 53-56.
- Karam C, Revuelta M, MacGowan D. Human herpesvirus 6 meningoradiculitis treated with intravenous immunoglobulin and valganciclovir. *J Neurovirol*. 2009; 15 (1): 108-109.

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de interés:** Ninguno.

*Correspondencia:*

**Nancy Evelyn Aguilar Gómez**

E-mail: [nancyevelyn\\_061004@hotmail.com](mailto:nancyevelyn_061004@hotmail.com)

## Dengue neonatal: serie de casos\*\*

### Neonatal dengue: case series\*\*

César Eduardo Juárez Campos,<sup>\*,‡</sup> Daniel Duran Guerra,<sup>\* Óscar Eduardo Ceja Mejía,<sup>\*</sup>  
Daniel Cortez Comparan,<sup>\* Javier Abel Baeza Casillas,<sup>‡</sup> David Enrique Díaz Santana Bustamante,<sup>§</sup>  
Yuriria Berenice Benavides García,<sup>§</sup> Katy Lizeth Reyes Hernández,<sup>¶</sup> Ulises Reyes Gómez,<sup>‡,¶</sup>  
Guillermo Uribe Ramos,<sup>\* Sofía Jacqueline Baeza Magaña,<sup>||</sup>  
María Elena Vargas Mosso,<sup>‡</sup> Carlos Uriel Mercado Díaz<sup>‡</sup></sup></sup></sup>

\* Servicio Neonatología del Hospital General de Occidente, Secretaría de Salud Jalisco.

‡ Grupo de Investigación en Infectología Pediátrica (GIIP), A.C.

§ Servicio de Epidemiología del Hospital General de Occidente, Secretaría de Salud Jalisco.

¶ Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto Pedagógico San Rafael, San Luis Potosí.

|| Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad de Guadalajara.

#### RESUMEN

El dengue es una enfermedad infecciosa vírica que representa un problema para la salud pública en todo el mundo debido a su morbilidad y mortalidad. Se han reportado cuatro serotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4. México es un país endémico. Se reporta una serie de cinco casos de dengue neonatal en el área de neonatología del Hospital General de Occidente, de los Servicios de Salud de Jalisco, México, detectados de febrero a noviembre de 2019. La importancia de este reporte es su presentación en esta edad, donde esta patología es rara; la transmisión fue vertical y ocurrió en los primeros días de vida. Los recién nacidos tuvieron síntomas variables de la enfermedad, uno fue clasificado como dengue grave con choque y hemorragia. El informe clínico de sospecha se confirmó con el diagnóstico serológico NS1/IgM (+), predominando el serotipo DENV-2. La transmisión vertical debe ser sospechada en las zonas de alto riesgo para mantener la vigilancia, y una vez diagnosticada, proporcionar el tratamiento oportuno, así como promover la implementación de guías diagnósticas y terapéuticas específicas para la etapa neonatal.

**Palabras clave:** Dengue, diagnóstico oportuno, morbilidad y mortalidad, periodo neonatal, serología NS1/IgM, serotipo DENV-2.

#### ABSTRACT

*Dengue is a viral infectious disease, it represents a problem for public health worldwide due to its morbidity and mortality. Four serotypes have been reported: DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4. Mexico is an endemic country. A series of five cases of neonatal dengue is reported from the neonatal area of the General Hospital of the West, of the Health Services of Jalisco, México, detected from February to November 2019. The importance of this report is its presentation at this age where this pathology is rare, transmission was vertical and occurred in the first days of life. The newborns had variable symptoms of the disease, one was classified as severe dengue with shock and hemorrhage. The clinical report of suspicion was confirmed with the serological diagnosis NS1/IgM (+), predominating serotype DENV-2. Vertical transmission should be suspected in high-risk areas, to maintain surveillance and once diagnosed, provide timely treatment, as well as promote the implementation of specific diagnostic and therapeutic guidelines for the neonatal stage.*

**Keywords:** Dengue, timely diagnosis, morbidity and mortality, neonatal period, NS1/IgM serology, DENV-2 serotype.

**Citar como:** Juárez CCE, Duran GD, Ceja MÓE, Cortez CD, Baeza CJA, Díaz SBDE et al. Dengue neonatal: serie de casos. Rev Latin Infect Pediatr. 2022; 35 (2): 81-85. <https://dx.doi.org/10.35366/106659>

Recibido: 06-05-2022. Aceptado: 04-07-2022.

\*\* A la memoria del Dr. José Luis Arredondo García



## INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad infecciosa viral, representa un problema para la salud pública a nivel mundial debido a su morbilidad y mortalidad.<sup>1,2</sup> Cerca de 4 mil millones de personas habitan en áreas endémicas y se calculan cerca de 400 millones de casos nuevos cada año, aunque sólo 25% cursan sintomáticos.<sup>3</sup>

Al igual que países de Centroamérica y Sudamérica, en México, la forma de transmisión es por medio de artrópodos.<sup>4</sup> Son cinco las arbovirus epidémicos de importancia clínica en el ser humano: dengue, Zika, virus de Nilo, fiebre amarilla y Chikungunya.<sup>5</sup> El tipo de arbovirus clínicamente más importante son el Flavivirus (miembro de la familia *Flaviviridae*) y el Alphavirus (miembro de la familia *Togaviridae*). En cuanto a los serotipos de dengue, se han descrito cuatro: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4 (dengue virus serotipos 1, 2, 3, y 4).<sup>6</sup> Los vectores principales son *Aedes aegypti* y *A. albopictus*,<sup>7</sup> los cuales crecen en cuerpos de agua en las regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo. La infección por un serotipo produce inmunidad permanente contra la reinfección por ese serotipo. Sin embargo, una infección sucesiva con dos serotipos diferentes es un factor de riesgo para desarrollar las formas graves de la enfermedad.

La OMS desarrolló en 2009 una nueva clasificación de esta enfermedad en: dengue grave (DG) y dengue no grave (DNG); con una tercera subcategoría denominada DNG con signos de alarma.<sup>8</sup> Las principales complicaciones que surgen durante el cuadro de dengue son derivadas de alteraciones de la hemostasia, fuga de plasma hacia el espacio intersticial y daño orgánico, principalmente hepático y del sistema nervioso central.<sup>9</sup> La letalidad del dengue cuando se presentan complicaciones es de 2 a 5% si se recibe tratamiento, pero escala hasta 20% cuando se deja sin tratar; mientras que la letalidad de los casos no complicados es menor a 1%.<sup>9,10</sup>

La transmisión vertical del dengue es excepcional, se estima una prevalencia de 1.6 a 10.5%. El periodo de latencia del dengue es de 3 a 25 días y más comúnmente de 5 a 8 días,<sup>11</sup> es más común en áreas endémicas y puede ocurrir cuando la madre es infectada en el tercer trimestre de embarazo. Las consecuencias del binomio materno-fetal se han descrito desde principios de la década del 2000. Se ha asociado a pérdidas fetales cuando la exposición se presenta en las primeras semanas del embarazo.

Las manifestaciones clínicas están bien descritas, pero muchas aún no tienen mecanismos fisiopatológicos claros.<sup>12</sup> Se ha descrito la aparición de signos y síntomas en el recién nacido, los cuales pueden presentarse desde las nueve horas postparto hasta los 11 días de vida extrauterina, siendo la media de 3.4 días.<sup>13-17</sup> Se caracteriza por fiebre, exantema cutáneo morbiliforme y hepatomegalia. En los laboratorios podemos encontrar trombocitopenia, leucopenia e incremento de las transaminasas 5 a 10 veces por encima de su rango normal. Aunque la repercusión real en la salud del binomio materno-fetal aún no está bien esclarecida, sabemos que la morbimortalidad incrementa hasta en 25% en estos casos y la gravedad de la presentación clínica se asocia directamente con el nivel de afectación del binomio a corto y mediano plazo.<sup>18-20</sup>

En recién nacidos, la infección por dengue puede deberse a una infección vertical, siendo importante el antecedente materno y ante la sospecha clínica, establecer el diagnóstico con la detección del NS1 en suero del día 0 a 5 días de iniciados los síntomas e IgM posterior a este periodo.<sup>21</sup>

Es por ello que es importante ante un cuadro clínico compatible en la madre, y una vez confirmado, continuar con el diagnóstico al recién nacido.

## CASOS CLÍNICOS

Se reporta una serie de cinco casos de dengue neonatal del Área de Neonatología del Hospital General de Occidente, de los Servicios de Salud de Jalisco, detectados en febrero a noviembre del 2019 (*Tabla 1*).

## DISCUSIÓN

En el año 2019 se registró un incremento en la incidencia del dengue a nivel global; en México se reportaron 41,505 casos, entre los cuales, Jalisco fue el estado con mayor reporte (69%), seguido de Veracruz, Chiapas, Quintana Roo y Oaxaca.<sup>22</sup> Factores como calentamiento global, deficiente tratamiento de agua, así como el incremento poblacional, migración y movimientos humanos han provocado aumento en el riesgo en su transmisión.<sup>23</sup>

Dentro de nuestra unidad hospitalaria se logró el diagnóstico de cinco recién nacidos confirmando transmisión vertical, sólo en uno de ellos no se identifica el serotipo por haber realizado el estudio en medio particular. La evolución clínica en los cinco



**Tabla 1: Datos clínicos y evolución de los casos.**

Caso	1	2	3	4	5
Sexo/edad gestacional (SDG)	Masculino 34.2	Femenino 33.2	Femenino 34	Masculino 33.2	Masculino 38
Inicio de fiebre en la madre previos al nacimiento (días)	3	7	3	2	5
Evolución	Cuarto día de vida hipoactivo, ictericia, trombocitopenia, PCR 0.35 mg/dL, procalcitonina 0.78	Cuarto día de vida ictericia, apneas, rechazo vía oral, trombocitopenia, PCR 0.56 mg/dL, procalcitonina 0.33	Quinto día de vida, apneas, fiebre, hipoactividad, petequias, sangrado tubo digestivo alto, leucopenia, trombocitopenia, hipoantremia, PCR 0.22 mg/dL, procalcitonina 2.41	Séptimo día de vida, fiebre, hipoactividad, leucopenia, trombocitopenia, PCR 0.5 mg/dL, procalcitonina 0.24	Segundo día de vida, intolerancia vía oral, ictericia, trombocitopenia, PCR 0.42 mg/dL, procalcitonina 0.13
PCR Materna	DENV-2 (+)	DENV-2 (+)	DENV-2 (+)	DENV-2 (+)	DENV-2 (+)
PCR RN	-	DENV-2 (+)	DENV-2 (+)	DENV-2 (+)	DENV-2 (+)
Serología RN (NS1/IgM)	+	+	+	+	+
Hemocultivo	Sin aislamiento	Sin aislamiento	Sin aislamiento	Sin aislamiento	Sin aislamiento
Resolución	Alta	Alta	Muerte	Alta	Alta

SDG = semanas de gestación. PCR = proteína C reactiva. RN = recién nacidos.

casos fue similar a la encontrada en paciente con sepsis neonatal temprana y tardía, por lo cual hace que su diagnóstico sea por exclusión y sospecha de antecedente de infección materna, siendo su diagnóstico dentro de los primeros siete días de vida.

En 2007, Fernandes reporta siete casos en Brasil, el diagnóstico fue por anticuerpos, PCR en suero materno o del recién nacido y el análisis de restos ovulares y placentarios. Encontraron que el tiempo de aparición de los síntomas en el recién nacido fue de 1 a 8 días en promedio. De los casos, dos fueron completamente asintomáticos. El motivo de ingreso fue dificultad respiratoria, la leucopenia fue el hallazgo más común y uno fue aborto, una madre murió.<sup>24</sup> Xueru Yin reportaba un caso de transmisión vertical en una paciente de 25 años y 39 semanas de gestación. Un recién nacido de término con buen peso al nacimiento con plaquetopenia de hasta 29 mil y leucopenia de hasta 1.3.<sup>25</sup> Xiong en un metaanálisis encontró que 11 estudios reportan el impacto del dengue en el embarazo y el bajo peso al nacimiento. Ocho estudios en Latinoamérica y tres en Asia, en donde no encontraron evidencia

sólida de que la infección incrementa el riesgo de prematuridad, peso bajo aborto u óbito.<sup>26</sup> J. Alallah y su grupo reportan a un paciente con diagnóstico de dengue durante la semana 13 de embarazo, cuyo control a las 29 semanas presentaba microcefalia severa y nos recuerda que aunque la asociación de microcefalia no es tan frecuente como en Zika, existe evidencia de las manifestaciones, sobre todo neurológicas, en los hijos de madres con infecciones sintomáticas por dengue en etapas tempranas del embarazo.<sup>27</sup> En cuanto a nuestros pacientes, fueron cuatro prematuros y sólo uno a término. Haryanto reporta una madre que ingresa con síntomas de dengue y presenta datos de severidad a los tres días de haberse realizado la cesárea. El diagnóstico en el neonato, quien al inicio tuvo prueba de antígenos negativa, presenta posteriormente trombocitopenia y fiebre, al sexto día, ELISA positivo. Recalcamos que aunque sensibles y específicas las pruebas de antígenos, deberán ser corroboradas cuando se tiene la sospecha clínica.<sup>28</sup> De los casos reportados, la mayoría de los pacientes sintomáticos fueron tratados con antibióticos de amplio y muy amplio

espectro; sin embargo, no se presentaron aislamiento en los estudios microbiológicos tomados.

En México, se han realizado diversas publicaciones con reporte de casos y series de caso, uno de ellos en 2015, Romero Santacruz describe siete casos en neonatos de 34 a 40 semanas de gestación con antecedente de infección materna con diagnósticos por serología con IgM positivo, al igual que nuestros casos, con presencia de trombocitopenia y en uno de ellos con choque y hemorragia.<sup>29</sup> Arredondo García reporta que en el año 2019, los serotipos más frecuentes encontrados fueron DENV-1 y DENV-2, en nuestra serie, cuatro se reportan para DENV-2.<sup>30</sup>

## CONCLUSIÓN

En nuestro medio, el dengue continúa siendo un problema de salud pública, la sospecha clínica en recién nacidos con antecedente de madres sintomáticas en las últimas dos semanas de embarazo debe prevalecer, sobre todo en zonas de alto riesgo. Al contar con reportes de transmisión vertical se debe contar con guías de diagnóstico y manejo para pacientes en etapa neonatal.

La prevención en la propagación del mosquito sigue siendo uno de los pilares para la disminución de los casos, la información en medios masivos e incluso dentro de las escuelas. La evidencia hasta el momento nos muestra que las acciones de mayor importancia siguen siendo el cubrir los contenedores de agua limpia con tapas (usando o no insecticidas) y la recolección controlada de la basura en los domicilios.

## REFERENCIAS

- Murray NE, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clin Epidemiol.* 2013; 5: 299-309. doi: 10.2147/CLEP.S34440.
- Laserna A, Barahona CJ, Baquero L, Castañeda CC, Rosselli D. Economic impact of Dengue fever in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Rev Panam Salud Publica.* 2018; 42: e111. Available: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.111>.
- Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet.* 2019; 393 (10169): 350-363.
- Beltrán-Silva SL, Chacón-Hernández SS, Moreno-Palacios E, Pereyra-Molina JA. Clinical and differential diagnosis: dengue, Chikungunya and Zika. *Revista Médica Del Hospital General de México.* 2018; 81 (3): 146-153. doi: 10.1016/j.hgmx.2016.09.011.
- Harapan H, Michie A, Sasmono RT, Imrie A. Dengue: a minireview. *Viruses.* 2020; 12 (8): 1-35. doi: 10.3390/v12080829.
- Torres-Galicia I, Cortés-Poza D, Becker I. Dengue en México: análisis de dos décadas. *Gaceta Médica de México.* 2014; 150: 122-127.
- Watts MJ, Kotsila P, Mortyn PG, Sarto i Monteys V, Urzi Brancati C. Influence of socio-economic, demographic and climate factors on the regional distribution of dengue in the United States and Mexico. *Int J Health Geogr.* 2020; 19 (1): 44.
- Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Guías de atención para enfermos de Dengue en la región de las Américas, 2010.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Dengue y Dengue grave 2019.
- Jain J, Lakshmi V, Shanmugh Sundaram R. Perinatal transmission of dengue infection in a preterm neonate: a case report. *Trop Doct.* 2019; 49 (3): 239-240. doi: 10.1177/0049475519832677.
- Halstead SB, Dans LF. Dengue infection and advances in dengue vaccines for children. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2019; 3 (10): 734-741. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30205-6.
- Ribeiro CF, Lopes VG, Brasil P, Coelho J, Muniz AG, Nogueira RMR. Perinatal transmission of dengue: a report of 7 cases. *J Pediatr.* 2013; 163 (5): 1514-1516. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.06.040.
- Arteaga-Livias K, Bonilla-Crispin A, Panduro-Correa V, Martínez-Enríquez C, Dámaso-Mata B. Dengue en un neonato. *Rev Chil Infectol.* 2017; 34 (5): 494-498. doi: 10.4067/S0716-10182017000500494.
- Bopeththa BVKM, Hemapriya S, Gayan Niranga KK, Kotigala DSK. A case report of dengue haemorrhagic fever during the peripartum period: Challenges in management and a case of vertical dengue transmission. *BMC Infect Dis.* 2018; 18 (1): 4-7. doi: 10.1186/s12879-018-3352-x.
- Pérez Molina JJ, Jacobo OB, Valdivia JMR. Enfermedad de membrana hialina: mortalidad y factores de riesgo maternos y neonatales. *Ginecol Obstet Mex.* 2006; 74 (7): 354-359.
- Feitoza HAC, Koifman S, Koifman RJ, Saraceni V. Dengue infection during pregnancy and adverse maternal, fetal, and infant health outcomes in Rio Branco, Acre State, Brazil, 2007-2012. *Cad Saude Publica.* 2017; 33 (5): e00178915. doi: 10.1590/0102-311X00178915.
- Brar R, Sikka P, Suri V et al. Maternal and fetal outcomes of dengue fever in pregnancy: a large prospective and descriptive observational study. *Arch Gynecol Obstet.* Published online 2021. doi: 10.1007/s00404-020-05930-7.
- MacHain-Williams C, Raga E, Baak-Baak CM, Kiem S, Blitvich BJ, Ramos C. Maternal, fetal, and neonatal outcomes in pregnant dengue patients in Mexico. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 9643083. doi: 10.1155/2018/9643083.
- Mubashir M, Ahmed KS, Mubashir H et al. Dengue and malaria infections in pregnancy: Maternal, fetal and neonatal outcomes at a tertiary care hospital. *Wien Klin Wochenschr.* 2020; 132 (7-8): 188-196. doi: 10.1007/s00508-019-01606-8.
- Xueru YIN, Xiaozhu ZHONG Shilei PAN. Vertical transmission of dengue infection: the first putative case reported in China. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2016; 58: 90.
- Guía de práctica clínica. SSA-151-08-GRR. Manejo del dengue no grave y el dengue grave, México: Secretaría de Salud, 2015.
- Kesetyaningsih TW, Andarini S, Sudarto, Pramoedyo H. Determination of environmental factors affecting dengue

- incidence in sleman district, yogyakarta, Indonesia. Afr J Infect Dis. 2018; 12 (1 Suppl): 13-25. doi: 10.2101/Ajid.12v1S.3.
23. Arredondo-García JL, Aguilar-López ECG, Aguilar Lugo-Gerez JJ et al. Panorama epidemiológico de dengue en México 2000-2019. Rev Latin de Infecto Ped. 2020; 33 (2): 78-83.
  24. Fernandes-Ribeiro C, Silami-Lopes V, Brasil P, Coelho J, Gouveia-Muniz A, Ribeiro-Nogueira R. Perinatal transmission of dengue: a report of 7 cases. J Pediatr. 2013; 163 (5): 1514-1516.
  25. Xueru YIN Zhong X, Pan S. Vertical transmission of dengue infection: the first putative case reposted in China. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2016; 58: 90.
  26. Xiong YQ, Mo Y, Shi TL, Zhu L, Chen Q. Dengue virus infection during pregnancy increased the risk of adverse fetal outcomes? An updated meta-analysis. J Clin Virol. 2017; 94: 42-49. doi: 10.1016/j.jcv.2017.07.008.
  27. Alallah J, Mohtisham F, Saidi N, Almehdar A, Anees A, Sallout A. Congenital dengue in a Saudi neonate: a case report. J Neonatal Perinatal Med. 2020; 13 (2): 279-282. doi: 10.3233/NPM-190286.
  28. Haryanto S, Yohan B, Sinditia M et al. Clinical features and virological confirmation of perinatal dengue infection in Jambi, Indonesia: a case report. Int J Infect Dis. 2019; 86: 197-200. doi: 10.1016/j.ijid.2019.07.019.
  29. Romero SE et al. Dengue neonatal presentación de casos clínicos. Ginecol Obster Mex. 2015; 83: 308-315.
  30. Arredondo-García JL, Méndez-Herrera A, Medina-Cortina H. Arbovirus en Latinoamérica. Acta Pediátrica de México. 2016; 37 (2): 111-131.

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno.

**Correspondencia:**

**Dr. César Eduardo Juárez Campos**

**E-mail:** drcesarjc@gmail.com

## ¿Cuál es su diagnóstico? Persistencia de fiebre en paciente oncológico con neutropenia profunda

What is your diagnosis? Persistence of fever in an oncologic patient with profound neutropenia

Ana Jocelyn Carmona Vargas,\* Giancarlo Hernán Cristerna Tarrasa†

\* Infectóloga pediatra. Jefa de Pediatría del Hospital del Niño y la Mujer «Dr. Alberto López Hermosa», San Luis Potosí.

† Infectólogo pediatra, Instituto Nacional de Pediatría.

Masculino de cinco años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. En inducción a la remisión de protocolo total XV. Ingresó al Servicio de Urgencias por fiebre de 38.5 °C, hiporexia y ataque al estado general. A su ingreso se observa palidez de tegumentos, aumento en el trabajo respiratorio a expensas de polipnea y tiraje intercostal e hipoactivo. A la exploración física, se recibe con frecuencia cardíaca (FC) 189 lpm, frecuencia respiratoria (FR) 68 rpm, tensión arterial (TA) 65/49 mmHg, temperatura (T) 38.8 °C y saturación arterial de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) 92%; palidez generalizada, mucosas en regular estado de hidratación, púrpura húmeda. Extremidades hipotróficas, pulsos distales débiles, llenado capilar de 4 segundos, presencia de catéter puerto subclavio izquierdo cerrado.

Se solicitan estudios de laboratorio al ingreso con biometría hemática que reporta hemoglobina (HB) 6.5 g/dL, hematocrito (HTC) 19.1%, leucocitos (LEU) 100 x 10<sup>3</sup> mm<sup>3</sup>, neutrófilos (NEU) 0 x 10<sup>3</sup> mm<sup>3</sup>, linfocitos (LIN) 100 x 10<sup>3</sup> mm<sup>3</sup>, monocitos (MON) 0 x 10<sup>3</sup> mm<sup>3</sup>,

plaquetas (PLA) 48,000 x 10<sup>3</sup> mm<sup>3</sup>, proteína C reactiva (PCR) 9 mg/dL; hemocultivo sin desarrollo.

Ante datos clínicos sugerentes de choque séptico se ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos para manejo hemodinámico. Por la inestabilidad hemodinámica y la presencia de catéter puerto, se inició tratamiento con meropenem (60 mg/kg/día cada 8 horas) y vancomicina (60 mg/kg/día cada 6 horas) en la primera hora de ingreso. Durante las primeras horas de estancia presentó deterioro neurológico y ventilatorio que ameritó intubación endotraqueal y ventilación mecánica asistida.

Al quinto día de inicio del tratamiento antibiótico persiste con fiebre de bajo grado (38.1-38.3°), con reportes de hemocultivos negativos para bacterias. Se toma nueva biometría hemática con HB 9.3 g/dL, HTC 26.8%, LEU 100 x 10<sup>3</sup> mm<sup>3</sup>, NEU 0 x 10<sup>3</sup> mm<sup>3</sup>, LIN 0 x 10<sup>3</sup> mm<sup>3</sup>, MON 100 x 10<sup>3</sup> mm<sup>3</sup>, PLA 79,000 x 10<sup>3</sup> mm<sup>3</sup> y nueva PCR de 7.2 mg/dL. Por sospecha de infección fúngica invasiva, se inicia tratamiento con anfotericina B liposomal y se complementa abordaje

www.medigraphic.org.mx

**Citar como:** Carmona VAJ, Cristerna TGH. ¿Cuál es su diagnóstico? Persistencia de fiebre en paciente oncológico con neutropenia profunda. Rev Latin Infect Pediatr. 2022; 35 (2): 86-87. <https://dx.doi.org/10.35366/106660>

Recibido: 17-06-2022. Aceptado: 07-07-2022.





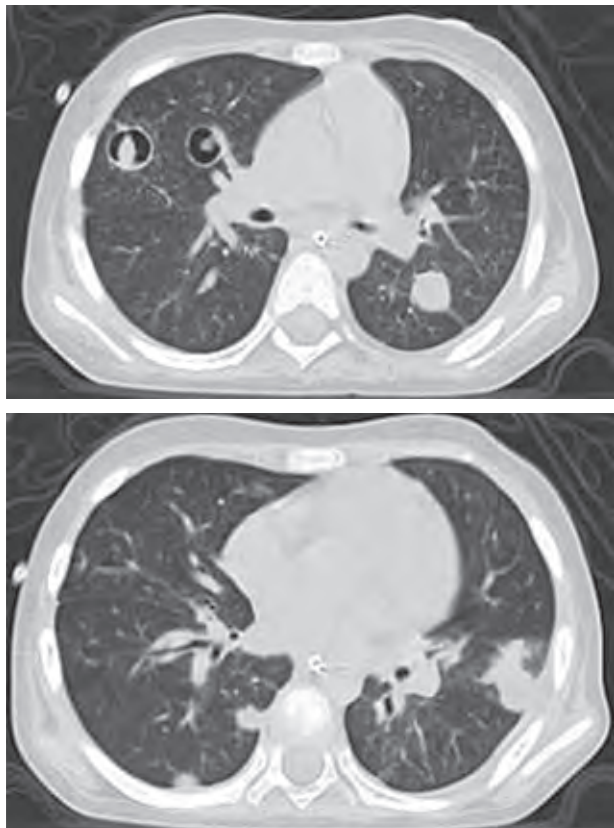


Figura 1: Tomografía pulmonar de alta resolución.

con tomografía de pulmón (Figura 1) y galactomananos en lavado bronquioalveolar con índice de densidad óptica (IDO) 2 ng/mL.

### ¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

Pregunta 1. ¿Cuál es el agente etiológico causante de esta infección?

- a) *Aspergillus spp.*
- b) *Mycobacterium tuberculosis*
- c) *Pneumocystis jirovecii*
- d) *Pseudomonas aeruginosa*

Pregunta 2. Además del cultivo, ¿qué prueba de microbiología apoyaría al diagnóstico?

- a) Baciloscopia y GeneXpert
- b) Galactomanano sérico y bronquial
- c) Tinción de Giemsa + metenamina de plata
- d) Tinción de Gram de aspirado bronquial

Pregunta 3. ¿Qué agente antimicrobiano añadiría al manejo?

- a) Amikacina + colistina
- b) Isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol
- c) Trimetoprim-sulfametoxazol
- d) Voriconazol

Ver respuesta al caso clínico: ¿Cuál es su diagnóstico?  
<https://dx.doi.org/10.35366/106662>

## Encefalopatía por COVID-19 en niños: a propósito de dos casos

COVID-19 encephalopathy in children: about two cases

Roger Ildefonso Huanca,\* Roxana García Bazan,‡ Luz Zegarra Espinoza,§  
Dimas Rodríguez Conde,¶ Verónica Echegaray David,|| Felicia Lazo Castañeda||

\* Neurólogo pediatra.

‡ Pediatra, Jefe del Servicio de Pediatría General.

§ Pediatra, Encargada de la Unidad de Emergencias Pediátricas.

¶ Nefrólogo pediatra.

|| Pediatra.

Departamento de Pediatría, Hospital «Sergio E Bernales», MINSA, Lima, Perú.

### RESUMEN

El virus SARS-CoV-2 también afecta al cerebro de los niños. El daño puede ser indirecto (encefalopatía) o directo (encefalitis) produciendo convulsiones, compromiso de conciencia, etcétera. Es difícil detectar al virus en el líquido cefalorraquídeo. En el presente reporte presentamos dos casos de encefalopatía por COVID-19 en niños, el primero con buena evolución, el segundo con evolución tórpida que llegó a tener síndrome inflamatorio multisistémico quedando con secuelas importantes.

**Palabras clave:** COVID-19, encefalopatía, niños.

### ABSTRACT

*The virus SARS-CoV-2 also affects children's brains. The damage can be indirect (encephalopathy) or direct (encephalitis) producing seizures, compromised conscience, etc. It is difficult to detect the virus in cerebrospinal fluid. In this report we present two cases of COVID-19 encephalopathy in children. The first with good evolution. The second with a clumsy evolution that got to have multisystem inflammatory syndrome with important sequelae.*

**Keywords:** COVID-19, encephalopathy, children.

### INTRODUCCIÓN

El virus SARS-CoV-2 no sólo afecta al aparato respiratorio de los pacientes, sino a otros órganos, entre ellos al cerebro.<sup>1</sup> El ingreso del SARS-CoV-2 al cerebro sería mediante dos vías:<sup>2-4</sup>

1. Vía neural-transináptica: desde la mucosa nasal hasta el epitelio y tracto olfatorio, atravesando la placa cribosa del etmoides.
2. Vía hematogena: ocultándose en un linfocito o dañando la barrera hematoencefálica (BHE) para facilitar su ingreso al cerebro.

En una amplia revisión realizada por Fotuhi y colaboradores<sup>5</sup> se plantean tres estadios del NeuroCOVID:

**Estadio I:** presencia del virus en las células epiteliales de la nariz y boca, provocando síntomas como la anosmia y ageusia.

**Estadio II:** el virus produce fenómenos inflamatorios que se inician en los pulmones y que mediante los vasos sanguíneos se diseminan a todo el cuerpo. En el cerebro produce coágulos, que pueden provocar accidente cerebrovascular (ACV) isquémicos y hemorrágicos. También afectan los músculos y nervios periféricos.

**Citar como:** Ildefonso HR, García BR, Zegarra EL, Rodríguez CD, Echegaray DV, Lazo CF. Encefalopatía por COVID-19 en niños: a propósito de dos casos. Rev Latin Infect Pediatr. 2022; 35 (2): 88-91. <https://dx.doi.org/10.35366/106661>

Recibido: 10-05-2021. Aceptado: 13-01-2022.



**Estadio III:** la denominada tormenta de citoquinas daña la BHE produciendo convulsiones, encefalopatía y coma.

Esta clasificación corresponde a pacientes adultos, que es la población más afectada.

El desarrollo de estos estadios nos permite suponer que el daño al cerebro sería básicamente de forma indirecta y no por acción directa del virus. Eso explicaría por qué usualmente no se detecta al virus en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante los análisis respectivos.<sup>2,5</sup>

El incremento de las citoquinas produce mayor permeabilidad vascular, edema e inflamación en el cerebro.<sup>5</sup> Asimismo, puede dañar las arterias de las meninges produciendo meningitis.<sup>5</sup>

La tormenta de citoquinas activa la cascada de hipercoagulación produciendo infarto cerebral.<sup>5</sup> En diversas series el infarto cerebral es el hallazgo de neuroimágenes más frecuente en los pacientes con COVID-19.<sup>6,7</sup> Por otro lado, el alta carga viral en la sangre determinaría el incremento de los niveles de Angiotensina II lo cual favorecería la presentación de hemorragias cerebrales.<sup>5</sup>

En conclusión, en los adultos el COVID-19 tiende a generar ACV, especialmente en los hipertensos y diabéticos. En cambio en los niños la presentación clínica es algo diferente.<sup>8</sup>

La Asociación Americana de Pediatría (AAP) aceptó para los niños la siguiente clasificación de gravedad del COVID-19, establecida en adultos desde los primeros casos de Wuan:<sup>9</sup>

1. **Infección asintomática.**
2. **Enfermedad leve:** síntomas de las vías respiratorias superiores, fiebre, diarrea.
3. **Enfermedad moderada:** con neumonía.
4. **Enfermedad grave:** insuficiencia respiratoria, etcétera.
5. **Enfermedad crítica:** daño renal, daño miocárdico, trastornos de la coagulación, shock, encefalopatía.

La enfermedad crítica en los niños tiene diversas presentaciones, destacando el denominado síndrome inflamatorio multisistémico asociado al COVID-19 (SIM-C).<sup>10-12</sup> Asimismo hay casos de niños infectados con el SARS-CoV-2 que presentan el síndrome de Kawasaki en su forma clásica o en forma incompleta o atípica. A este tipo de presentación también se le denomina síndrome similar al Kawasaki (Kawasaki-like). Este síndrome también puede ir junto al SIM, como si ambos fueran una entidad única obede-

ciendo a mecanismos fisiopatológicos similares; por ejemplo, al hecho de presentarse como un cuadro clínico post-COVID.<sup>10-11</sup>

Aparte de estas formas clínicas correspondientes al niño con COVID también se reportan casos de encefalitis<sup>13,14</sup> y encefalopatías,<sup>10</sup> aunque en menor frecuencia. Ambos pueden tener casi igual sintomatología, pero en la encefalitis hay indicios de inflamación y/o infección en el LCR y en las neuroimágenes cerebrales.<sup>14-16</sup>

## CASOS CLÍNICOS

En el presente trabajo presentamos dos casos pediátricos de encefalopatías asociadas al COVID-19.

### Caso 1

Paciente varón, de un año y cuatro meses de edad, procedente del distrito de Villa María del Triunfo, en Lima, Perú, sin antecedentes patológicos importantes. Ingresó el 24/06/20 por presentar varios episodios de convulsiones, sin tos ni diarreas ni dificultad respiratoria. Sólo el primer día tuvo fiebre. Evolucionó con compromiso de conciencia durante dos días, sin nuevas convulsiones.

Se le realizó prueba rápida serológica COVID-19 con resultado negativo. La prueba molecular mediante el hisopado nasofaríngeo resultó positiva. A sus padres se les detectó IgM/IgG positivas al COVID. Al niño se le realizó la punción lumbar obteniéndose LCR cristal de roca, a goteo incrementado, proteínas: 9 mg/dL, glucosa: 65 mg/dL, cultivo: negativo, dosaje de ADA: 15 UI/L. No se realizó el RT-PCR para SARS-CoV-2 en el LCR, pues en nuestro país sólo lo realizan con muestras de hisopado nasofaríngeo. La radiografía (RX) de pulmones resultó no patológica. La tomografía cerebral evidenció leve edema cerebral difuso. Al inicio tuvo leve hiponatremia que se corrigió.

El tratamiento fue con fenitoína, dexametasona, aciclovir, ceftriaxona y vancomicina. Al inicio recibió salbutamol en aerosol durante tres días, también recibió manitol durante tres días.

La evolución fue favorable. Salió de alta sin secuelas el 03/07/20 con ácido valproico en jarabe.

### Caso 2

Paciente varón, de 11 meses de edad, procedente del distrito de Comas, en Lima, Perú. Nacido de parto eutócico, 39 ss, desarrollo psicomotor normal. Sin antecedentes patológicos importantes.

El 16/01/21 sus padres fueron diagnosticados de COVID. A partir del 19/01/21 el niño comenzó a tener fiebre intermitente (38-39 °C). El 22/01/21 le hicieron análisis de sangre con los siguientes resultados: PCR: (0-6), leucocitos: 7,390/mm<sup>3</sup>, plaquetas: 244,000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina: 12.7 g/dL, Hematíes: 4'450,000/mm<sup>3</sup>. El examen de orina fue normal. Se le indicó azitromicina y paracetamol.

El 24/01/21 el examen de heces fue: leucocitos: 2-4 xc', hematíes: 0-1 xc'. El 03/02/21: aglutinaciones: tífico H 1/40, el resto, negativo. Factor reumatoideo: negativo, PCR: 26.02 mg/dL (VN: 0-6).

El 15/02/21 la fiebre se incrementó (39-40 °C). El niño comenzó a mostrarse irritable, se autoagredía mordiendo los dedos y le observaron movimientos tónicos clónicos breves. El 17/02/21 tuvo diarrea (cinco cámaras) y vómitos (cuatro veces).

El 18/02/21 ingresó al Hospital Sergio E. Bernalles con fiebre de 40 °C, peso: 10 kg, postrado, con convulsiones y compromiso del sensorio. Tenía saturación O<sub>2</sub>: 90%, FR: 40x', FC: 169x', roncantes y sibilantes difusos, llenado capilar menor de 2". Se le hizo análisis de COVID con resultado de IgG (+) y prueba molecular (-). El examen de su padre fue Ig M/IgG (+). La RX del tórax evidenció infiltrado apical derecho. Tuvo leucocitos: 9,200/mm<sup>3</sup>, Hb: 9.30 g/dL, VSG: 10 mm/h, Plaquetas: 85,000/mm<sup>3</sup>, perfil de coagulación normal, glucosa: 107 mg/dL, creatinina: 0.82 mg/dL, bilirrubinas normal, TGP: 246 U/L, acidosis metabólica compensada, hiponatremia, hipocalemia, leucocitos en heces: 0-1 xc. El LCR fue cristal de roca, a goteo normal, leucocitos: 0, hematíes: 1-2 xc', glucosa: 75 mg/dL, proteínas: 13.2 mg/dL, ADA: 28 UI/L (VN: 0-45). No se hizo el RT-PCR para SARS-CoV-2 en el LCR por las razones ya expuestas. Se le indicó fenitoína, dexametasona, ranitidina, ceftriaxona, amikacina. Evolucionó con nuevas convulsiones. En una de ellas tuvo cianosis, Sat.O<sub>2</sub>: 80%. Se le hizo reanimación respectiva, recuperándose. Más tarde nuevamente convulsionó. Se le indicó meropenem y vancomicina.

El 19/02/21 continuó con fiebre y episodios convulsivos. Estaba irritable y quejumbroso, con tiraje subcostal, roncantes escasos, hiperreflexia. Glasgow: 10, balance hídrico (24 h): +933 mL. Sus análisis fueron: leucocitos: 16,400/mm<sup>3</sup>, plaquetas: 54,000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina: 9.40 g/dL, VSG: 25 mm/h, bilirrubinas: normal, glucosa: 115 mg/dL, creatinina: 0.44 mg/dL, TGO: 200 U/L, creatininasas: 211.0 U/L. Tuvo acidosis metabólica. Se realizó transfusión de plaquetas.

El 20/02/21 continuó con fiebre, pero ya no convulsionaba. Presentó secreción porracea. Ese día sus análisis

fueron: leucocitos: 6,500/mm<sup>3</sup>, Hb: 9 g/dL, plaquetas: 165,000/mm<sup>3</sup>, FA: 188 U/L, TGO: 161 U/L, TGP: 169 U/L, bilirrubinas: Bt: 0.27 mg/dL, Bd: 0.11 mg/dL, Bi: 0.16 mg/dL, gammaglutamiltranspeptidasa: 25 U/L, troponina T: 0.510 ng/mL (VN: 0-0.5) Método ECLIA, DHL: 532 U/L (VN: 313-618), Dímero D: 0.5 µg FEU/ml (VN:0-0.5), ferritina sérica: 300 ngr/ml Método ECLIA (VN: 22-322) y fibrinógeno: 320 ug/dL (VN: 180-350). Recibió tratamiento con manitol, aciclovir, omeprazol.

El 21/02/21 continuó febril. Fue trasladado al Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña. Durante tres semanas más tuvo fiebre. Le hicieron resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral visualizándose imágenes hiperintensas multifocales en la sustancia blanca compatible con una leucoencefalopatía. Salió de alta el 20/03/21 con diagnóstico de encefalopatía aguda (por COVID), síndrome inflamatorio multisistémico, epilepsia secundaria y neumonía. Evolucionó con cuadriparesia espástica sin nuevas convulsiones ni fiebre. El tratamiento al alta fue: levetiracetam, clonazepam, baclofeno y terapia de rehabilitación. Posteriormente su evolución correspondió a una parálisis cerebral espástica.

## DISCUSIÓN

En diversos reportes del Perú<sup>17</sup> el signo más frecuente de COVID en niños fue la fiebre. En los dos casos presentados en el presente artículo hubo fiebre. El caso 2 es llamativo porque el niño presentó fiebre durante siete semanas. En las tres primeras semanas sólo tuvo fiebre, sin otra signología, dificultando el diagnóstico. En esa etapa muy bien se le podría haber catalogado como un caso de fiebre de origen desconocido. Lo llamativo es que el valor de la proteína C reactiva (PCR) estuvo elevado desde los primeros días de enfermedad comportándose como un factor predictivo de gravedad. En las semanas siguientes los demás reactantes de fase aguda se mantuvieron dentro de los rangos normales. Según varios reportes,<sup>18</sup> en los niños con COVID-19 no es frecuente la elevación de los reactantes de fase aguda tal como sucede en los adultos.

Con respecto al examen del LCR, en nuestros dos pacientes el resultado fue normal alejándose la posibilidad de meningitis o encefalitis por COVID. Al respecto, según varios reportes de NeuroCOVID pediátricos el LCR es normal.<sup>19,20</sup> En cambio, en adultos con mayor frecuencia es detectado hiperproteíorraquia.<sup>3</sup>

Con respecto a la detección del virus en el LCR, en la casuística reportada tanto en niños como en



adultos por lo general no se le detecta al virus, lo cual obedecería a la falta de técnica adecuada o porque el nivel de la carga viral en LCR y cerebro no sería determinante para la producción de daño neurológico.<sup>21</sup> Por otro lado, debemos considerar que en muchas patologías virales u otras, como la tuberculosis (TBC) cerebromeningea, no es fácil detectar al agente etiológico en el LCR.

En nuestros dos pacientes sus neuroimágenes no estaban en relación a ACV. En cambio, en los reportes de casos peruanos de adultos con COVID el hallazgo más frecuente en neuroimágenes fue el infarto cerebral.<sup>7</sup>

El caso 2 fue un caso de síndrome inflamatorio multisistémico con compromiso neurológico que dejó secuelas permanentes, hay reportes similares.<sup>12</sup>

## CONCLUSIONES

Se debe dar importancia al valor de la proteína C reactiva desde los primeros días de enfermedad como un factor predictivo de gravedad.

En todo niño con infección por el SARS-CoV-2 que presenta convulsiones se debe descartar una encefalitis por COVID básicamente mediante el examen del LCR. Si el resultado es normal, se debe sospechar que se trata de una encefalopatía por COVID, sobre todo si presenta compromiso del estado de conciencia.

Así como se busca detectar al virus mediante muestras nasofaríngeas, se debe proceder mediante muestras del LCR en los casos sospechosos de patología cerebral por COVID. Para tal efecto las instituciones pertinentes deben facilitar el examen RT-PCR para SARS-CoV-2 en el LCR o mejorar la técnica.

## REFERENCIAS

1. Chen TH. Neurological involvement associated with COVID-19 infection in children. *J Neurol Sci.* 2020; 418: 117096.
2. Baig A, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020; 11 (7): 995-998.
3. Barreto-Acevedo E, Mariños E, Espino P, Troncoso J, Urbina L, Valer N. Encefalitis aguda en pacientes COVID-19: primer reporte de casos en Perú. *Revista de Neuropsiquiatría.* 2020; 83 (2): 116-122.
4. Céspedes RH, Rodríguez BD, Céspedes RH, Céspedes RR. Mecanismos neuroinvasivos y del daño neurológico en las infecciones por coronavirus. *Revista Cubana de Pediatría.* 2020; 92 (Supl. especial): e1203.
5. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis.* 2020; 76 (1): 3-19.
6. Mirzaee SM, Goncalves FG, Mohammadifard M, Tavakoli SM, Vossough A. Focal cerebral arteriopathy in a pediatric patient with COVID-19. *Radiology.* 2020; 297: E274-E275.

7. Vences M, Barreto AE. Neuroimágenes atípicas en pacientes con COVID-19 en el Perú: reporte de casos. *Acta Méd Peru.* 2020; 37 (4): 284-289.
8. Benavides RI, López ME, López LP. Diferencias entre niños y adultos por el nuevo coronavirus 2019, SARS-CoV-2/COVID-19. *Rev Latin Infect Pediatr.* 2020; 33 (4): 165-173.
9. Feng Fang, Yu Chen, Dongchi Zhao, Tonglin Liu, Yongjian Huang, Liru Qiu et al. Recommendations for the diagnosis, prevention and control of coronavirus disease-19 in children-the chinese perspectives. *Front Pediatr.* 2020; 8: 553394.
10. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020; 395 (10237): 1607-1608.
11. Rodríguez HR, Rivera DM. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes. *Rev Latin Infect Pediatr.* 2020; 33 (3): 115-118.
12. Schupper A, Yaeger K, Morgenstern P. Neurological manifestations of pediatric multisystem inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19. *Childs Nerv Syst.* 2020; 36: 1579-1580.
13. Conto PN, Cabrera BM. Encefalitis asociada a COVID-19 en una niña de 13 años: reporte de un caso. *Medwave* 2020; 20 (7): e7984.
14. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 55-58.
15. Abdel-Mannan O, Eyre M, Lobel U, Bamford A, Eltze C, Hameed B et al. Neurologic and radiographic findings associated with COVID-19 infection in children. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (11): 1440-1445.
16. Lindan CE, Mankad K, Ram D, Kocielek LK, Silvera VM, Boddaert N, Stivaros SM, Palasis S; ASPNR PECOBIG Collaborator Group. Neuroimaging manifestations in children with SARS-CoV-2 infection: a multinational, multicentre collaborative study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021; 5 (3): 167-177.
17. Llaque-Quiroz P, Prudencio-Gamio R, Echevarría-Lopez S, Ccorahua-Paz M, Ugas-Charcape C. Características clínicas y epidemiológicas de niños con COVID-19 en un hospital pediátrico del Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública.* 2020; 37 (4): 689-693.
18. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58 (7): 1135-1138.
19. Franco P, Bellesi Y, Nocent E, Strappa A, Galeano ML. Detección de SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo en un paciente pediátrico. Reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr.* 2021; 119 (1): e58-e60.
20. Quiroz SV, Amarales OC. Compromiso neurológico en infección por COVID-19 en pacientes pediátricos. *Revista Chilena de Pediatría.* 2020; 91 (4). Disponible en: doi: 10.32641/rchped.v91i4.2526.
21. Schult-Montoya S, Pichilingue-Torres P, Vásquez-Vidal W. Manifestaciones neurológicas en pacientes pediátricos con COVID-19: reporte de casos. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2021; 38 (2): 352-357.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

**Conflicto de intereses:** Ninguno.

*Correspondencia:*

**Roger Ildefonso Huanca**

E-mail: rildefonsohuanca@yahoo.es

## Respuesta al caso clínico: Persistencia de fiebre en paciente oncológico con neutropenia profunda

Answer to the clinical case: Persistence of fever in an oncologic patient with profound neutropenia

Respuestas que se sugieren al cuestionario.

1. a)
2. b)
3. d)

### DISCUSIÓN

*Aspergillus* es un hongo filamentosos, hialino y ubicuo. Constituye la primera causa de infección fúngica por hongos filamentosos y la segunda causa, después de *Candida*, de infección fúngica invasiva.<sup>1</sup>

La aspergilosis invasiva representa una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos; los pacientes pediátricos inmunocomprometidos, particularmente aquellos con una disminución profunda y prolongada en el número de neutrófilos, son los principalmente afectados, con una mortalidad reportada entre 50 y 100% en caso de no recibir tratamiento.<sup>2</sup>

El galactomanano es un polisacárido componente de la pared celular del hongo, que se libera principalmente durante la angioinvasión y su detección en suero y lavado bronquioalveolar a través de un inmunoensayo enzimático (ELISA) es útil para el diagnóstico. En el lavado bronquioalveolar tiene una sensibilidad superior al 70%, en suero de 57-71% y una especificidad variable de 66- 89%. Sin embargo,

el estándar de oro siempre será la identificación de la infección fúngica por hongos filamentosos en cultivos de sitios estériles.<sup>3</sup>

La terapia inicial de la aspergilosis invasiva es voriconazol. Para la terapia de rescate en pacientes que no responden a la monoterapia con voriconazol o anfotericina B liposomal, se sugiere el uso de un régimen antimicótico combinado. En estos pacientes se sugiere la adición de una equinocandina, como la caspofungina. Esta combinación de antifúngicos ha evidenciado un impacto positivo en la supervivencia comparada con monoterapia con triazoles.<sup>2</sup>

### REFERENCIAS

1. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012; 30 (4): 201-208.
2. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev.* 2011; 20 (121): 156-174.
3. Latgé JP, Chamilos G. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019. *Clin Microbiol Rev.* 2019; 33 (1): e00140-18.

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno.

Correspondencia:

Ana Jocelyn Carmona Vargas

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

Ver caso clínico y preguntas

<https://dx.doi.org/10.35366/106660>

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



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

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

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

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

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

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

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

**II. Artículo de caso clínico** (1-2 casos) o serie de casos (más de 3 casos clínicos):

- a) **Título:** Debe especificar si se trata de un caso clínico o una serie de casos clínicos.
- b) **Resumen:** Con palabras clave y abstract con *key words*. Debe describir el caso brevemente y la importancia de su publicación.
- c) **Introducción:** Se trata la enfermedad o causa atribuible.

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

### III. Artículo de revisión:

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

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

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

### Transferencia de Derechos de Autor

Título del artículo:

Autor (es):

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

Nombre y firma de todos los autores

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

Lugar y fecha:



# ORECIL NF

La g<sup>ra</sup>ta exacta

En Pediatría:

Tiene **eficacia Clínica superior al 94% y Microbiológica del 96%** con una sola aplicación diaria en **niños de 6 meses a 12 años.**

94%

Eficacia Clínica Superior

96%

Eficacia Microbiológica



Revisar IPP:



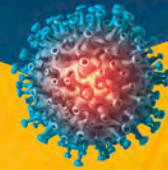
OREC-01AT-19  
NO. DE ENTRADA: 173300202C4470



Senosiain®



Actualmente, la **claritromicina** es el antimicrobiano de **1° línea**



# Adel®

El Adelanto Terapéutico

posee **cualidades** inmunomoduladoras



Adel

Reg. No. T21M97 SSA IV y 506M97 SSA IV

ADEL-01AT-21

Número de entrada: 213300202C3056



Senosiain®



# 40

# CONGRESO AMIP 2022

“DR. RAUL ROMERO CABELLO”

## XL CONGRESO INTERAMERICANO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

X Simposio Hispano-Mexicano de Infectología Pediátrica  
XXXII Simposio Interamericano de Enfermería Infectológica  
XXVIII Simposio Nacional de Microbiología Clínica



### 17 A 19 DE NOVIEMBRE

Hotel Fiesta Americana Minerva  
Guadalajara, Jalisco, México.

#### INSCRIPCIONES

	Antes del 1 de octubre	A partir del 2 de octubre
Infectólogos, Peditras y Médicos Generales	\$ 3,000.00	\$ 3,500.00
Socios Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica	\$ 2,000.00	\$ 2,500.00
Socios Colegio de Pediatría de Jalisco	\$ 2,000.00	\$ 2,500.00
Químicos y Microbiólogos	\$ 1,000.00	\$ 1,500.00
Enfermeras y Residentes	\$ 1,000.00	\$ 1,000.00
Estudiantes	\$ 500.00	\$ 500.00

NOMBRE: ASOCIACIÓN MEXICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA, A.C.  
BANCO: SANTANDER SERFIN (MÉXICO) S.A.  
N° DE CUENTA: 65501395513  
N° DE CUENTA CLABE: 014180655013955131

#### HOSPEDAJE

##### Hotel Fiesta Americana Guadalajara

Habitación Sencilla \$ 2,262.10 MN  
Habitación Doble \$ 2,651.20 MN

El Paquete Incluye:

- ✓ Hospedaje en habitación sencilla o doble
- ✓ Desayuno Buffet
- ✓ Propinas a Botones y Camaristas
- ✓ Impuestos y servicio de los alimentos incluidos en este paquete

Tarifas por noches en Moneda nacional

Agencia Oficial



Thiers # 11 Col. Anzures, C.P. 11590, CDMX  
Contacto: Cel. 55 7929 9907

Email: [j.roman@innovaconvenciones.com.mx](mailto:j.roman@innovaconvenciones.com.mx)

#### INFORMES

Oficinas en Ciudad de México  
Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica A.C.  
Insurgentes Sur 3700-C, Colonia Insurgentes Cuicuilco  
Alcaldía Coyoacán, CP 04530 CDMX  
Teléfono: +52(55) 56066856,  
[amipmexico@yahoo.com.mx](mailto:amipmexico@yahoo.com.mx)

Oficinas en Guadalajara Jal.  
Colegio de Pediatría de Jalisco A.C.  
Alfredo R. Plascencia 195-A,  
Santa Teresita  
CP 44600 Guadalajara, Jalisco  
Teléfono: 3335609615  
[colegiodepediatria@yahoo.com.mx](mailto:colegiodepediatria@yahoo.com.mx)

[www.amipmx.com](http://www.amipmx.com)





Completa hoy su  
cartilla de vacunación

EL COCO

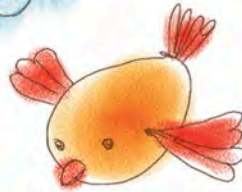
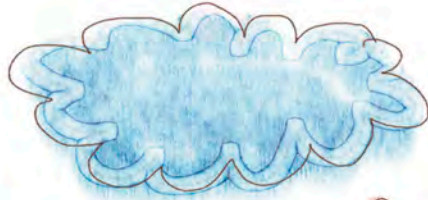
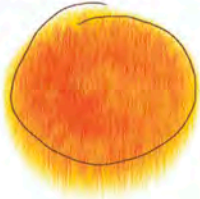
NO EXISTE

EL NEUMOCOCO SÍ

PP-PNP-MEX-0293



# Biomics®



**Biomics** es seguro y eficaz  
en el manejo de:

- faringoamigdalitis
- otitis media
- sinusitis
- bronquitis
- neumonía

**1** vez  
al  
día

adultos y niños > 12 años  
o peso > 50 kg  
1 cápsula de 400 mg

solución  
niños > 6 meses - 8 mg/kg  
**Incluye** diluyente y pipeta



Revisar IPP



BIOM-01A-22 No. de Entrada. 223300202C0591



**Senosiain®**