

REVISTA LATINOAMERICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

VOLUMEN 37, NÚMERO 1 ENERO-MARZO 2024

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 DEL EDITOR EMÉRITO

Carta de despedida
Napoleón González-Saldaña

EDITORIAL

Refuerzo contra tos ferina en edad preescolar
Eduardo Arias De La Garza

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA SEIP

Enfermedad pediátrica por estreptococo del grupo A.
Revisión narrativa del estado actual
Celia Baeza Céspedes, Leticia Martínez Campos

ARTÍCULO ORIGINAL

Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente
asociado a COVID-19: experiencia de un hospital de referencia
*José Daniel Martínez-González, Víctor Antonio Monroy-Colín,
Rodolfo Delgadillo-Castañeda*

HIGHLIGHTS

Infección por *Capnocytophaga canimorsus* en mordeduras
o lameduras de perros y gatos
Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

Neumonía en un paciente pediátrico inmunocomprometido
Astrid Anaid Hernández Soto, Andrea Tinoco Martínez

CASO CLÍNICO

Actinomicosis intestinal: diagnóstico inesperado en una escolar
con diabetes mellitus tipo 1. Reporte de un caso
*Hirad Felipe Pérez-Ávila, Gabriela Mauleón-Carbajal, Alfredo Raúl Rodolfo Morayta-Ramírez-Corona,
María Elena Martínez-Bustamante, María Fernanda Acosta-Martínez,
Carolina Martínez-Mijares, Diana Zaragoza-García*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Actualización en el diagnóstico de la endocarditis fúngica pediátrica
y sus limitaciones en Latinoamérica
Lucía Solé Morales, Cristian Jairo Hernández Quiroa, Ingrid Lorena Sajmolo Ruiz

RESPUESTA AL CASO CLÍNICO ¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

Respuesta al caso clínico: Neumonía en un paciente pediátrico inmunocomprometido



ZEDESEN®

En la elección del **antibiótico** adecuado

ZEDESEN

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

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



Revisar IPP:



Mesa Ejecutiva SLIPE 2021-2023

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

Consejo Asesor

Dr. Pío López	Colombia
Dr. Abiel Mascareñas	México

Consejo Científico

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

Presidentes de Capítulos

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

Delegados por país

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

Sociedad Española de Infectología Pediátrica

Mesa Directiva

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

Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Editor Emérito

Dr. Napoleón González Saldaña

Editor Científico

Dr. Marte Hernández Porras

Coeditor

Dr. Francisco Javier Otero Mendoza

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

Dra. Virginia Díaz Jiménez	(México)
Dr. Iván Renato Zuñiga Carrasco	(México)
Dra. Janett Caro Lozano	(México)
Dra. Valeria Gómez Toscano	(México)

La **Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica** es el Órgano Oficial de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, Órgano Oficial de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica y Órgano difusor de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Año 37, número 1, Enero-Marzo de 2024, es una publicación trimestral editada por la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, A.C. y Graphimedic S.A de C.V. Web: www.slipe.org www.medigraphic.org.mx. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 04-2019-013113032800-102. ISSN 2683-1678. Ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Editor responsable: Dr. Marte Hernández Porras. Copyright © Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C. Los conceptos publicados en los artículos son responsabilidad exclusiva de los autores y no reflejan necesariamente las opiniones o recomendaciones de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C. La responsabilidad intelectual de los artículos y fotografías firmados reierte a sus autores. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación en cualquier medio impreso o digital sin previa autorización por escrito del Editor.

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

Mesa Directiva 2023-2025

Presidente	Coahuila
Dr. Francisco Javier Otero Mendoza	Dr. Germán Sorchini Berrón
	Dr. Ramón Cárdenas Barragán
Secretario General	Dr. Jesús de Lara Huerta
Dr. Víctor Antonio Monroy Colín	Dr. Eduardo Zermeño González

Tesorera	Durango
Dra. Juana Del Carmen Chacón Sánchez	Dra. Georgina Piña Ruiz

Vocales	Estado de México
Dra. Lorena Rodríguez Muñoz	Dr. Joaquín Rincón Zuno
Dra. Martha J. Avilés Robles	

Vicepresidente	Guanajuato
Dra. Mónica Lucía Reyes Berlanga	Dr. Manuel de Anda Gómez
	Dra. Mónica L. Reyes Berlanga
	Dr. Rafael Hernández Magaña

Consejo Consultivo	Guerrero
Dr. Napoleón González Saldaña	Dr. Fernando García Pérez
Dra. Patricia Saltigeral Simental	
Dr. Federico Javier Ortiz Ibarra	

Comité de Educación Médica Continua	Jalisco
Dra. Mirella Vázquez Rivera	Dr. Arturo Plascencia Hernández
Dr. Sarbelio Moreno Espinosa	Dr. Carlos H. Castellanos González
	Dr. Antonio Luévanos Velázquez

Comité de Investigación	Michoacán
Dr. Gerardo del Carmen Palacios Saucedo	Dr. José Luis Calderón Rodríguez
Dr. Uciel René Ochoa Pérez	Dr. Juana Del Carmen Chacón Sánchez
Dra. Hilda Guadalupe Hernández Orozco	
Dr. Nancy Evelyn Aguilar Gómez	

Comité de Vinculación Médica	Morelos
Dr. César Martínez Longoria	Dr. Eduardo Arias de la Garza
Dr. Eduardo Arias de la Garza	
Dra. María del Carmen Espinosa Sotero	

Comité Junior Members	Nayarit
Dr. José Iván Castillo Bejarano	Dr. Francisco Matías Soria Saavedra

Comité de Eventos Académicos y Redes Sociales	Nuevo León
Dr. Giancarlo Hernán Cristerna Tarrasa	Dr. Abiel Mascareñas de los Santos
	Dr. Amalia G. Becerra Aquino

Comité Editorial	Oaxaca
Dr. Marte Hernández Porras	Dr. Rocío Arias Cruz
Dr. José Luis Castañeda Narváez	
Dra. María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval	

Delegados	Puebla
Aguaascalientes	Dr. Andrés Noé Torales Torales
Dr. Benjamín Madrigal Alonso	
Dra. Lucila Martínez Medina	

Baja California	Querétaro
Dr. Jorge Field Cortazares	Dr. José Luis Gutiérrez Ledesma
Dra. Dania Judith Juárez Padilla	

Campeche	San Luis Potosí
Dr. Yolotl Hilario Sánchez Carrillo	Dr. Armando Rentería Cárdenas
	Dr. Ismael F. Herrera Benavente

Chihuahua	Tabasco
Dr. Enrique Rodríguez Barragán	Dr. Antonio Osuna Huerta
Dr. Carlos Nesbitt Falomir	Dr. Gonzalo Antonio Neme Díaz

Veracruz	Yucatán
Dr. José Carlos Pérez Escobedo	Dr. Enrique Fuente Florencia
Dr. Manuel Eduardo Ybarra Muñoz	

Zacatecas	Zacatecas
Dr. José Antonio Esparza Hernández	

Comité Editorial Nacional

Dr. Giancarlo Hernán Cristerna Tarrasa	(AMIP)
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)
Dra. Lorena Rodríguez Muñoz	(Hospital del Niño Saltillo, Coahuila)

Editor Responsable

Dr. Marte Hernández Porras

Dirección Científica

Dr. Marte Hernández Porras
 Dr. Francisco Javier Otero Mendoza

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



Mensaje del Editor Emérito

- 3 [Carta de despedida](#)
Farewell letter
Napoleón González-Saldaña

Editorial

- 4 [Refuerzo contra tos ferina en edad preescolar](#)
Pertussis booster for preschool age children
Eduardo Arias De La Garza

Sociedad Española de Infectología Pediátrica SEIP

- 8 [Enfermedad pediátrica por estreptococo del grupo A. Revisión narrativa del estado actual](#)
Pediatric group A Streptococcal disease. Narrative review of the current status
Celia Baeza Céspedes, Leticia Martínez Campos

Artículo original

- 26 [Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado a COVID-19: experiencia de un hospital de referencia](#)
Pediatric multisystemic inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19: experience of a referral hospital
José Daniel Martínez-González, Víctor Antonio Monroy-Colín, Rodolfo Delgadillo-Castañeda

Highlights

- 34 [Infección por *Capnocytophaga canimorsus* en mordeduras o lameduras de perros y gatos](#)
Capnocytophaga canimorsus infection in bites or licks of dogs and cats
Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

¿Cuál es su diagnóstico?

- 37 [Neumonía en un paciente pediátrico inmunocomprometido](#)
Pneumonia in an immunocompromised pediatric patient
Astrid Anaid Hernández Soto, Andrea Tinoco Martínez

Caso clínico

- 39 [Actinomicosis intestinal: diagnóstico inesperado en una escolar con diabetes mellitus tipo 1. Reporte de un caso](#)
Intestinal actinomycosis: unexpected diagnosis in a schoolchild with type 1 diabetes mellitus. Case report
Hirad Felipe Pérez-Ávila, Gabriela Mauleón-Carbajal,
Alfredo Raúl Rodolfo Morayta-Ramírez-Corona,
María Elena Martínez-Bustamante, María Fernanda Acosta-Martínez,
Carolina Martínez-Mijares, Diana Zaragoza-García

Artículo de revisión

- 44 [Actualización en el diagnóstico de la endocarditis fúngica pediátrica y sus limitaciones en Latinoamérica](#)
Update on the diagnosis of pediatric fungal endocarditis and its limitations in Latin America
Lucía Solé Morales, Cristian Jairo Hernández Quiroa, Ingrid Lorena Sajmolo Ruiz

Respuesta al caso clínico ¿Cuál es su diagnóstico?

- 57 [Respuesta al caso clínico: Neumonía en un paciente pediátrico inmunocomprometido](#)
Response to the clinical case: Pneumonia in an immunocompromised pediatric patient



Carta de despedida

Farewell letter

Napoleón González-Saldaña*

* Editor Emérito.

Hace 36 años un grupo de infectólogos pediatras de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica -considerando que no había en México ni en América Latina ninguna revista que se enfocara a la difusión de los conocimientos en el campo de la Infectología Pediátrica- tuvo la idea de fundar una revista, entre ellos estaban el Dr. Andrés Torales, el Dr. Luis Equiza Salomón, el Dr. Napoleón González Saldaña, el Dr. Marte Hernández Porras, y se designó como *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* quedando como editor el Dr. Napoleón González Saldaña y el coeditor Dr. Marte Hernández Porras, además se designó que fuera el Órgano Oficial de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, y desde entonces la revista ha tenido un éxito importante, fue registrada con el ISSN y se indexó en varios índices médicos, entre ellos Medigraphic Literatura Biomédica, Biblioteca Virtual en Salud (Brasil), Latindex Periódica, Biblioteca del Instituto de Biotecnología de la UNAM, *Memorial University of Newfoundland* (Canadá) y otros. Poco tiempo después, se designó como Órgano Oficial de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y posteriormente como Órgano Difusor de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Gracias a estos ajustes más artículos de Latinoamérica y de

España se han publicado en nuestra revista, y se le cambió el nombre por *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*.

Posteriormente, con la llegada de la pandemia la revista siguió publicándose, pero ahora en forma virtual principalmente. Tan solo en el año 2023 nuestra revista obtuvo un número total de 144,444 visitas (correspondientes de 74 países) con un promedio diario de 392 y un total de 165,170 artículos consultados en versión completa con un promedio diario de 453, cabe señalar que nuestros artículos han sido muy citados en países latinoamericanos, España, USA y otros países.

Ahora he tomado la decisión de retirarme, no sin antes agradecer a tantos compañeros y amigos, en particular a los miembros de los comités nacionales e internacionales, que me apoyaron y colaboraron, quedando como editor el Dr. Marte Hernández Porras y como coeditor el Dr. Francisco Javier Otero Mendoza, quienes seguramente tendrán mucho éxito.

Antes de despedirme quiero agradecer a los colegas y demás personas que hacen posible la publicación de la revista.

Correspondencia:

Napoleón González-Saldaña

E-mail: graphimedic@medigraphic.com



Refuerzo contra tos ferina en edad preescolar

Pertussis booster for preschool age children

Eduardo Arias De La Garza*

* Médico adscrito al departamento de Infectología del Instituto Nacional de Pediatría.

INTRODUCCIÓN

La tos ferina es una enfermedad infecciosa altamente contagiosa causada por la bacteria *Bordetella pertussis* que afecta únicamente a los seres humanos de cualquier edad y en los lactantes puede provocar discapacidad e incluso la muerte; se observa con frecuencia en niños menores de 12 años, así como adolescentes y con mayor impacto en enfermedad grave en los menores de un año de edad.

La enfermedad por esta bacteria generalmente comienza como una infección leve de las vías respiratorias superiores que se denomina fase catarral, tos ocasional que progresa en una o dos semanas hasta volverse paroxística, aumentando en frecuencia y gravedad antes de disminuir gradualmente durante un período de varias semanas. La tos ferina generalmente no se asocia con fiebre, pero sí con linfocitosis, especialmente entre lactantes y preescolares. A medida que la enfermedad se resuelve, la tos no paroxística puede persistir durante muchas semanas y las infecciones virales intercurrentes pueden desencadenar cuadro de paroxismos. Las complicaciones se pueden dividir en tres grupos principales: pulmonares, neurológicas y nutricionales. Las más frecuentes son las complicaciones pulmonares, incluida la neumonía intersticial y alveolar y, en casos graves, la insuficiencia respiratoria.¹⁻³

VACUNAS CONTRA TOS FERINA

Las vacunas de tos ferina de células completas (wP por sus siglas en inglés) están compuestas por una suspensión de bacterias *B. pertussis* inactivadas por calor que contienen muchos antígenos bacterianos (> 3,000 ingredientes potencialmente reactogénicos).⁴

Las vacunas wP se producen a partir de la bacteria muerta *B. pertussis* y contienen antígenos de *B. pertussis* en cantidades y calidades variables, así como muchas otras sustancias biológicamente activas (toxinas, adhesinas, autotransportadores, lipooligosacáridos [LOS], polisacáridos [PS], lípidos, etcétera), algunos de los cuales han demostrado desempeñar un papel clave en las reacciones adversas de estas vacunas.⁴

Desde la introducción de las vacunas de células completas (wP) en los programas nacionales de inmunización, (PNI) en la década de 1940, la vacunación generalizada de los niños ha reducido considerablemente la incidencia de la tos ferina y las muertes en los niños.⁴⁻⁶

El uso universal de las vacunas contra difteria, tétanos y tos ferina de células completas, (DTwP) a finales de la década de 1940 condujo una reducción de 157 veces en la incidencia de la tos ferina notificada.⁴

En la década de 1980, las preocupaciones con respecto a la reactogenicidad de las vacunas wP dieron lugar a una disminución en la vacunación y



de las coberturas que condujo a un aumento de los brotes de tos ferina en muchos países.⁷⁻¹⁰

Los eventos adversos y la reactogenicidad generalmente alta después de la vacunación con vacunas wP (especialmente después de la vacunación de refuerzo o en grupos de mayor edad) contribuyeron a reducir la aceptación de la vacuna (wP) contra la tos ferina en países como el Reino Unido, Italia, Irlanda, Australia, Alemania Occidental, Japón y Rusia en la década de 1980, por lo que se desarrollaron las vacunas acelulares contra tos ferina, (aP por sus siglas en inglés), en respuesta a las preocupaciones de reactogenicidad de las vacunas wP y se realizaron pruebas exhaustivas en los años de 1990. Las vacunas aP contienen de uno a cinco antígenos de la *Bordetella pertussis* altamente purificados: toxoide pertussis (es decir, toxina de la Bordetella desintoxicada) sola o en combinación con uno o más antígenos (FHA, pertactina y fimbrias [FIM] tipos 2 y 3 [FIM2/3]) (Tabla 1).^{4,11,12}

Para 1990, la mayoría de los países de ingresos altos habían cambiado a vacunas que contenían difteria, tétanos y tos ferina acelular DTaP, aunque las vacunas que contenían DTwP seguían siendo las vacunas más utilizadas según los programas públicos de inmunización en los países de ingresos bajos y medianos.^{7,8}

VACUNACIÓN CONTRA TOS FERINA EN MÉXICO

En el caso de México, en 1954 se inició la aplicación de la vacuna contra difteria, tos ferina y teta-

nos (DPT), la cual se realizó de forma masiva hasta 1973. En 1999 se introdujo la vacuna pentavalente de células completas (DPT+HB+Hib), y desde 2007 se sustituyó por la vacuna pentavalente acelular (DPaT/VIP+Hib).⁵

El esquema actual de vacunación está dirigido únicamente a los lactantes y preescolares y comprende la aplicación de vacuna hexavalente acelular (DPaT/VIP+Hib+Hb) a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad y refuerzo con DPT a los 4 años. A partir de 2009, posterior al brote de los estados fronterizos del norte de nuestro país y por el beneficio de disminuir oportunidades perdidas de vacunación, el Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA), órgano coordinador de las políticas públicas en materia de vacunación, aprobó la aplicación temporal del esquema acelerado de vacunación a las seis semanas de vida, tres, cuatro y 18 meses con pentavalente acelular y refuerzo con DPT en la etapa preescolar a los 4 años de edad, con el objetivo de proteger lo más tempranamente posible a los menores de seis meses, especialmente en los estados con brotes recientes.⁷

Actualmente en nuestro país es posible prevenir esta enfermedad a través de la vacuna hexavalente acelular, que protege contra difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, *Haemophilus influenzae* tipo B y hepatitis B que se aplica como esquema primario a los 2, 4, 6 meses y un refuerzo a los 18 meses de edad.^{4,5,7}

Para mantener la inmunidad de acuerdo con el programa de vacunación universal, (PVU), se

Tabla 1: Puntos clave vacunas contra tos ferina.

Vacunas acelulares	Vacunas de células completas
<ol style="list-style-type: none"> 1. Antígenos seleccionados altamente purificados de cepas de <i>Bordetella pertussis</i>. 2. Pueden contener de uno a cinco componentes. 3. Existen vacunas de dosis completa Tdap y vacunas contra de dosis reducida de uno o cinco componentes de tosferina, las cuales cuenta con la indicación de ser aplicada desde los cuatro años, En el caso de la vacuna Tdpa5 existe un estudio que se realizó en Canadá donde se demostró que cumplió con criterios de no inferioridad cuando se aplicó como segundo refuerzo a la edad de cuatro años, pues el 100% de los participantes tenían niveles de anticuerpos seroprotectores (≥ 0.10 UI/mL) contra la difteria y el tétanos a las 4-6 semanas después de la vacunación. 4. Con respecto a su eficacia, los ensayos históricos han establecido que las vacunas acelulares utilizadas actualmente es alta y consistente y oscila entre el 71-93%. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Son vacunas de bacterias muertas de cepas de <i>Bordetella pertussis</i>. 2. Son elaboradas a partir de una o más cepas. 3. Mezclan todos los componentes bacterianos, aunque el contenido antigénico puede ser variable entre lotes y fabricantes (< 3,000 antígenos). 4. Están indicadas para ser aplicada en menores de siete años por su alta reactogenicidad. 5. No se dispone de datos de eficacia o efectividad para las vacunas de células completas actualmente autorizadas y solo podemos partir de los datos de eficacia que se tenían de las vacunas que fueron hechas por los primeros laboratorios y que actualmente ya no las producen, la cual oscilaba entre 36-96%.

Tabla 2: Las 5As: taxonomía práctica para los determinantes de la adopción de vacunas.

Causa raíz	Definición
Acceso	La capacidad de las personas para ser alcanzadas por la vacuna, o para alcanzar las vacunas recomendadas.
Asequibilidad	La capacidad de las personas para pagar la vacunación, tanto en términos de costos financieros como no financieros (por ejemplo, tiempo).
Concientización (por su término en inglés <i>Awareness</i>)	El grado en que las personas tienen conocimiento de la necesidad y disponibilidad de las vacunas recomendadas y sus beneficios y riesgos objetivos.
Aceptación	El grado en que las personas aceptan, cuestionan o rechazan la vacunación.
Activación	El grado en que las personas se ven empujadas hacia la aceptación de la vacunación.

Tomado de: La Agenda de Inmunización 2030.^{15,16}

debe aplicar un segundo refuerzo a los cuatro años en todos los niños y las niñas con una vacuna de células completas que los protege contra difteria, tos ferina y tétanos, pero también existe evidencia que en caso de no contar con recurso vacunal a los 4 años de edad se puede aplicar la vacuna acelular de dosis reducida teniendo (Tdap) una excelente protección y así evitando la pérdida de oportunidad de la vacunación.^{7,13}

En América Latina, la mayoría de los países todavía utilizan vacunas wP en su programa nacional de inmunización, y sólo Chile, Costa Rica, México y Panamá han introducido la vacuna aP para la inmunización infantil de rutina. La preferencia por la vacuna aP sobre la wP se basa en la observación de mayor incidencia de eventos adversos en la aplicación de DPT como apnea, bradicardia, hipertermia y desaturación dentro de las 72 horas posteriores a la vacunación en esta población particularmente vulnerable.⁷

Sin embargo, en México de acuerdo a los datos publicados por el Centro Nacional de la Infancia y la Adolescencia el pasado 08 de mayo de 2023, la cobertura durante 2022 para la vacuna hexavalente en niños < de 1 año fue de 83.3%, para los niños de un año fue de 85.4% y en el caso de la vacuna DPT que se aplica como segundo refuerzo a los cuatro años de edad fue de 78.6% y de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, (ENSANUT) 2022 la cobertura en los niños de 4 años fue de 78.8%, lo cual es indicativo de seguir trabajando para mejorar las coberturas de vacunación contra tos ferina, con el objetivo de proteger a los menores de 5 años de esta y otras enfermedades prevenibles por vacunación.¹⁴

Algunas de las razones por las cuales las coberturas de vacunación pudieran ser bajas se han

englobado en la taxonomía de las “5 A’s” (*Tabla 2*) diseñada por el Plan de Acción de Vacunación Global y en el caso de México, son tres factores que pueden estar contribuyendo a las bajas coberturas de vacunación contra tos ferina:

1. El acceso, donde los aspectos sociodemográficos y la cultura de prevención en las grandes ciudades y en las pequeñas comunidades juegan un papel muy importante.
2. La concientización, pues la falta de conocimiento del esquema de vacunación juega un papel muy importante, por lo que incrementar el conocimiento en temas de vacunación por parte de los profesionales de la salud juega un papel muy importante para mejorar la aceptación de la vacunación.
3. La aceptación: los factores de aceptación identificados se referían a la vacuna en sí, donde los aspectos de seguridad, incluyendo los eventos supuestamente atribuidos a la inmunización y la vacunación, (ESAVI) juegan un papel muy importante, así como la eficacia que tienen para proteger de la enfermedad.

Con respecto a la enfermedad de la que pretende proteger a los individuos, la gravedad de esta juega un papel muy importante en aceptación, así como el riesgo percibido y la vulnerabilidad que se tiene al adquirir la infección.

Con respecto a las características individuales, las creencias de los padres, las emociones y los sesgos cognitivos y de omisión juegan un papel muy importante en la vacunación, así como los sentimientos de confianza y finalmente en relación al contexto social, el hecho de que la vacunación se vea como una responsabilidad social, la

sensación de que se debe proteger a los hijos de los demás y las recomendaciones personales de los trabajadores sanitarios tienen una fuerte influencia normativa en la aceptación de la vacuna entre los pacientes, los padres o los profesores.

CONCLUSIÓN

Con el objetivo de mejorar las coberturas de vacunación, es muy importante que los PVU se actualicen e incorporen vacunas menos reactogénicas como las acelulares contra tos ferina, con el objetivo de incrementar la aceptación por parte de los padres y con ello garantizar el apego a completar los esquemas de vacunación, empezando desde la edad preescolar con el refuerzo con Tdap en caso que no tengamos DPT y en un futuro evaluar migrar a esa estrategia, pues de esta forma se contribuye a disminuir los gastos directos e indirectos que se pueden generar tanto por no aplicar una vacuna como los que se pueden presentar por aplicar una vacuna más reactogénica.

Así mismo al incrementar la aceptación de las vacunas, las coberturas de vacunación se pueden mantener por arriba de 95% inclusive en los refuerzos con distintas plataformas teniendo evidencia justificada y con ello garantizar la protección de todos los niños y la familia.

REFERENCIAS

1. ¿Qué es la Tos ferina? | Secretaría de Salud | Gobierno | gov.mx (www.gob.mx)
2. Cherry JD. The 112-Year odyssey of pertussis and pertussis vaccines-mistakes made and implications for the future. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019; 8 (4): 334-341.
3. Decker MD, Edwards KM. Pertussis (Whooping Cough). *J Infect Dis.* 2021; 224 (12 Suppl 2): S310-S320. doi: 10.1093/infdis/jiaa469.
4. Edwards KM, Decker MD. Pertussis Vaccines. En: Plotkin's Vaccines. Elsevier; 2018. p. 711-761.e16.
5. Coberturas de vacunación infantil 2022 | Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia | Gobierno | gov.mx (www.gob.mx).
6. Pérez-Pérez GF, Rojas-Mendoza T, Cabrera-Gaytán DA, Grajales-Muñiz C. Panorama epidemiológico de la tos ferina. 19 años de estudio epidemiológico en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015; 53 (2): 164-170.
7. Espinal C, Debbag R. Co-editores. Tosferina situación actual de la enfermedad y recomendaciones para el abordaje: Desde la prevención al tratamiento. Disponible en: <https://slipe.org/web/wp-content/uploads/2023/05/Publicacion-tosferina.pdf>
8. Esposito S, Stefanelli P, Fry NK, Fedele G, He Q, Paterson P et al. Pertussis prevention: Reasons for resurgence, and differences in the current acellular pertussis vaccines. *Front Immunol.* 2019; 10: 1344. doi: 10.3389/fimmu.2019.01344.
9. Langley JM, Predy G, Guasparini R, Law B, Diaz-Mitoma F, Whitstitt P et al. An adolescent-adult formulation tetanus and diphtheria toxoids adsorbed combined with acellular pertussis vaccine has comparable immunogenicity but less reactogenicity in children 4-6 years of age than a pediatric formulation acellular pertussis vaccine and diphtheria and tetanus toxoids adsorbed combined with inactivated poliomyelitis vaccine. *Vaccine.* 2007; 25 (6): 1121-1125. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.09.053.
10. Mongua-Rodríguez N, Delgado-Sánchez G, Ferreira-Guerrero E, Ferreyra-Reyes L, Martínez-Hernández M, Canizales-Quintero S et al. Cobertura de vacunación en niños, niñas y adolescentes en México. *Salud Publica Mex.* 2023; 65: s23-s33.
11. Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2014 (9): CD001478.
12. Sánchez-González G, Luna-Casas G, Mascareñas C, Macina D, Vargas-Zambrano JC. Pertussis in Mexico from 2000 to 2019: A real-world study of incidence, vaccination coverage, and vaccine effectiveness. *Vaccine.* 2023; 41 (41): 6105-6111. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.08.046.
13. Collins CL, Salt P, McCarthy N, Chantler T, Lane L, Hemme F et al. Immunogenicity and safety of a low-dose diphtheria, tetanus and acellular pertussis combination vaccine with either inactivated or oral polio vaccine as a pre-school booster in UK children. *Vaccine.* 2004; 22 (31-32): 4262-4269.
14. Suárez-Idueta L, Herbas-Rocha I, Gómez-Altamirano CM, Richardson-López CV. Tos ferina, un problema vigente de salud pública en México: Planteamiento de la necesidad para introducir una nueva vacuna. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012; 69 (4): 314-320.
15. Thomson A, Robinson K, Vallée-Tourangeau G. The 5As: A practical taxonomy for the determinants of vaccine uptake. *Vaccine.* 2016; 34 (8): 1018-1024.
16. Agenda de Inmunización 2030. Una estrategia mundial para no dejar a nadie atrás [Internet]. Who.int. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/m/item/immunization-agenda-2030-a-global-strategy-to-leave-no-one-behind>

Correspondencia:

Eduardo Arias De La Garza

E-mail: lalo_arias@hotmail.com

Enfermedad pediátrica por estreptococo del grupo A. Revisión narrativa del estado actual

Pediatric group A Streptococcal disease. Narrative review of the current status

Celia Baeza Céspedes,* Leticia Martínez Campos*‡

* Servicio de Pediatría, Hospital Materno Infantil Princesa Leonor, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería.

‡ Grupo de Trabajo de Infecciones Bacterianas de la Sociedad Española de Infectología pediátrica (GTIB-SEIP).

RESUMEN

Tras la pandemia SARS-CoV-2 hemos asistido a una alarma que indicaba el aumento de enfermedad invasiva por estreptococo del grupo A (SGA) y desde SEIP se puso en funcionamiento una red de investigación (PedGAS-net) para estudiar estas infecciones. Por otra parte, dada la carga importante de enfermedad ocasionada por SGA, hay iniciativas promovidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el estudio e investigación de vacunas aplicables a todas las poblaciones. Finalmente, en 2020 se describe una cepa con susceptibilidad disminuida a penicilina, lo que significaría una emergencia de un mecanismo de resistencia nuevo con implicaciones importantes. El objeto de esta revisión es actualizar el conocimiento de la enfermedad por SGA.

Palabras clave: estreptococo grupo A, enfermedad bacteriana invasiva, SGA, estreptococo grupo A invasivo, *Streptococcus pyogenes* factores de virulencia.

ABSTRACT

After the SARS-CoV-2 pandemic, we have witnessed an alarm indicating the increase in invasive group A streptococcus disease and SEIP launched a research network (PedGAS-net) to study these infections. On the other hand, given the significant burden of disease caused by GHG, there are initiatives promoted by the WHO for the study and research of vaccines applicable to all populations. Finally, in 2020, a strain with decreased susceptibility to penicillin was described, which would mean the emergence of a new resistance mechanism with important implications. The purpose of this review is to update knowledge of GAS disease.

Keywords: group A Streptococcus infection, invasive bacterial infection, GAS, invasive group A Streptococcus, Streptococcus pyogenes virulence factors.

INTRODUCCIÓN

El *Streptococcus pyogenes* o estreptococo del grupo A (SGA) ocasiona infecciones con importante morbilidad y mortalidad infantil, principalmente en los países menos desarrollados,¹ con un número estimado de muertes anuales que supera las 500,000. A pesar de causar enfermedades frecuentes como faringoamigdalitis (más de 600 millones de casos/año) o impétigo, tiene un complejo mecanismo de invasividad y evasión del sistema inmune que puede convertirlo en un patógeno muy virulento en huéspedes con o

sin factores de riesgo de infección, además es capaz de desencadenar diferentes enfermedades inmunes, como glomerulonefritis o fiebre reumática.

Esta complejidad, sumada a la amplia variabilidad antigénica, lo convierte en un microorganismo cuya prevención con vacunas no es simple, aunque en los últimos años se están realizando avances importantes en este sentido.²

Realizamos esta revisión narrativa con el propósito de actualizar la epidemiología, patogénesis, tratamiento y prevención de las infecciones por SGA.

Citar como: Baeza CC, Martínez CL. Enfermedad pediátrica por estreptococo del grupo A. Revisión narrativa del estado actual. Rev Latin Infect Pediatr. 2024; 37 (1): 8-25. <https://dx.doi.org/10.35366/115481>

Recibido: 10-01-2024. Aceptado: 26-01-2024.



EPIDEMIOLOGÍA

En una revisión del 2005,¹ la muerte por enfermedad invasiva por SGA (EISGA) se estimó en más de 160,000/año, además de que 30 millones de personas viven con fiebre reumática, con la mayor carga en los países de ingresos bajos y medianos y las comunidades indígenas desatendidas en algunos países de ingresos altos.³ En las últimas décadas la tasa de mortalidad oscila entre 3.6 y 8.3%,⁴ relacionada principalmente con fascitis necrosante y síndrome de choque tóxico estreptocócico (STSS, por sus siglas en inglés).⁵

No obstante, la epidemiología de las infecciones por SGA y de EISGA pueden ser subestimadas, dado que en la mayoría de países no existe un sistema de vigilancia continuo al no ser enfermedades de declaración obligatoria (EDO)^{6,7} y los datos de los países de menos recursos son limitados.^{1,8}

La vigilancia epidemiológica del SGA se ha intentado promover con diferentes redes de notificación, como la red SPIGAS (*Spanish Surveillance Program for Invasive Infection by GAS*) en España, comenzada en 1994;⁹ el Strep-EUR O⁶ (comenzando en 2002, de mano de 11 países, para vigilancia de enfermedad EISGA); o, más recientemente, PedGAS-net, una red multicéntrica promovida desde SEIP para estudiar las infecciones invasivas por estreptococo del grupo A en menores de 16 años en España.¹⁰

De acuerdo con los datos publicados, a partir del 2012-2013 hubo un aumento de EISGA en países desarrollados con una incidencia de entre 0.4-4.8/100,000 personas/año,^{4-6,9,11} siendo más frecuente en edades extremas de la vida. En Estados Unidos la incidencia se encuentra en 3.54/100,000 personas/año, con una tasa de mortalidad en la población infantil entre 0-14%.^{6,12} Esta incidencia aumenta en los países en vías de desarrollo, hasta 75 por 100,000, dándose también mayor número de casos de secuelas no supurativas como la cardiopatía reumática.^{1,3,4,13,14}

Durante los años de la pandemia por SARS-CoV-2 hubo un descenso brusco de estas infecciones. Sin embargo, se está observando un incremento de EISGA en la población pediátrica desde invierno de 2022.^{13,15-19} Dado que en Reino Unido las infecciones por SGA son de declaración obligatoria, en noviembre de 2022 se notificó un aumento de 28% de estas patologías.¹⁶ Esto hizo saltar las alarmas por parte de organizaciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el *European Centre for*

Disease Prevention and Control (ECDC)¹⁷ y la *Pan American Health Organization* (PAHO). Este aumento de EISGA, especialmente en menores de 10 años, comenzó a notificarse en diferentes países de altos recursos.^{13,15,19-21} En la red española PedGAS, esta tendencia de aumento de casos entre noviembre y diciembre de 2022 también se corroboró, junto con un descenso de las mismas en la época de la pandemia SARS-CoV-2 (*Figura 1*).²²

El hecho de que este aumento de incidencia sea generalizado puede ser multifactorial, relacionado con una menor exposición a los SGA y otras infecciones durante la pandemia por SARS-CoV-2, debido al distanciamiento físico, medidas de barrera como las mascarillas y aumento del lavado de manos, reduciendo la exposición y la sensibilidad del sistema inmunológico,^{16,21,23} o la circulación de virus como influenza que puedan facilitar la infección por SGA^{24,25} o también a la emergencia y circulación de cepas toxigénicas.^{19,20,26-28}

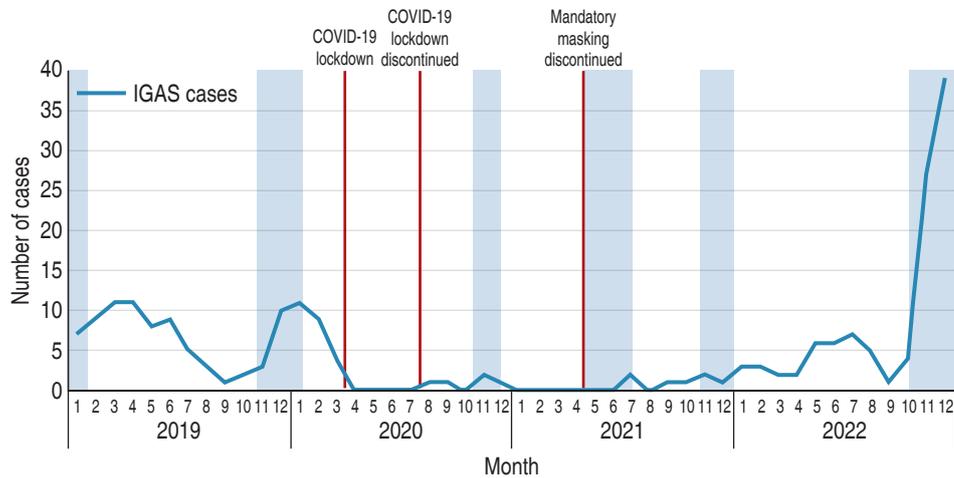
La mayoría de las EISGA estudiadas corresponden a infecciones de adquisición comunitaria en pacientes sin comorbilidad o factores de riesgo. Como antecedentes se encuentran la faringoamigdalitis por *S. pyogenes*, intervenciones quirúrgicas, presencia de soluciones de continuidad, o cuadro de varicela en la semana previa.^{5,10,13,17} Sin embargo, la cobertura vacunal frente al virus de varicela zóster (VVZZ) ha hecho que disminuya drásticamente.⁶ También se ha visto relación con la infección por influenza A, produciendo predisposición para las EISGA, especialmente neumonía con empiema.^{17-19,25} En Reino Unido han evaluado el programa de vacunación frente a influenza (vacuna viva atenuada intranasal pediátrica contra influenza [LAIV]) y su impacto en las infecciones por SGA (incluidas las EISGA), se ha observado una reducción relativa en la tasa de incidencia de infección por EGA en las zonas donde se instauró el programa LAIV, lo que apoya esta relación y refuerza la importancia de la vacunación en la población pediátrica.^{17,18}

La prevalencia de EISGA es similar en varones que en mujeres,^{9,16} siendo más predisuestas las edades extremas (menores de cuatro años y mayores de 75 años).^{4,9} La mediana de edad en la población pediátrica es de cinco años, rango entre dos y nueve.^{29,30}

Se han descrito tendencias estacionales con una alta incidencia de EISGA en invierno y principios de primavera, y suele cursar por brotes.^{4,14,17}

Figura 1:

Distribución mensual de la enfermedad estreptocócica invasiva del grupo A en niños en España entre 2019 y 2022 (PedGAS). Las líneas rojas indican cambios en las medidas de salud pública para prevenir la transmisión del SARS-CoV-2. El área sombreada en azul indica epidemias de virus respiratorio sincicial en España. Tomado de: Cobo-Vázquez E et al.²²



Se ha relacionado la presencia de neumonía, PCR elevada, menor edad y fascitis necrosante con más necesidad de ingresos a unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).^{6,11} En un estudio reciente¹⁹ realizado entre los años 2018 y 2023, tomando como población las UCIP en Francia, se ha descrito un aumento de cuatro a cinco veces de las infecciones por SGA que requirieron ingreso en UCI, con mayor tasa de STSS después de la pandemia SARS-CoV-2, sin un aumento significativo en la tasa de mortalidad.

MICROBIOLOGÍA Y PATOGENIA

Streptococcus pyogenes es un coco grampositivo que se dispone en cadenas que se clasifican, por la presencia de carbohidratos específicos, en el grupo A de Lancefield (SGA). Son bacterias anaerobias facultativas de crecimiento rápido en colonias grandes que producen hemólisis tipo beta en agar sangre. Bioquímicamente se les identifica por ser catalasa negativos, PYR positivo y bacitracina sensible.³¹ Poseen proteínas específicas (proteína M) en la pared celular que los clasifica, en función de la secuencia del extremo 5' del gen que codifica (*emm*) en más de 240 genotipos y de 1,000 subtipos^{5,32,33} con afinidad de tejido y virulencia específica (Tabla 1).

La infección por SGA es un proceso complejo y multifactorial que incluye, además de la diferente virulencia cepa específica, la capacidad de adherirse a los tejidos y penetrar en el organismo produciendo enfermedades invasivas, la producción de toxinas y enzimas que causan destrucción tisular y reaccio-

nes hiperinflamatorias,^{34,35} así como a los múltiples mecanismos que posee para evadir la inmunidad innata.^{12,36,37} Los factores de virulencia de SGA implican tanto a su estructura como a la producción de proteínas (Tabla 2).^{34,38}

FACTORES DE VIRULENCIA DE SUPERFICIE

Proteína M. La proteína M es una proteína fibrilar dimérica en espiral que se extiende desde la pared celular bacteriana. Consiste en un terminal carboxilo conservado que confiere la unión covalente de la proteína M a la pared celular y un terminal N hipervariable expuesto a la superficie que contiene los 50 aminoácidos que definen el tipo M, que exhibe una considerable diversidad antigénica.³² Esta variabilidad genética también es importante en la virulencia, en función de la proteína M que exprese (crucial en la adherencia), así como del trofismo tisular de las cepas. Entre sus efectos inmunomoduladores, recluta plasminógenos y fibrinógenos, confiriendo resistencia a la inmunidad innata y adaptativa del huésped.^{12,37} También promueve la muerte celular programada en los macrófagos al inducir al inflamósoma NLRP3, con secreción de las citocinas proinflamatorias interleucina-1 β (IL-1 β) e IL-18. Por otra parte, las proteínas M contribuyen a la colonización del huésped a través de la interacción adhesiva con receptores de células epiteliales (CD46) y los glicanos de la superficie celular con diferencias serotipo específicas.³⁷

Cápsula ácido hialurónico. La cápsula de ácido hialurónico (unidades disacáridas repetidas de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina) le confiere la

Tabla 1: Espectro de enfermedad por SGA y *emm* asociados.

Tipo de infección	Enfermedad	Síntomas y signos	<i>emm</i> asociados
Superficial	Faringitis	Odinofagia, fiebre, hipertrofia amigdalар con exudado, petequias palatinas, adenitis cervical anterior	1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 14, 17, 19, 24, 28, 75, 89
	Escarlatina	Fiebre, erupción maculopapular rugosa, faringitis exudativa, «lengua de fresa»	1, 3, 4, 12
	Impétigo	Exantema vesiculo-costroso (costras melicéricas) y extremidades	33, 41, 42, 52, 53, 70
Invasivas	Bacteriemia	Fiebre alta, náuseas, vómitos	1, 3, 6, 12, 28, 53, 68, 81, 89
	Celulitis	Eritema, edema, tumefacción, aumento de temperatura local, hipersensibilidad	Desconocido
	Sepsis puerperal	Fiebre, escalofríos, dolor, flujo vaginal purulento en mujeres embarazadas o en postparto reciente	1, 4, 11, 12, 13, 28
	Fascitis necrosante	Fiebre, malestar general, lesiones cutáneas dolorosa (eritema local, tumefacción, mialgias), dolor abdominal, vómitos, diarrea, destrucción de tejidos	1, 3, 28
Secuelas	Síndrome de choque tóxico estreptocócico (SSTE)	Fiebre, erupción cutánea, hipotensión, fallo multiorgánico	1, 3
	Fiebre reumática (FR)	Fiebre, poliartitis, carditis, corea, exantema (eritema marginado), nódulos subcutáneos	1, 3, 5, 6, 11, 12, 14, 17, 18, 19, 24, 27, 29, 30, 32, 41
	Enfermedad reumática cardíaca	Disnea, insuficiencia mitral y/o aórtica, estenosis mitral posterior	Desconocido
	Glomerulonefritis postestreptocócica	Edemas, hipertensión, hematuria, hipocomplementemia	1, 4, 12, 49, 55, 57, 60

Modificado de: Brouwer S et al.³⁷**Tabla 2: Mecanismos y factores implicados en patogenicidad y virulencia de SGA.**

Mecanismo virulencia	Factores implicados
Adhesión, invasión celular, diseminación tisular	Proteína M: unión del SGA a las células epiteliales (CD44, CD44), (<i>emm</i> específica) SpeB y SLS: pérdida de adhesión celular y la translocación de SGA a través de la barrera epitelial del huésped SLO y DNAasa: ruptura de barrera epitelial (poros) y muerte celular piroptótica inducida por SpeB y dependiente de gasdermina A (GSDMA) de las células epiteliales, invasión tejidos profundos
Respuesta inflamatoria	SpeB: activa respuesta inflamatoria con abundante infiltración de células inmunitarias innatas y adaptativas, (catelicidina humana LL-37, IL-8, IL-36 γ)
Evasión respuesta inmune innata	SLO, cápsula de ácido hialurónico y proteínas M: inhiben la fagocitosis y ayudan a evitar la eliminación del SGA dentro de los fagolisosomas DNAsas: degradan la columna vertebral del ADN de las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), lo que permite que el SGA pueda evadirlos Spes, SLS
Evasión inmunidad adaptativa Hiperestimulación inmunidad celular	Enzimas degradadoras de igg ides, Mac-2 y endos, neutralizan anticuerpos opsonizantes IgG Superantígenos (Spes): activación excesiva del sistema inmunitario adaptativo mediante la reticulación de moléculas MHC de clase II en las células presentadoras de antígenos (APC) y receptores de células T (TCR) de forma inespecífica («tormenta de citocinas»)
Invasión y diseminación sanguínea	Complejo estreptoquinasa (SK)-plasminógeno: actividad similar a plasmina: proteólisis citocinas huésped Proteína S: unión a hematíes SLO y SLS: actividad hemolítica

morfología característica de la colonia mucóide.³⁹ Esta cápsula es estructuralmente idéntica al ácido hialurónico humano, que se encuentran en muchos tejidos corporales, incluidos los tejidos conectivos y epiteliales, por lo que contribuye a la adherencia a células epiteliales al unirse directamente a la glicoproteína CD44 de la superficie celular humana, un receptor primario del ácido hialurónico humano y camuflando así a la bacteria del sistema inmunitario del huésped. Esta unión activa las vías de señalización celular que alteran la integridad de la barrera epitelial, favoreciendo la penetración en tejidos más profundos.^{40,41} También, los SGA encapsulados resisten la lisis mediada por complemento. Sin embargo, cepas que han perdido la cápsula pueden ser también invasivas por otros mecanismos.

Proteína S. Esta proteína asociada a la superficie se une selectivamente a las membranas de los glóbulos rojos y protege a SGA contra la muerte fagocítica, proporcionando una estrategia de camuflaje inmune que podría ayudar a facilitar la supervivencia y diseminación por la sangre. En vivo, la ausencia de proteína S da lugar a una importante disminución de la virulencia, así como promueve una respuesta inmunitaria robusta y memoria inmunológica.⁴²

FACTORES DE VIRULENCIA SECRETADOS

S. pyogenes secreta una cantidad de proteínas que son cruciales en la virulencia,³⁸ dependiendo del serotipo *emm* expresado:⁴³

Proteasas. Degradación de citocinas. SGA secreta dos proteasas conocidas como proteinasa de la envoltura celular de *S. pyogenes* (SpyCEP) y peptidasa C5a (ScpA) que escinden la citocina IL-8 y el componente 5a del complemento (C5a), respectivamente. La escisión y neutralización de estas citocinas dificulta el reclutamiento y la activación de neutrófilos, claves en la inmunidad innata.^{37,44-46}

Desoxirribonucleasas. Muchos estreptococos producen desoxirribonucleasas extracelulares (DNAasas) para combatir la inmunidad del huésped. Todas las cepas de SGA secuenciadas contienen al menos una DNAasa extracelular. Se han identificado seis genes de DNAasa codificados por profagos (*sda1*, *sda2*, *spd1*, *spd3*, *spd4* y *sdn*) y dos codificados por cromosomas (*spnA* y *spdB*) en SGA. Las DNAasas inhiben la acción de los neutrófilos y producen auto-degradación del ADN bacteriano, suprimiendo así el

reconocimiento dependiente de TLR9 por parte de las células inmunitarias, siendo este un papel crítico en la enfermedad producida por SGA, ya que este es un mecanismo precoz de la inmunidad innata.^{12,36,37}

Estreptoquinasa. La estreptoquinasa (SK) es una potente proteína activadora del plasminógeno específica del ser humano que, a diferencia de otros activadores del plasminógeno, no tiene actividad enzimática intrínseca. El complejo SK-plasminógeno posee una actividad similar a la de la plasmina y es fundamental para la patogénesis de las enfermedades invasivas por SGA, ayudando a la diseminación bacteriana a través de la proteólisis de las proteínas de defensa del huésped.^{12,37}

Enzimas degradadoras de inmunoglobulinas. Para evadir la inmunidad adaptativa, el SGA secreta tres enzimas degradadoras de inmunoglobulinas, conocidas como IdeS/Mac-1, Mac-2 y EndoS, que se dirigen específicamente a los anticuerpos IgG opsonizantes, neutralizando las funciones efectoras de anticuerpos durante la infección.⁴⁷⁻⁴⁹

SpeB. Debido a su falta de especificidad se ha demostrado que esta enzima degrada un amplia gama de proteínas del huésped y bacterianas (proteínas de barrera intercelular en las uniones epiteliales, las proteínas de la matriz extracelular del huésped, factores del complemento, inmunoglobulinas y citocinas y el inhibidor de la proteasa sérica, entre otras).^{37,46} SpeB también muestra propiedades proinflamatorias al activar directamente los precursores de IL-1 β y epitelial IL-36.

Estreptolisinas y NAD glicohidrolasa. Casi todos los aislados clínicos de SGA secretan dos potentes toxinas citolíticas, la estreptolisina S (SLS) y la estreptolisina O (SLO), que causan la formación de poros en las membranas celulares eucariotas. Ambas son citotóxicas contra una amplia gama de células huésped, incluidas las células epiteliales e inmunitarias. SLS y SLO producen desde daño de los tejidos blandos, invasión tisular y evasión inmune innata hasta la activación de respuestas proinflamatorias. SLS también actúa a nivel del sistema nervioso periférico, al activar las neuronas sensoriales para producir dolor y suprimir el reclutamiento de células inmunitarias, promoviendo la supervivencia bacteriana durante la infección. En combinación, SLO y su cotoxina NADasa promueven la supervivencia intracelular del SGA y la citotoxicidad en macrófagos y células epiteliales, deterioran las defensas del huésped en estos tipos celulares. La aparición y epidemia de cepas estreptocócicas se ha asociado

con un evento de recombinación del promotor de alta actividad en el locus *NADasa-SLO* que resulta en un aumento de la expresión de las toxinas *NADasa* y *SLO50*. Esta remodelación del genoma relacionada con la recombinación se observa a menudo en aislados acapsulares, lo que sugiere que la producción de cápsulas puede ser prescindible en cepas de alta expresión de toxinas.^{12,37,38}

Superantígenos. Los superantígenos, también conocidos comúnmente como *Spes*, son potentes exotoxinas que entrecruzan la región variable de las cadenas β del receptor de células T (TCR $V\beta$) con las moléculas MHC de clase II de las células presentadoras de antígenos (APC) de una manera no específica del antígeno, lo que resulta en una amplia activación de las células T y respuestas de citocinas no controladas. Los superantígenos estreptocócicos se han implicado en el STSS y la escarlatina. Hasta la fecha, se han identificado 13 superantígenos distintos en SGA, de los cuales tres (*SpeA*, *SpeC* y *SSA*) se han relacionado con virulencia de cepas de SGA que causan escarlatina y enfermedades invasivas.^{35,50,51}

RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Penicilina. *S. pyogenes* se ha mantenido característicamente susceptible a penicilina, siendo uno de los ejemplos «fenotipo susceptible esperado» (cuando más del 99% de la población de un microorganismo presenta concentraciones inhibitorias mínimas [CMI] por debajo o igual del punto de corte PK-PD susceptible), siendo la resistencia virtual o desconocida, y su detección debe dar lugar a la revisión de la identificación o de los resultados de las pruebas y, en caso de persistir, se recomienda enviar la cepa aislada a un centro de referencia.⁵² En 2020, se describieron en Estados Unidos dos aislados clínicos con enfermedad invasiva (ambos con antecedentes de infecciones invasivas por *Streptococcus spp.* y *S. aureus* y exposición reiterada a betalactámicos) de *S. pyogenes* casi idénticos con CMI para la ampicilina y amoxicilina ocho veces más altas, y para la cefotaxima tres veces mayor que para los aislados de control, lo que es consistente con un primer paso en el desarrollo de resistencia a los betalactámicos.⁵³ Se confirma la mutación en la PBP2X,⁵⁴ asociada o a un clon *emm43/PBP2x-T553K*.⁵⁵ Musser y colaboradores⁵⁶ analizaron (en una colección de 7,025 aislados clínicos intercontinentales) secuencias del genoma de *S. pyogenes* de cepas de los tipos *emm1*, *emm28* y *emm89* para identificar mutaciones que alteran los

aminoácidos en PBP2X. Encontraron 136 cepas con reemplazos de aminoácidos en PBP2X que tenían una susceptibilidad disminuida *in vitro* a algunos antibióticos betalactámicos, incluida la penicilina G, si bien no en los niveles descritos por Vanice y colegas en 2020.⁵³ Encontraron que algunas mutaciones en las PBP2X estaban presentes en múltiples cepas relacionadas clonalmente que causaban infecciones con muchos años de diferencia. Si bien es importantísimo vigilar las CMI de *S. pyogenes* para los betalactámicos y la posible emergencia de cepas con susceptibilidad disminuida,⁵⁷ penicilina y derivados siguen siendo los antibióticos de elección para SGA.⁵⁸

Macrólidos. Hay dos tipos de resistencia de SGA a macrólidos (57): bomba de eflujo activo (*MefA-MsrD*) implicados en la expulsión de macrólidos anulares de 14 y 15 átomos (fenotipo M) y modificación del sitio de unión de macrólidos, lincosamidas y estreptogramina mediada por los genes *erm* que codifican proteínas que metilan el ARNr 23S B (fenotipo MLSB). Esto da lugar a una resistencia cruzada entre estos antibióticos que puede expresarse constitutivamente (cMLSB) o ser inducible en presencia de eritromicina (iMLSB). Los genes de la metilasa que posee *S. pyogenes* incluyen el cromosómico *erm(B)*, *erm(TR)*, además del plasmídico *erm(T)*. Son genotipo *emm* dependiente (en España, la resistencia de *S. pyogenes* invasivos a eritromicina se observa en los clones *emm4*, *emm11*, *emm12* y *emm77*).^{59,60}

La resistencia a la eritromicina en *S. pyogenes* ha disminuido en España desde la década de 1990 (en un estudio de cepas invasivas del 2007 al 2020, las resistencias a eritromicina y clindamicina fue de 8.7 y 3.9%, respectivamente),⁵⁹ y el fenotipo M ha sido reemplazado gradualmente por el fenotipo MLSB. El reemplazo de fenotipos se explica principalmente por cambios en la prevalencia de *emm4*, *emm11* y *emm77*, que se asocian con los fenotipos M, cMLSB e iMLSB, respectivamente.^{9,59}

Estudios realizados en Finlandia, España e Italia han demostrado una fuerte correlación entre el uso de macrólidos y la resistencia a los mismos en SGA, pero también puede deberse a la expansión clonal de una sola cepa resistente.⁶¹

Tetraciclinas. La resistencia a la tetraciclina se debe a las proteínas de protección ribosómica codificadas por *tetM* y *tetO*. La corresponsión a la tetraciclina y a los macrólidos es habitual en *S. pyogenes*, consecuencia de la presencia de fagos, transposones, plásmidos, elementos integradores conjugativos, etcétera, que son portadores de determinantes de

resistencia para ambos grupos de antibióticos (*emm* 77 corresponsión eritromicina y tetraciclina).⁵⁹

Quinolonas. La resistencia a fluoroquinolonas de bajo nivel en el SGA se produce por mutaciones puntuales de la topoisomerasa IV (*parC* y *parE*). Las cepas de SGA con resistencia a fluoroquinolonas de alto nivel son menos frecuentes, resultado de mutaciones puntuales adicionales en los genes del ADN girasa (*gyrA* y *gyrB*). Estas mutaciones puntuales pueden adquirirse por mutación espontánea o a través de la transferencia horizontal de genes. La expansión clonal de cepas resistentes ha contribuido a un rápido aumento de las prevalencias de aislados de SGA resistentes a fluoroquinolonas en los últimos años. Por ejemplo, en España en 2005,⁶² se registró una tasa de no susceptibilidad a fluoroquinolonas del 1.9% entre cepas aisladas con aumento de 30.8% en 2007. La mayoría de las cepas no susceptibles a las fluoroquinolonas fueron cepas de SGA *emm6* y *emm75*, lo que indica una vez más la importancia de la diseminación clonal en las resistencias.

CLÍNICA

El espectro clínico de la enfermedad causada por SGA es amplio, e incluye desde infecciones leves,

invasivas hasta enfermedades inmunomediadas (*Figura 2 y Tabla 1*).⁶³⁻⁶⁷

S. pyogenes coloniza las superficies epiteliales, principalmente faringe y piel,¹² sin producir enfermedad. En el momento en el que se produce infección, los pacientes presentan más frecuentemente faringoamigdalitis o impétigo, respectivamente.^{4,6,9,17,19,30,37,68} La amigdalectomía no se recomienda únicamente con el fin de reducir la faringitis por SGA, ya que no previene de su colonización.^{12,69}

Dependiendo de la cepa y su capacidad de producir toxinas con destrucción tisular local, puede producirse una infección invasiva local, como los abscesos periamigdalinos, las otitis medias agudas con mastoiditis, linfadenitis y abscesos, celulitis, erisipela, y otras infecciones de piel y partes blandas.^{4,7,9,30}

Una vez rotas las barreras epiteliales, SGA tiene la capacidad de causar gran variedad de enfermedades invasivas (EISGA), definidas como el aislamiento del microorganismo en zonas que normalmente son estériles. Entre las EISGA, la más frecuente es la bacteriemia; otros cuadros son la sepsis, fascitis necrosante, neumonía-empiema, artritis séptica y osteomielitis.^{4,5,7,12,13,17,19,24,30,37,70-72}

Con menor frecuencia, se han descrito casos de meningitis, infecciones intraabdominales, bursitis,

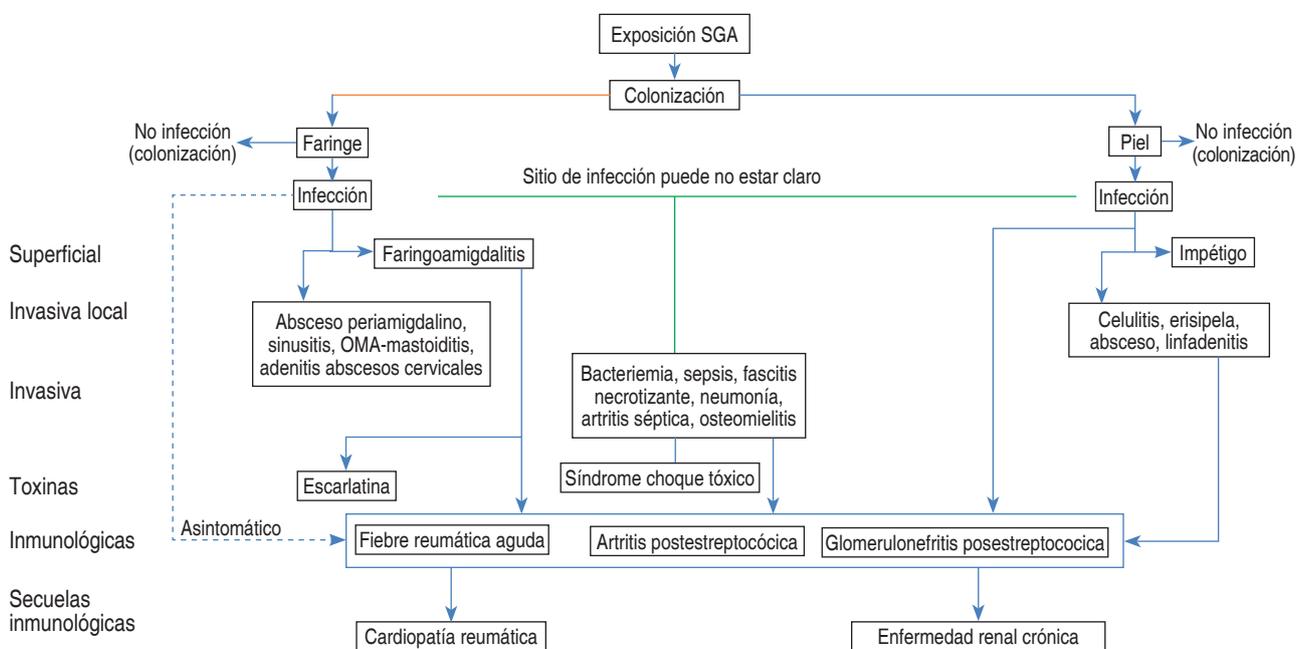


Figura 2: Espectro enfermedad SGA.

SGA = Estreptococo del grupo A. OMA = Otitis media aguda.

Modificado de: Cannon JW et al.⁶⁵

infección relacionada con catéter, endocarditis y pericarditis.^{30,37} La fascitis necrosante es una infección profunda del tejido subcutáneo que causa una rápida destrucción de la fascia y la grasa con una gran morbimortalidad. Se produce edema, trombosis y necrosis tisular, mostrando inflamación cutánea, edema y decoloración o gangrena y anestesia.⁷¹ Ante estos signos, se requiere la extirpación quirúrgica del tejido infectado lo antes posible.^{12,14} Las EISGA requieren un diagnóstico y tratamiento precoz, ya que producen alta morbimortalidad. La gravedad, y por tanto la mayor probabilidad de requerir ingreso en UCI Pediátrica, está relacionada con menor edad (lactantes), mayor leucocitosis y PCR, y presencia de neumonía con derrame y distrés respiratorio.^{6,10}

Como factores predisponentes de las EISGA, se han descrito la presencia de impétigo, traumatismo leve, pérdida de solución de continuidad o cirugía previa, infecciones virales (varicela, influenza, VRS), malas condiciones higiénicas, enfermedades cardíacas y cardiopatías congénitas, fármacos intravenosos e inmunosupresión.^{7,12,13,17,19,30,73,74}

Aparte de su capacidad invasiva local, algunos *S. pyogenes* producen potentes exotoxinas (superantígenos),^{34,37,43,45,51} que ocasionan cuadros característicos como la escarlatina y STSS:

Escarlatina. La escarlatina ya se describía en brotes durante los siglos XVII-XIX, ocasionando gran morbimortalidad en la población infantil. No es hasta 1923 cuando George y Gladys Dick descubren la etiología estreptocócica a partir de la cual se intentan elaborar sueros antitoxina y vacunas.^{50,75} Con el descubrimiento de la penicilina es que se logran controlar los brotes, aunque periódicamente se informan brotes relacionados con ciertos genotipos *emm* circulantes^{15,27,50} caracterizados por la producción de las exotoxinas SSA and SpeC, y la DNasa Spd1.^{12,43,45} Clínicamente cursa con fiebre elevada, que puede durar hasta cinco días a pesar del tratamiento antibiótico por la particularidad «pirogénica» de la toxina, faringoamigdalitis y un exantema eritematoso característico. El tratamiento es el mismo que el de la faringoamigdalitis, pero su reconocimiento precoz, así como la detección de brotes, son importantes para el manejo y no alarmar a la población.⁷⁶

Síndrome de choque tóxico estreptocócico (STSS). Descrito inicialmente a finales de los años 80, queda definido en 1993, por unos criterios establecidos revisados en 2010 (*Tabla 3*).^{77,78} A efectos prácticos, esto incluye a cualquier infección estrep-

tocócica que se asocia con la aparición repentina de choque e insuficiencia orgánica.⁷⁰ En estos casos, la producción de exotoxinas que funcionan como superantígenos provocan la activación de la cascada inflamatoria que lleva a fallo multiorgánico con una tasa de mortalidad de hasta 44%.^{12,34,35,37,43,51}

Debido a la presencia de SGA en el torrente sanguíneo, se produce una enfermedad multiorgánica que produce desregulación en cascada inflamatoria. El cuadro clínico inicial es muy variable, comenzando con un cuadro pseudogripal con fiebre alta, síntomas gastrointestinales al que se agrega exantema. Posteriormente cursa con hipotensión, erupción cutánea eritrodérmica, destrucción de tejidos de partes blandas, aumento de enzimas hepáticas, coagulopatía, trombocitopenia, fallo renal, choque y finalmente fallo multiorgánico.^{4,19,29,69-72,74,79,80} Sobre la asociación con influenza, se ha observado que la gravedad de las infecciones respiratorias en caso de infección bacteriana simultánea (coinfeción) o posterior (sobreinfección), suelen ser más graves (especialmente las infecciones por neumococo y SGA), con aumento de la carga bacteriana, mayor inflamación pulmonar y aumento de mortalidad.¹⁹ En el diagnóstico diferencial se incluyen el choque séptico, enfermedad de Kawasaki con choque, el síndrome de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), infecciones tropicales (tifus de los matorrales, dengue, malaria, leptospirosis y fiebre entérica) y SIMS-C posterior a SARS-CoV-2.²⁹

Otro mecanismo de enfermedad o secuela son las **inmunológicas**, se han descrito la fiebre reumática aguda, la glomerulonefritis postestreptocócica aguda y la artritis reactiva:

Fiebre reumática aguda (FRA). Es un trastorno sistémico que puede producirse tras una infección faríngea por SGA no tratada. El mecanismo patogénico involucra autoanticuerpos y células T dirigidas contra los componentes de la pared celular estreptocócica del grupo A y los antígenos cardíacos (cardiopatía valvular) o cerebrales en los ganglios basales y neuronas dopaminérgicas (corea de Sydenham).⁸¹⁻⁸³ Las principales manifestaciones son artritis (60-80%), carditis (30-45%) y/o síntomas neurológicos como corea de Sydenham (10%). Las manifestaciones menos comunes de la piel incluyen eritema marginado (2%) y nódulos subcutáneos.^{37,69} El diagnóstico se basa en los clásicos criterios de Jones, revisados en 1992⁸⁴ y

Tabla 3: Criterios para definición de caso de síndrome de choque tóxico estreptocócico (STSS).

A - Criterio clínico	
Hipotensión	Presión arterial sistólica menor o igual a 90 mmHg para adultos o menor al percentil quinto según la edad para niños menores de 16 años
B - Compromiso multiorgánico (dos o más de los siguientes)	
Insuficiencia renal	Creatinina mayor o igual a 2 mg/dL (mayor o igual a 177 µmol/L) para adultos o mayor o igual al doble del límite superior de lo normal para la edad. En pacientes con enfermedad renal preexistente, una elevación superior al doble del nivel basal
Coagulopatía	Plaquetas menores o iguales a 100,000/mm ³ (menor o igual a 100 × 10 ⁶ /L) o coagulación intravascular diseminada, definida por tiempos de coagulación prolongados, bajo nivel de fibrinógeno y presencia de productos de degradación de fibrina
Afectación hepática	Alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa o niveles de bilirrubina total mayores o iguales al doble del límite superior de lo normal para la edad del paciente. En pacientes con enfermedad hepática preexistente, un aumento de más del doble sobre el nivel basal
Síndrome de dificultad respiratoria aguda: (SDRA)	Aparición aguda de infiltrados pulmonares difusos e hipoxemia en ausencia de insuficiencia cardíaca o por evidencia de fuga capilar difusa manifestada por la aparición aguda de edema generalizado o derrames pleurales o peritoneales con hipoalbuminemia
Exantema	Macular eritematoso generalizada, que puede descamarse
Necrosis de tejidos blandos	Incluyendo fascitis, miositis y gangrena
Definición de caso	
Probable	Un caso que cumple con la definición de caso clínico (A + B) en ausencia de otra etiología identificada para la enfermedad y con aislamiento de SGA de un sitio no estéril
Confirmado	Un caso que cumple con la definición de caso clínico (A + B) y con aislamiento de SGA de un sitio normalmente estéril (por ejemplo, sangre o líquido cefalorraquídeo o, con menos frecuencia, líquido articular, pleural o pericárdico)

Tomado de: Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS) (Streptococcus pyogenes) 2010 Case Definition | CDC. 2021.⁷⁸

revalorados en 2015, con diagnóstico ecocardiográfico de carditis (*Tabla 4*).⁸⁵

El impacto importante en la salud de cardiopatías reumáticas ha disminuido en todo el mundo en los últimos años, pero persisten altas tasas de enfermedad en algunas de las regiones más pobres del mundo.^{1,3,65,85-87}

Artritis reactiva postestreptocócica. La artritis reactiva postestreptocócica (ARPE) se refiere a una afección artrítica con antecedentes de infección por SGA que no cumple con los criterios de Jones para el diagnóstico de fiebre reumática aguda.¹² Se trata de una artritis aditiva, en lugar de migratoria, con mala respuesta a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), persistente, que cursa con reactantes de fase aguda elevados y criterios de haber cursado una infección reciente por SGA.⁸⁸⁻⁹¹

Si bien el mecanismo inmune no está totalmente dilucidado, se sugiere que FR y ARPE son entidades

diferentes.⁹¹⁻⁹⁴ Puede remitir espontáneamente, persistir meses o recurrir. El manejo incluye AINE, corticoides y seguimiento para detectar signos ecocardiográficos de carditis o la aparición de otros signos que sugieran FR.^{89,91,92}

Glomerulonefritis aguda postestreptocócica (GNAPE). Ocurre con un intervalo de 1-6 semanas después de una infección estreptocócica. La presentación clínica de la GNSAP incluye hematuria, proteinuria, edema, hipertensión, niveles elevados de creatinina sérica, hipocomplementemia y malestar general. El antecedente de infección (faríngea o cutánea) por SGA y el aumento de los títulos de antígenos estreptocócicos son otros criterios diagnósticos. Si bien la patogenia no está dilucidada, se cree que es una enfermedad mediada por complejos inmunes, ya que se observan depósitos glomerulares de IgG-C3. Hay correlación entre brotes de GNAPE y circulación de ciertos sero-

tipos. Cuatro de los principales serotipos de EGA asociados a la nefritis (serotipos M1, M12, M55 y M57) producen proteínas secretoras altamente antigénicas llamadas inhibidores estreptocócicos del complemento, lo que apoya la teoría de depósitos de inmunocomplejos. El tratamiento es de sostén y el pronóstico a corto plazo en niños suele ser bueno, sin embargo, necesitan seguimiento posterior para descartar secuelas.^{12,95,96}

Trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con infecciones estreptocócicas (PANDAS). En 1998, se describen 50 casos de desórdenes neuropsiquiátricos en niños relacionados con infección por SGA, definidos

como aparición de síntomas compulsivos y/o tics (Tourette), de comienzo abrupto o exacerbación de desorden previo, en edad entre tres años y la pubertad y datos de infección reciente por SGA.⁹⁷ En las primeras etapas la clínica es similar a la de la corea de Sydenham, pero sin asociación con FR.¹² Se han postulado mecanismos similares en la patogenia de ambos cuadros, con la presencia de anticuerpos antineuronales y aumento de la actividad de la proteína quinasa II dependiente de calcio/calmodulina (CaMKII).^{34,98} Dado que la relación con la infección por SGA y el desorden neuropsiquiátrico, con amplio periodo de latencia, está controvertida, se requiere más investigación al respecto.^{99,100}

Tabla 4: Criterios de Jones revisados para la clasificación de la fiebre reumática aguda (FRA).

Todos los pacientes que evidencien una infección pasada por SGA:			
Diagnóstico	Criterios		
FRA inicial	<ul style="list-style-type: none"> • 2 mayores • 1 mayor + 2 menores 		
FRA recurrente	<ul style="list-style-type: none"> • 2 mayores • 1 mayor y 2 menores - 3 menores 		
A. Criterios mayores			
Población de bajo riesgo*	Población con riesgo moderado o alto		
Carditis [‡]	Clínica y/o subclínica	Carditis [‡]	Clínica y/o subclínica
Artritis	Solo poliartritis	Artritis	<ul style="list-style-type: none"> • Monoartritis o poliartritis • Poliartralgias[§]
Corea		Corea	
Eritema <i>marginatum</i>		Eritema <i>marginatum</i>	
Nódulos subcutáneos		Nódulos subcutáneos	
B. Criterios menores			
Población de bajo riesgo*	Población con riesgo moderado o alto		
Poliartralgia [§]	Monoartralgia		
Fiebre ≥ 38.5 °C	Fiebre ≥ 38.5 °C		
VSG ≥ 60 mm/1ah y/o PCR ≥ 3 mg/dL [¶]	VSG ≥ 60 mm/1ah y/o PCR ≥ 3 mg/dL [¶]		
Intervalo PR prolongado, teniendo en cuenta los valores de referencia para cada edad (salvo que la carditis sea un criterio mayor)	Intervalo PR prolongado, teniendo en cuenta los valores de referencia para cada edad (salvo que la carditis sea un criterio mayor)		
<p>FRA = fiebre reumática aguda. PCR = proteína C reactiva. SGA = estreptococo del grupo A. VSG = velocidad de sedimentación glomerular.</p> <p>* Población de bajo riesgo es aquella con una incidencia de FRA ≤ 2 por 100,000 niños en edad escolar o con una prevalencia de enfermedad cardiaca reumática en toda la población ≤ 1 por 1,000 habitantes y año.</p> <p>‡ Carditis subclínica se refiere a la valvulitis ecocardiográfica estrictamente definida.</p> <p>§ La poliartralgia sólo puede ser considerada un criterio mayor en la población con riesgo moderado o alto y tras haber excluido otras causas. Como en versiones anteriores de estos criterios, el eritema <i>marginatum</i> y los nódulos subcutáneos no suelen estar presentes como los únicos criterios mayores. Las manifestaciones articulares solo pueden ser considerados como criterios mayores o menores, pero nunca como ambos en el mismo paciente.</p> <p>¶ El valor de la PCR debe ser mayor del límite de referencia del laboratorio local. Como el valor de la VSG varía durante el curso de la enfermedad, se debe valorar el valor pico de VSG.</p> <p>Modificado de: Gewitz et al.⁹⁵</p>			

S. PYOGENES: DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Métodos de detección directa

Test rápidos de detección de antígenos (TDRA).

Con diferentes metodologías (aglutinación, inmunoenzimáticos), se basan en la detección del carbohidrato A. Ampliamente utilizados a pie de cama para el diagnóstico de faringitis estreptocócica, presentan una sensibilidad variable (58-96%), dependiendo mucho de la calidad de la muestra. Suelen tener especificidad, si bien puede haber falsos positivos (infección reciente SGA, colonización SGA).¹⁰¹

Detección de ácidos nucleicos (NAAT). En muestras faríngeas presentan alta sensibilidad y especificidad (89-95% y 98-100%, respectivamente), tienen el inconveniente de que pueden detectar colonizaciones o infecciones pasadas.^{102,103}

Existen técnicas desarrolladas para diagnóstico rápido junto con detección de otros patógenos con uso en aumento. También existen pruebas de detección de ácidos nucleicos directamente de los frascos de hemocultivos positivos y de los líquidos articulares, que disminuyen el tiempo de respuesta del laboratorio.¹⁰⁴

Cultivo. Anaerobios facultativos, crecen bien en agar sangre (si bien hay medios selectivos que inhiben crecimiento de otros estreptococos), producen una hemólisis característica tipo Beta. Las cepas con cápsula de ácido hialurónico poseen una estructura mucosa particular. La identificación convencional comprende la identificación antigénica (*Lancefield*) como SGA, el test PYR y la sensibilidad a bacitracina, si bien los métodos automatizados y MALDI TOF están sustituyendo esta forma de identificación.³¹

Tipado. Se ha establecido un sistema de serotipado molecular basado en las variaciones de la secuencia de nucleótidos que codifican los aminoterminales de las proteínas M (*emm*), que se utiliza en laboratorios de referencia con fines epidemiológicos.¹⁰⁵

Serología. Utilizada principalmente para establecer una infección pasada por SGA en las enfermedades inmunes postestreptocócicas. Los anticuerpos más utilizados para el diagnóstico de enfermedades postestreptocócicas son la antiestreptolisina O y la anti-DNasa B.

Los niveles de anticuerpos contra la estreptolisina O (ASLO) comienzan a aumentar después de una semana de la infección faríngea y alcanzan niveles

máximos alrededor de las tres a seis semanas de la infección. El título de ASLO aumenta sólo en 75 a 80% de las infecciones. Los límites superiores de normalidad de ASLO son de 240 a 320 en el grupo de edad pediátrica de seis a 15 años.

Los anticuerpos anti-DNasa B comienzan a aparecer dos semanas después del inicio de la infección faríngea o cutánea y es posible que no alcancen los títulos máximos hasta las seis a ocho semanas. Al igual que los títulos de ASLO, los límites superiores de la normalidad para los pacientes pediátricos (6-15 años) son mucho más altos (640). Los títulos de anti-DNasa B tienden a permanecer elevados durante más tiempo que los títulos de ASLO y siendo fiables que los de ASLO para la confirmación de una infección cutánea estreptocócica previa.^{12,31}

TRATAMIENTO

Aunque la faringitis por SGA suele ser una enfermedad autolimitada, se recomienda el tratamiento antibiótico para la mejoría de los síntomas clínicos, evitar la producción FRA, disminuir los contagios en contactos cercanos y prevenir las complicaciones supurativas (abscesos periamigdalinos, linfadenitis cervical), así como las infecciones invasivas.^{12,67,69,106}

La prescripción de antibióticos para faringitis representa aproximadamente el 5% de todo el consumo de antibióticos.¹⁰⁷ Las guías clínicas están de acuerdo en que el antibiótico de primera línea es la penicilina de espectro estrecho, y si está disponible, la penicilina V es el fármaco de elección, aunque amoxicilina es igualmente eficaz y una opción adecuada para los niños.^{106,108,109} En cuanto a la duración, la OMS considera que, dado que la reducción de la probabilidad de desarrollar FR en entornos endémicos es la única indicación clara para el tratamiento con antibióticos, deben evaluarse la prevalencia local de FR y los factores de riesgo individuales para establecer la duración del tratamiento antibiótico: en las poblaciones de alto riesgo, durante 10 días; mientras que en las de bajo riesgo, el tratamiento con antibióticos por cinco días pueden ser suficiente.

Para las alergias a betalactámicos, se indican cefalosporinas de primera generación si no es tipo I, o macrólidos (vigilando las tasas y tipos de resistencia local).^{59,60,109,110}

En las infecciones de piel y partes blandas se suelen utilizar una cobertura que incluya SGA y *S. aureus*, por lo que una cefalosporina de primera generación (cefalexina, cefadroxilo) es suficiente.^{68,111}

En las infecciones invasivas y el SSTE son importantes el reconocimiento precoz y las terapias de soporte,^{71,112} el control del foco con drenaje quirúrgico si precisa (empiemas, fascitis) el tratamiento antibiótico combinado con medidas antitoxinas e inmunomoduladores. Suelen requerir ingreso en UCIP, siendo ideal un manejo multidisciplinar (intensivistas, infectólogos, microbiólogos, farmacéuticos y cirujanos).^{13,19,29,69,71,113}

Además del betalactámico, las guías indican utilizar de forma sinérgica clindamicina o linezolid, antibióticos bacteriostáticos que inhiben la síntesis proteica (limitando así la producción de toxinas y superantígenos con la consiguiente respuesta inflamatoria), además incluyen la capacidad de superar el «Efecto Eagle», fase estacionaria de los estreptococos donde disminuyen la expresión de PBP durante la cual la penicilina es menos efectiva.^{4,13,19,29,35,69,72,74,114-116}

Para reducir la reacción inflamatoria y la tormenta de citoquinas, también se utilizan **inmunoglobulinas intravenosas (IGIV)** si bien no hay ensayos clínicos, en estudios observacionales se ha visto que mejoran la supervivencia en los pacientes con SSTE e EIGAS.^{13,19,69,72,74,79,116,117}

PREVENCIÓN

La alta carga de enfermedad y sus secuelas, sobre todo en países en desarrollo, han dado lugar a diferentes estrategias de prevención⁷³ como controlar los factores de riesgo (por ejemplo, vacunación para varicela e influenza),^{18,25} diagnóstico y tratamiento más rápidos, entre otros.⁶⁷ Pero en estudios recientes se ha observado que una estrategia basada en la inmunoprevención de infecciones faríngeas y cutáneas sería costo-efectiva.^{65,118}

VACUNAS

Los primeros ensayos en humanos de vacunación contra SGA datan de los años 60', basados en extractos puros de proteína M. De 21 niños vacunados, tres desarrollaron fiebre reumática.¹¹⁹ Debido a esto, la FDA prohibió el uso de SGA y sus productos para el desarrollo de vacunas.

Entre las dificultades para el desarrollo de la vacuna frente a SGA, aparte de la reacción inmune señalada, están la amplia variedad de serotipos, su distribución, la variación antigénica y la seguridad.^{37,120}

No es hasta el año 2004 en que un taller panel organizado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos, avaló que los antígenos SGA purificados pudiesen usarse como candidatos a la vacuna, pero el problema persiste.^{121,122}

La elevada carga de morbilidad atribuible a la SGA, distribuida a nivel mundial, hace que la vacunación sea un objetivo imperativo de salud pública mundial y así lo ha sostenido la OMS que, junto al Instituto Internacional de Vacunas (IVI) convocaron una consulta mundial en 2016 en Seúl, Corea del Sur, y se determinó establecer un grupo de trabajo sobre la vacuna SGA para coordinar la preparación de una propuesta global de vacunas con una hoja de investigación y desarrollo.^{123,124} Además, una vacuna que prevenga las infecciones faríngeas por SGA en los niños puede reducir la prescripción de antibióticos entre 32 y 87%.¹⁰⁷

Para poder contar con una vacuna eficaz en humanos, es necesaria la investigación en los factores de virulencia de SGA y las proteínas candidatas a vacuna, comprender la respuesta inmune del huésped a la infección por SGA¹²⁵ y los mecanismos de la bacteria para eludir al sistema inmune, así como comprender la dinámica y evolución de las enfermedades producidas por SGA. Por otra parte, es necesario contar con modelos animales adecuados, lo que es difícil dado que SGA es un patógeno exclusivo humano, por lo que son necesarios modelos humanos de la enfermedad para los ensayos.^{126,127}

En 2019, se establecieron dos iniciativas clave: el Consorcio Mundial de Vacunas contra el Estreptococo A (SAVAC) <https://savac.ivi.int> y la Iniciativa Australiana para la Vacuna contra el Estreptococo A (ASAVI) <https://www.asavi.org.au/>. Su objetivo principal es garantizar el desarrollo de vacunas seguras, eficaces y asequibles contra el SGA.²

En la hoja de ruta del desarrollo de la vacuna frente a SGA,¹²³ se ha determinado que la vacuna debe prevenir todas las enfermedades producidas por SGA tanto superficiales (80% de eficacia requerida), enfermedades invasivas (70%), así como sus secuelas inmunes (50%); debe ser adecuada para inmunizar niños en no más de tres dosis, cubrir un 90% de los serotipos circulantes, presentar adecuada inmunogenicidad y fundamentalmente, certificar una adecuada seguridad preclínica, así como posterior a su entrada en mercado.¹²⁸

Los antígenos vacunales contra el SGA pueden dividirse en dos tipos:^{37,120,129} basados en la proteína

Tabla 5: Vacunas en desarrollo frente a SGA.

Basadas en proteína M				
Vacuna	Desarrollador	Fase desarrollo	Antígeno	Cobertura
StreptAnova (30 valente)	Dale et al. Universidad de Tennessee/Vaxent	Fase 1 completada, 2020	Región terminal N hipervariable de la proteína M para 30 serotipos de <i>S. pyogenes</i>	48% (podría ser hasta el 80% por reacciones cruzadas)
J8/S2 Combivax	Good et al. Griffith University (Australia) y University of Alberta (Canada)	Fase 1 en desarrollo	Péptido J8 de región terminal C de proteína M combinada con epítipo K4S2 de SpyCEP	37% (podría ser del 98% por reacciones cruzadas)
P*17/S2 Combivax	Good et al. Griffith University (Australia) y University of Alberta (Canada)	Fase 1 en desarrollo	Péptido P17 de región terminal C de proteína M combinada con epítipo K4S2 de SpyCEP	37% (podría ser del 98% por reacciones cruzadas)
	Guilherme et al. Universidad de San Pablo	Preclínica	55-peptido de la región terminal C de proteína M5 (C2, C3) con epítopos células B y T	23% (71% serotipos <i>emm</i> idénticos)
Antígenos diferentes de proteína M				
Combo 4	GSK Vaccines Institute for Global Health (GVGH), GSK Vaccines (Italy)	Preclínica	Carbohidrato grupo A (CGA) conjugado con CRM197 proteína carrier, SLO, SpyCEP y SpyAD	> 99%
VAX-A1	Vaxcyte (USA), basada en el trabajo del grupo de Nizet, University of California, San Diego	Preclínica	Versión modificada de CGA (poliramnosa) conjugado con el factor de virulencia SpyAD de combinado con proteínas recombinantes SLO y SPCA	> 99%
Combo-5	Walker et al. University of Queensland (Australia),	Preclínica	5 proteínas recombinantes: TF, SLO, SpyCEP, SCPA, y ADI	> 99%
TeeVax	Thomas Proft and Jacelyn Loh's group University of Auckland (New Zealand)	Preclínica	Vacuna polivalente dirigida a los antígenos T, principal componente proteico del pilli de <i>S. pyogenes</i>	> 99%

Todas tienen como adyuvante hidróxido de aluminio salvo Combo-5 que tiene *Squalene-in-water emulsion containing cholesterol* (SMQ), que es una emulsión acuosa que contiene un *toll-like* receptor 4 agonista y QS21.
Modificado de: Walkinshaw DR et al.¹²⁹

M y vacunas no basadas en la proteína M (exotoxinas como (SpyAD) (SpyCEP), la estreptolisina O, la peptidasa C5a y los antígenos basados en carbohidratos.

De las vacunas que utilizan como antígeno región terminal N hipervariable de la proteína M, la vacuna *StreptAnova* ha completado la fase 1. El problema es la baja cobertura (48% de cepas circulantes en

Estados Unidos y Europa), aunque estudios en África indican que podría aumentarse hasta el 80% por reacción cruzada.¹³⁰ Para poder tener inmunogenicidad para más serotipos, se han desarrollado vacunas contra la región conservada de la proteína M, C-terminal, que combinan antígenos de SpyCEP, en desarrollo.

Se han investigado otros antígenos de *S. pyogenes* con bajo potencial de reacción cruzada en tejidos humanos, que podrían ampliar su cobertura a un teórico 99%, de las cuales actualmente hay cuatro en desarrollo, todas en fase 1 (Tabla 5).^{36,129}

CONCLUSIONES

A pesar de la terapia antimicrobiana, SGA es una causa importante de morbimortalidad en el mundo, sobre todo en países con menos recursos y en ciertas poblaciones.³ El camino a la prevención de la enfermedad por SGA está abierto, es complejo y requerirá el esfuerzo conjunto de la industria e instituciones sanitarias de salud para poder acelerar el desarrollo y asegurar que sea efectiva en los países de bajos recursos donde la morbimortalidad es mayor.⁶⁷ Mientras tanto, es necesario contar con sistemas de registro adecuados para poder evaluar la carga de la enfermedad por SGA,^{10,24} investigación en la patogenia de la enfermedad y sus secuelas, vigilancia de la resistencia antibiótica emergente,⁵⁶⁻⁵⁹ estudios y protocolos comunes para el tratamiento de las formas invasivas severas⁷⁴ y evaluar las terapias antiinflamatorias coadyuvantes, siendo muy importante el diagnóstico precoz de estas formas severas para poder establecer un tratamiento precoz y un manejo multidisciplinar.⁷¹

REFERENCIAS

- Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5: 685-94.
- Ajay Castro S, Dorfmueller HC. Update on the development of Group A Streptococcus vaccines | npj Vaccines. *Npj Vaccines*. 2023; 8: 135.
- Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. *N Engl J Med*. 2017; 377: 713-22.
- Filleron A, Jeziorski E, Michon AL, Rodière M, Marchandin H. Current insights in invasive group A streptococcal infections in pediatrics. *Eur J Pediatr*. 2012; 171: 1589-1598.
- Sánchez-Encinales V, Ludwig G, Tamayo E, García-Arenzana JM, Muñoz-Almagro C, Montes M. Molecular characterization of *Streptococcus pyogenes* causing invasive disease in pediatric population in Spain a 12-year study: *Pediatr Infect Dis J*. 2019; 38: 1168-1172.
- Suárez-Arrabal MC, Sánchez Cámara LA, Navarro Gómez ML, Santos-Sebastián M del M, Hernández-Sampelayo T, Cercenado Mansilla E et al. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes*: cambios en la incidencia y factores pronósticos. *An Pediatr*. 2019; 91: 286-295.
- Vomero A, García G, Pandolfo S, Zunino C, Ambrosioni M, Algorta G et al. [Invasive *Streptococcus pyogenes* diseases 2005-2013: Pediatric Hospital Pereira Rossell Uruguay]. *Rev Chil Infectologia Organo Of Soc Chil Infectologia*. 2014; 31: 729-734.
- Minodier Ph, Laporte R, Miramont S. Épidémiologie des infections à streptocoque du groupe A dans les pays en développement. *Arch Pédiatrie*. 2014; 21: S69-72.
- Villalón P, Sáez-Nieto JA, Rubio-López V, Medina-Pascual MJ, Garrido N, Carrasco G et al. Invasive *Streptococcus pyogenes* disease in Spain: a microbiological and epidemiological study covering the period 2007-2019. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2021; 40: 2295-2303.
- Cobo-Vázquez E, Aguilera-Alonso D, Carbayo T, Figueroa-Ospina L, Sanz-Santaefemia FJ, Baquero-Artigao F et al. Epidemiology and clinical features of *Streptococcus Pyogenes* bloodstream infections in children in Spain. In Review; 2023. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-2530555/v1>
- González-Abad MJ, Alonso Sanz M. [Invasive *Streptococcus pyogenes* infections (2011-2018): EMM-type and clinical presentation]. *An Pediatr*. 2020; 92: 351-358.
- Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of Group A *Streptococcus*. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27: 264-301.
- Mariani F, Gentili C, Pulcinelli V, Martino L, Valentini P, Buonsenso D. State of the art of invasive Group A *Streptococcus* infection in children: A scoping review of the literature with a focus on predictors of invasive infection. *Child Basel Switz*. 2023; 10: 1472.
- Kanwal S, Vaitla P. *Streptococcus pyogenes*. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554528/>
- Increased incidence of scarlet fever and invasive Group A *Streptococcus* infection - multi-country [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429>
- Guy R, Henderson KL, Coelho H, Hughes H, Mason EL, Gerver SM et al. Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2023; 28: 2200942.
- Increase in Invasive Group A streptococcal infections among children in Europe, including fatalities. 2022. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/increase-invasive-group-streptococcal-infections-among-children-europe-including>
- Sinnathamby MA, Warburton F, Guy R, Andrews N, Lamagni T, Watson C et al. Epidemiological Impact of the Pediatric Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV) Program on Group A *Streptococcus* (GAS) Infection in England. *Open Forum Infect Dis*. 2023; 10: ofad270.
- Orieux A, Prevel R, Dumery M, Lascarrou JB, Zucman N, Reizine F et al. Invasive group A streptococcal infections requiring admission to ICU: a nationwide, multicenter, retrospective study (ISTRE study). *Crit Care Lond Engl*. 2024; 28: 4.
- Lacey JA, Bennett J, James TB, Hines BS, Chen T, Lee D et al. A worldwide population of *Streptococcus pyogenes* strains circulating among school-aged children in Auckland, New Zealand: a genomic epidemiology analysis. *Lancet Reg Health - West Pac*. 2024; 42.

- Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065\(23\)00282-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065(23)00282-1/fulltext)
21. Golden A, Griffith A, Demczuk W, Tyrrell G, Kus J, McGeer A et al. Invasive group A streptococcal disease surveillance in Canada, 2020. *Can Commun Dis Rep.* 48: 407-414.
 22. Cobo-Vázquez E, Aguilera-Alonso D, Carrasco-Colom J, Calvo C, Saavedra-Lozano J, PedGAS-net Working Group. Increasing incidence and severity of invasive Group A streptococcal disease in Spanish children in 2019-2022. *Lancet Reg Health Eur.* 2023; 27: 100597.
 23. Cohen PR, Rybak A, Werner A, Béchet S, Desandes R, Hassid F et al. Trends in pediatric ambulatory community acquired infections before and during COVID-19 pandemic: A prospective multicentric surveillance study in France. *Lancet Reg Health - Eur.* 2022; 22: 100497.
 24. Ramos Amador JT, Berzosa Sánchez A, Illán Ramos M. Group A *Streptococcus* invasive infection in children: Epidemiologic changes and implications. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* 2023; 36 Suppl 1: 33-36.
 25. Herrera AL, Potts R, Huber VC, Chaussee MS. Influenza enhances host susceptibility to non-pulmonary invasive *Streptococcus pyogenes* infections. *Virulence.* 2023; 14: 2265063.
 26. de Ceano-Vivas M, Molina Gutiérrez MÁ, Mellado-Sola I, García Sánchez P, Grandioso D, Calvo C et al. *Streptococcus pyogenes* infections in Spanish children before and after the COVID pandemic. Coming back to the previous incidence. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2024; 42 (2): 88-92.
 27. Lynskey NN, Jauneikaite E, Li HK, Zhi X, Turner CE, Mosavie M et al. Emergence of dominant toxigenic M1T1 *Streptococcus pyogenes* clone during increased scarlet fever activity in England: a population-based molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19: 1209-1218.
 28. Rodríguez-Ruiz JP, Lin Q, Lammens C, Smeesters PR, van Kleef-van Koeveringe S, Matheeußen V et al. Increase in bloodstream infections caused by *emm1* group A *Streptococcus* correlates with emergence of toxigenic M1UK, Belgium, May 2022 to August 2023. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2023; 28: 2300422.
 29. Angurana SK, Awasthi P, K.C. S, Nallasamy K, Bansal A, Jayashree M. Clinical profile, intensive care needs, and short-term outcome of Toxic Shock Syndrome among children: A 10-year single-centre experience from north India. *Indian J Pediatr.* 2023; 90: 334-340.
 30. Zangarini L, Martiny D, Miendje Deyi VY, Hites M, Maillart E, Hainaut M et al. Incidence and clinical and microbiological features of invasive and probable invasive streptococcal group A infections in children and adults in the Brussels-Capital Region, 2005-2020. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2023; 42: 555-567.
 31. Spellerberg B, Brandt C. Laboratory diagnosis of *Streptococcus pyogenes* (group A streptococci). En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editores. *Streptococcus pyogenes: Basic biology to clinical manifestations.* 2nd ed. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587110/>
 32. Frost HR, Guglielmini J, Duchene S, Lacey JA, Sanderson-Smith M, Steer AC et al. Promiscuous evolution of Group A streptococcal M and M-like proteins. *Microbiology.* 2023; 169: 001280.
 33. McMillan DJ, Drèze PA, Vu T, Bessen DE, Guglielmini J, Steer AC et al. Updated model of group A *Streptococcus* M proteins based on a comprehensive worldwide study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2013; 19: E222-229.
 34. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13: 470-511.
 35. Wilde S, Johnson AF, LaRock CN. Playing with Fire: Proinflammatory virulence mechanisms of Group A *Streptococcus*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.704099>
 36. Wang J, Ma C, Li M, Gao X, Wu H, Dong W et al. *Streptococcus pyogenes*: Pathogenesis and the current status of vaccines. *Vaccines.* 2023; 11: 1510.
 37. Brouwer S, Rivera-Hernandez T, Curren BF, Harbison-Price N, De Oliveira DMP, Jespersen MG et al. Pathogenesis, epidemiology and control of Group A *Streptococcus* infection | Nature Reviews Microbiology. *Nat Rev Microbiol.* 2023; 21: 431-447.
 38. Happonen L, Collin M. Immunomodulating enzymes from *Streptococcus pyogenes*-in pathogenesis, as biotechnological tools, and as biological drugs. *Microorganisms.* 2024; 12: 200.
 39. Tamayo E, Montes M, García-Medina G, García-Arenzana JM, Pérez-Trallero E. Spread of a highly mucoid *Streptococcus pyogenes emm3/ST15* clone. *BMC Infect Dis.* 2010; 10: 233.
 40. Hurst JR, Shannon BA, Craig HC, Rishi A, Tufts SW, McCormick JK. The *Streptococcus pyogenes* hyaluronic acid capsule promotes experimental nasal and skin infection by preventing neutrophil-mediated clearance. *PLoS Pathog.* 2022; 18: e1011013.
 41. Wessels MR. Capsular Polysaccharide of Group A *Streptococcus*. *Microbiol Spectr.* 2019; 7.
 42. Wierzbicki IH, Campeau A, Dehaini D, Holay M, Wei X, Greene T et al. Group A streptococcal s protein utilizes red blood cells as immune camouflage and is a critical determinant for immune evasion. *Cell Rep.* 2019; 29: 2979-2989.e15.
 43. Shannon BA, McCormick JK, Schlievert PM. Toxins and superantigens of group A streptococci. *Microbiol Spectr.* 2019; 7 (1). doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0054-2018. PMID: 30737912.
 44. Troese MJ, Burlet E, Cunningham MW, Alvarez K, Bentley R, Thomas N et al. Group A *Streptococcus* vaccine targeting the erythrogenic toxins SpeA and SpeB is safe and immunogenic in rabbits and does not induce antibodies associated with autoimmunity. *Vaccines.* 2023; 11: 1504.
 45. Brouwer S, Barnett TC, Ly D, Kasper KJ, De Oliveira DMP, Rivera-Hernandez T et al. Prophage exotoxins enhance colonization fitness in epidemic scarlet fever-causing *Streptococcus pyogenes*. *Nat Commun.* 2020; 11: 1-11.
 46. Nelson DC, Garbe J, Collin M. Cysteine proteinase SpeB from *Streptococcus pyogenes* - a potent modifier of immunologically important host and bacterial proteins. *Biol Chem.* 2011; 392: 1077-1088.
 47. Trastoy B, Du JJ, Cifuentes JO, Rudolph L, García-Alija M, Klontz EH et al. Mechanism of antibody-specific

- deglycosylation and immune evasion by streptococcal IgG-specific endoglycosidases. *Nat Commun.* 2023; 14: 1705.
48. Naegeli A, Bratanis E, Karlsson C, Shannon O, Kalluru R, Linder A et al. *Streptococcus pyogenes* evades adaptive immunity through specific IgG glycan hydrolysis. *J Exp Med.* 2019; 216: 1615-1629.
 49. Toledo AG, Bratanis E, Velásquez E, Chowdhury S, Olofsson B, Sorrentino JT et al. Pathogen-driven degradation of endogenous and therapeutic antibodies during streptococcal infections. *Nat Commun.* 2023; 14: 6693.
 50. Hurst JR, Brouwer S, Walker MJ, McCormick JK. Streptococcal superantigens and the return of scarlet fever. *PLoS Pathog.* 2021; 17: e1010097.
 51. Sriskandan S, Faulkner L, Hopkins P. *Streptococcus pyogenes*: Insight into the function of the streptococcal superantigens. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39: 12-19.
 52. Gatermann S, Das S, Dubreuil L, Giske CG, Kahlmeter G, Lina G et al. Expected phenotypes and expert rules are important complements to antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28: 764-767.
 53. Vannice KS, Ricaldi J, Nanduri S, Fang FC, Lynch JB, Bryson-Cahn C et al. *Streptococcus pyogenes* PBP2X Mutation Confers Reduced Susceptibility to β -lactam Antibiotics. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020; 71: 201-204.
 54. Hayes A, Lacey JA, Morris JM, Davies MR, Tong SYC. Restricted sequence variation in *Streptococcus pyogenes* penicillin binding proteins. *mSphere.* 2020; 5: e00090-20.
 55. Chochua S, Metcalf B, Li Z, Mathis S, Tran T, Rivers J et al. Invasive Group A streptococcal penicillin binding protein 2x variants associated with reduced susceptibility to β -Lactam antibiotics in the United States, 2015-2021. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022; 66: e0080222.
 56. Musser JM, Beres SB, Zhu L, Olsen RJ, Vuopio J, Hyyrylainen HL et al. Reduced *in vitro* susceptibility of *Streptococcus pyogenes* to β -lactam antibiotics associated with mutations in the PBP2X gene is geographically widespread. *J Clin Microbiol.* 2020; 58: e01993-19.
 57. Yu D, Guo D, Zheng Y, Yang Y. A review of penicillin binding protein and group A *Streptococcus* with reduced- β -lactam susceptibility. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1117160.
 58. Hanage WP, Shelburne SA III. *Streptococcus pyogenes* with reduced susceptibility to β -lactams: How big an alarm bell? *Clin Infect Dis.* 2020; 71: 205-206.
 59. Villalón P, Bárcena M, Medina-Pascual MJ, Garrido N, Pino-Rosa S, Carrasco G et al. National surveillance of tetracycline, erythromycin, and clindamycin resistance in invasive *Streptococcus pyogenes*: A retrospective study of the situation in Spain, 2007-2020. *Antibiot Basel Switz.* 2023; 12: 99.
 60. Berbel D, González-Díaz A, López de Egea G, Càmarà J, Ardanuy C. An overview of macrolide resistance in streptococci: Prevalence, mobile elements and dynamics. *Microorganisms.* 2022; 10: 2316.
 61. Rafei R, Al Iaali R, Osman M, Dabboussi F, Hamze M. A global snapshot on the prevalent macrolide-resistant *emm* types of Group A *Streptococcus* worldwide, their phenotypes and their resistance marker genotypes during the last two decades: A systematic review. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* 2022; 99: 105258.
 62. Montes M, Tamayo E, Orden B, Larruskain J, Perez-Trallero E. Prevalence and clonal characterization of *Streptococcus pyogenes* clinical isolates with reduced fluoroquinolone susceptibility in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 93-97.
 63. Parajulee P, Lee JS, Abbas K, Cannon J, Excler JL, Kim JH et al. State transitions across the Strep A disease spectrum: scoping review and evidence gaps. *BMC Infect Dis.* 2024; 24: 108.
 64. Steer AC, Danchin MH, Carapetis JR. Group A streptococcal infections in children. *J Paediatr Child Health.* 2007; 43: 203-213.
 65. Cannon JW, Jack S, Wu Y, Zhang J, Baker MG, Geelhoed E et al. An economic case for a vaccine to prevent group A *Streptococcus* skin infections. *Vaccine.* 2018; 36: 6968-6978.
 66. Espadas Maciá D, Flor Macián EM, Borrás R, Poujois Gisbert S, Muñoz Bonet JI. *Streptococcus pyogenes* infection in paediatrics: from pharyngotonsillitis to invasive infections. *An Pediatr.* 2018; 88: 75-81.
 67. Cannon JW, Wyber R. Modalities of group A streptococcal prevention and treatment and their economic justification. *NPJ Vaccines.* 2023; 8: 59.
 68. Stevens DL, Bryant AE. *Streptococcus pyogenes* impetigo, erysipelas, and cellulitis. 2022. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic biology to clinical manifestations.* 2nd ed. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022. Chapter 23.
 69. Johnson AF, LaRock CN. Antibiotic treatment, mechanisms for failure, and adjunctive therapies for infections by Group A *Streptococcus*. *Front Microbiol.* 2021; 12: 760255.
 70. Stevens DL, Bryant AE. Severe group A streptococcal infections. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editores. *Streptococcus pyogenes: Basic biology to clinical manifestations.* Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333425/>
 71. Babiker A, Kadri SS. ICU management of invasive β -hemolytic streptococcal infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2022; 36: 861-887.
 72. Laho D, Blumental S, Botteaux A, Smeesters PR. Invasive group A streptococcal infections: Benefit of clindamycin, intravenous immunoglobulins and secondary prophylaxis. *Front Pediatr.* 2021; 9: 697938.
 73. Avire NJ, Whiley H, Ross K. A review of *Streptococcus pyogenes*: Public Health risk factors, prevention and control. *Pathogens.* 2021; 10: 248.
 74. Rodríguez-Nuñez A, Dosil-Gallardo S, Jordan I, *ad hoc* Streptococcal Toxic Shock Syndrome collaborative group of Spanish Society of Pediatric Intensive Care. Clinical characteristics of children with group A streptococcal toxic shock syndrome admitted to pediatric intensive care units. *Eur J Pediatr.* 2011; 170: 639-644.
 75. Martínez Campos L. Escarlatina. «La segunda enfermedad». En: Algunos aspectos de infectología pediátrica en el pasado. Cuadernos de Historia de la Pediatría Española núm. 12. Madrid: AEP 2016, 31-39. 2016. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-historia/documentos/cuadernos-historia-pediatria-espanola-n-12-algunos-aspectos-infectologia-pediatria>
 76. Herdman MT, Cordery R, Karo B, Purba AK, Begum L, Lamagni T et al. Clinical management and impact of scarlet

- fever in the modern era: findings from a cross-sectional study of cases in London, 2018-2019. *BMJ Open*. 2021; 11: e057772.
77. Breiman RF, Davis JP, Facklam RR, Gray BM, Hoge CW, Kaplan EL et al. Defining the group A Streptococcal Toxic Shock Syndrome: Rationale and consensus definition. *JAMA*. 1993; 269: 390-391.
 78. Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS) (*Streptococcus pyogenes*) 2010 Case Definition | CDC. 2021. Disponible en: <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/streptococcal-toxic-shock-syndrome-2010/>
 79. Bartoszko JJ, Elias Z, Rudziak P, Lo CKL, Thabane L, Mertz D et al. Prognostic factors for Streptococcal Toxic Shock Syndrome: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022; 12: e063023.
 80. Garancini N, Ricci G, Ghezzi M, Tommasi P, Zunica F, Mandelli A et al. Invasive group A streptococcal infections: are we facing a new outbreak? A case series with the experience of a single tertiary center. *Ital J Pediatr*. 2023; 49: 88.
 81. Guilherme L, Steer AC, Cunningham M. Chapter 2 - Pathogenesis of acute rheumatic fever. En: Dougherty S, Carapetis J, Zühlke L, Wilson N, editores. *Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease*. San Diego (CA): Elsevier; 2021. p. 19-30. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323639828000027>
 82. Cunningham MW. *Streptococcus* and rheumatic fever. *Curr Opin Rheumatol*. 2012; 24: 408-416.
 83. Guilherme L, de Barros SF, Kohler KF, Santos SR, Ferreira FM, Silva WR et al. Rheumatic heart disease: Pathogenesis and vaccine. *Curr Protein Pept Sci*. 2018; 19: 900-908.
 84. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA*. 1992; 268: 2069-2073.
 85. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131: 1806-1818.
 86. Dooley LM, Ahmad TB, Pandey M, Good MF, Kotiw M. Rheumatic heart disease: A review of the current status of global research activity. *Autoimmun Rev*. 2021; 20: 102740.
 87. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol*. 2011; 3: 67-84.
 88. Maness DL, Martin M, Mitchell G. Poststreptococcal illness: Recognition and management. *Am Fam Physician*. 2018; 97: 517-522.
 89. Chun C, Kingsbury DJ. Poststreptococcal reactive arthritis: Diagnostic challenges. *Perm J*. 2019; 23: 18.304.
 90. Shulman ST, Ayoub EM. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002; 14: 562-565.
 91. Ahmed S, Padhan P, Misra R, Danda D. Update on post-streptococcal reactive arthritis: Narrative review of a forgotten disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2021; 23: 19.
 92. Bawazir Y, Towheed T, Anastassiades T. Post-streptococcal reactive arthritis. *Curr Rheumatol Rev*. 2020; 16: 2-8.
 93. Uziel Y, Perl L, Barash J, Hashkes PJ. Post-streptococcal reactive arthritis in children: a distinct entity from acute rheumatic fever. *Pediatr Rheumatol*. 2011; 9: 32.
 94. Barash J. Rheumatic fever and post-group a streptococcal arthritis in children. *Curr Infect Dis Rep*. 2013; 15: 263-268.
 95. Casuscelli C, Longhitano E, Maressa V, Di Carlo S, Peritore L, Di Lorenzo S et al. Autoimmunity and infection in glomerular disease. *Microorganisms*. 2023; 11: 2227.
 96. Rodriguez-Iturbe B, Haas M. Post-*Streptococcus pyogenes* glomerulonephritis. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editores. *Streptococcus pyogenes: Basic biology to clinical manifestations*. 2nd ed. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587117/>
 97. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998; 155: 264-271.
 98. Chain JL, Alvarez K, Mascaro-Blanco A, Reim S, Bentley R, Hommer R et al. Autoantibody biomarkers for basal ganglia encephalitis in Sydenham chorea and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 564.
 99. La Bella S, Attanasi M, Di Ludovico A, Scorrano G, Mainieri F, Ciarelli F et al. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS) syndrome: A 10-year retrospective cohort study in an Italian Centre of Pediatric Rheumatology. *Microorganisms*. 2023; 12: 8.
 100. Prato A, Gulisano M, Scerbo M, Barone R, Vicario CM, Rizzo R. Diagnostic approach to Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): A narrative review of literature data. *Front Pediatr*. 2021; 9: 746639.
 101. Amrud K, Slinger R, Sant N, Ramotar K, Desjardins M. A comparison of the Quidel Solana GAS assay, the Luminex Aries Group A Strep assay and the Focus Diagnostics Simplexa Group A Strep Direct assay for detection of Group A *Streptococcus* in throat swab specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019; 95: 114866.
 102. Tanz RR, Zheng XT, Carter DM, Steele MC, Shulman ST. Caution needed: Molecular diagnosis of pediatric group A streptococcal pharyngitis. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2018; 7: e145-147.
 103. Thompson TZ, McMullen AR. Group A *Streptococcus* testing in pediatrics: the move to point-of-care molecular testing. *J Clin Microbiol*. 2020; 58: e01494-19.
 104. Iseri Nepesov M, Kilic O, Sali E, Yesil E, Akar A, Kaman A et al. Pathogens in Pediatric Septic Arthritis: A Multi-Center Study in Turkiye (PEDSART Study). *Child Basel Switz*. 2024; 11: 134.
 105. Streptococcus Laboratory: M Protein Gene (*emm*) Typing | CDC. 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/streplab/groupa-strep/emm-background.html>
 106. Society CP. Group A streptococcal (GAS) pharyngitis: A practical guide to diagnosis and treatment | Canadian Paediatric Society. Disponible en: <https://cps.ca/en/documents/position/group-a-streptococcal>

107. Miller KM, Barnett TC, Cadarette D, Bloom DE, Carapetis JR, Cannon JW. Antibiotic consumption for sore throat and the potential effect of a vaccine against group A *Streptococcus*: a systematic review and modelling study. *eBioMedicine*. 2023; 98. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(23\)00430-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(23)00430-9/fulltext)
108. Pellegrino R, Timitilli E, Verga MC, Guarino A, Iacono ID, Scotese I et al. Acute pharyngitis in children and adults: descriptive comparison of current recommendations from national and international guidelines and future perspectives. *Eur J Pediatr*. 2023; 182: 5259-5273.
109. Piñeiro Pérez R, Álvarez González F, Baquero-Artigao F, Cruz Cañete M, de la Flor i Bru J, Fernández Landaluce A et al. Actualización del documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. *An Pediatr*. 2020; 93: 206.e1-206.e8.
110. Baquero-Artigao F, Michavila A, Suárez-Rodríguez Á, Hernandez A, Martínez-Campos L, Calvo C. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátricas, Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria y Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria sobre antibioterapia en alergia a penicilina o amoxicilina. *An Pediatr*. 2017; 86: 99.e1-99.e9.
111. Conejo-Fernández AJ, Martínez-Chamorro MJ, Couceiro JA, Moraga-Llop FA, Baquero-Artigao F, Alvez F et al. Documento de consenso SEIP-AEPAP-SEPEAP sobre la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones cutáneas bacterianas de manejo ambulatorio. *An Pediatr*. 2016; 84: 121.e1-121.e10.
112. Wilkins AL, Steer AC, Smeesters PR, Curtis N. Toxic shock syndrome - the seven Rs of management and treatment. *J Infect*. 2017; 74 Suppl 1: S147-152.
113. Moore DL, Allen UD, Mailman T. Invasive group A streptococcal disease: Management and chemoprophylaxis. *Paediatr Child Health*. 2019; 24: 128-129.
114. Heil EL, Kaur H, Atalla A, Basappa S, Mathew M, Seung H et al. Comparison of adjuvant clindamycin vs linezolid for severe invasive group A *Streptococcus* skin and soft tissue infections. *Open Forum Infect Dis*. 2023; 10: ofad588.
115. Babiker A, Li X, Lai YL, Strich JR, Warner S, Sarzynski S et al. Effectiveness of adjunctive clindamycin in β -lactam antibiotic-treated patients with invasive β -haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21: 697-710.
116. Zhang H, Dong J, Huang J, Zhang K, Lu X, Zhao X et al. Evaluating antibiotic regimens for streptococcal toxic shock syndrome in children. *PLoS One*. 2023; 18: e0292311.
117. Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, Ang SJJ, Curtis N, Andrews R. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group A streptococcal infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014; 59: 358-365.
118. Walkinshaw DR, Wright MEE, Williams M, Scarapicchia TMF, Excler JL, Wiley RE et al. A Strep A vaccine global demand and return on investment forecast to inform industry research and development prioritization. *NPJ Vaccines*. 2023; 8: 113.
119. Massell BF, Honikman LH, Amezcua J. Rheumatic fever following streptococcal vaccination. Report of three cases. *JAMA*. 1969; 207: 1115-1119.
120. Dale JB, Walker MJ. Update on group A streptococcal vaccine development. *Curr Opin Infect Dis*. 2020; 33: 244-250.
121. Food and Drug Administration, HHS. Revocation of status of specific products; Group A streptococcus. Direct final rule. *Fed Regist*. 2005; 70: 72197-72199.
122. Bisno AL, Rubin FA, Cleary PP, Dale JB. Prospects for a group A streptococcal vaccine: Rationale, feasibility, and obstacles-report of a national institute of allergy and infectious diseases workshop. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 1150-1156.
123. Vekemans J, Gouvea-Reis F, Kim JH, Excler JL, Smeesters PR, O'Brien KL et al. The Path to group A *Streptococcus* vaccines: World Health Organization research and development technology roadmap and preferred product characteristics. *Clin Infect Dis*. 2019; 69: 877-883.
124. Osowicki J, Vekemans J, Kaslow DC, Friede MH, Kim JH, Steer AC. WHO/IVI global stakeholder consultation on group A *Streptococcus* vaccine development: Report from a meeting held on 12-13 December 2016. *Vaccine*. 2018; 36: 3397-3405.
125. Frost H, Excler JL, Sriskandan S, Fulurija A. Correlates of immunity to group A *Streptococcus*: a pathway to vaccine development | *npj Vaccines*. *Npj Vaccines*. 2023; 8: 1.
126. Osowicki J, Azzopardi KI, Fabri L, Frost HR, Rivera-Hernandez T, Neeland MR et al. A controlled human infection model of *Streptococcus pyogenes* pharyngitis (CHIVAS-M75): an observational, dose-finding study. *Lancet Microbe*. 2021; 2: e291-299.
127. Fulurija A, Cunningham MW, Korotkova N, Masterson MY, Bansal GP, Baker MG et al. Research opportunities for the primordial prevention of rheumatic fever and rheumatic heart disease-streptococcal vaccine development: a national heart, lung and blood institute workshop report. *BMJ Glob Health*. 2023; 8: e013534.
128. Asturias EJ, Excler JL, Ackland J, Cavaleri M, Fulurija A, Long R et al. Safety of *Streptococcus pyogenes* vaccines: Anticipating and overcoming challenges for clinical trials and post-marketing monitoring. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2023; 77: 917-924.
129. Walkinshaw DR, Wright MEE, Mullin AE, Excler JL, Kim JH, Steer AC. The *Streptococcus pyogenes* vaccine landscape | *npj Vaccines*. *Npj Vaccines*. 2023; 8: 16.
130. Dale JB, Aranha MP, Penfound TA, Salehi S, Smith JC. Structure-guided design of a broadly cross-reactive multivalent group A streptococcal vaccine. *Vaccine*. 2023; 41: 5841-5847.

Correspondencia:

Leticia Martínez Campos

E-mail: lmartinezcamos@gmail.com

Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado a COVID-19: experiencia de un hospital de referencia

Pediatric multisystemic inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19: experience of a referral hospital

José Daniel Martínez-González,* Víctor Antonio Monroy-Colín,† Rodolfo Delgadillo-Castañeda‡

* Residente de tercer año, Pediatría Médica.

† Infectólogo pediatra, Departamento de Pediatría.

‡ Nefrólogo pediatra, Departamento de Pediatría.

Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Aguascalientes, México.

RESUMEN

Introducción: la COVID-19 severa es rara en niños, sin embargo, puede desencadenar el síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) como una consecuencia postinfecciosa. El aumento del conocimiento sobre los factores de riesgo para el MIS-C podría mejorar nuestra comprensión de la patogenia de la condición y una mejor guía de intervenciones de salud pública dirigidas. **Objetivos:** describir las características de los pacientes con MIS-C y evaluar los factores de riesgo con el objetivo de identificar a los pacientes vulnerables y los factores de riesgo para ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP). **Material y métodos:** este estudio es un estudio transversal de una serie de casos diseñada para pacientes de un mes a 18 años en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, México; de marzo de 2020 a febrero de 2022. Se registraron los datos demográficos de los pacientes, síntomas, resultados de laboratorio, ecocardiográficos, tratamiento y resultado final. **Resultados:** se recabó información de 32 pacientes; la mediana de edad fue de seis años (rango intercuartílico [RIC] 1-11.5 años), 17 (53.1%) del sexo femenino. Se identificó que 18 (56.3%) niños estaban previamente sanos. Todos los pacientes tuvieron una prueba RT-PCR positiva, prueba serológica o exposición a COVID-19. Todos los pacientes presentaron al menos un valor de marcador inflamatorio elevado (PCR, procalcitonina, ferritina) y los valores de laboratorio más significativos fueron elevación de dímero D 5,283 (1,197-7,084), hipoalbuminemia 3 (3.05-4), creatinina elevada 1 (0.23-1.8) en los pacientes ingresados a la UTIP. La mediana de los niveles séricos de procalcitonina fue mayor en pacientes ingresados a la UTIP

ABSTRACT

Introduction: severe COVID-19 is rare in children; however, it can trigger multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) as a post-infectious consequence. Increased knowledge about risk factors for MIS-C could improve our understanding of the pathogenesis of the condition and better guide targeted public health interventions. **Objectives:** to describe the characteristics of patients with MIS-C and assess risk factors with the aim of identifying vulnerable patients and risk factors for admission to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU). **Material and methods:** this study is a cross-sectional case series study designed for patients aged one month to 18 years at Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Mexico; from March 2020 to February 2022. Patient demographics, symptoms, laboratory results, echocardiographic findings, treatment and final outcome were recorded. **Results:** information was collected from 32 patients; the median age was six years (interquartile range [IQR] 1-11.5 years), 17 (53.1%) of whom were female. Eighteen (56.3%) children were identified as previously healthy. All patients had a positive RT-PCR test, serologic test or exposure to COVID-19. All patients had at least one elevated inflammatory marker value (CRP, procalcitonin, ferritin) and the most significant laboratory values were elevated D-dimer 5,283 (1,197-7,084), hypoalbuminemia 3 (3.05-4), elevated creatinine 1 (0.23-1.8) in patients admitted to the UTIP. Median serum procalcitonin levels were higher in patients admitted to the UTIP (65 vs 31). Echocardiogram alterations were found in a total of 3 (9.4%) patients. PICU admission was reported in 15 (46.9%) children. Three (9.4%) deaths were reported. Patients

Citar como: Martínez-González JD, Monroy-Colín VA, Delgadillo-Castañeda R. Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado a COVID-19: experiencia de un hospital de referencia. Rev Latin Infect Pediatr. 2024; 37 (1): 26-33. <https://dx.doi.org/10.35366/115482>

Recibido: 08-01-2024. Aceptado: 26-01-2024.



(65 vs 31). Se encontraron alteraciones en el ecocardiograma en un total de tres (9.4%) pacientes. El ingreso en la UTIP fue reportado en 15 (46.9%) niños. Se reportaron tres (9.4%) muertes. Los pacientes recibieron como tratamiento sólo corticosteroides en 43.7% de los casos y sólo inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en 56.3%. **Conclusión:** encontramos una alta proporción de niños previamente sanos en pacientes con MIS-C. Casi la mitad de los niños recibieron atención de cuidados intensivos. El tratamiento principal utilizado fue la IGIV. La mediana de edad fue mayor en pacientes con ingreso a la UTIP.

Palabras clave: síndrome inflamatorio multisistémico en niños, COVID-19, SARS-CoV-2, niños, epidemiología, pediatría.

INTRODUCCIÓN

A finales de 2019 se identificó un nuevo coronavirus que alcanzó rápidamente proporciones pandémicas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha designado la enfermedad COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus 2019.¹ El virus que causa COVID-19 se designa como coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Los informes iniciales sugerían que los niños sólo presentaban síntomas leves en comparación con los adultos.² Sin embargo, en abril de 2020 se identificó la primera serie de casos de Inglaterra; después, muchos casos en Europa y Estados Unidos de América (EUA), se definieron como síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C) asociado a COVID-19, demostrando un cuadro clínico distinto con síntomas graves en los niños.³⁻⁶

El diagnóstico de este síndrome sigue siendo difícil ya que la presentación clínica se sobrepone con otras enfermedades, siendo la enfermedad de Kawasaki (EK), el síndrome de choque de la enfermedad de Kawasaki o el síndrome de choque tóxico las principales enfermedades con las cuales se sobrepone el MIS-C, llegando en ocasiones a requerir soporte inotrópico y posiblemente una estancia en la unidad de cuidados intensivos.⁷

Existen informes cada vez mayores de un MIS-C asociado con COVID-19 que es similar a la EK. Se describen algunas diferencias clave entre MIS-C y EK, en particular, que MIS-C tiende a ocurrir en niños mayores, afecta desproporcionadamente a niños de raza africana e hispana, y más comúnmente se presenta con síntomas gastrointestinales y compromiso cardiovascular (choque o función cardíaca disminuida). Además, los marcadores inflamatorios tienden a ser más elevados en MIS-C en comparación con EK. Los niños que presentan características clínicas de MIS-C deben someterse a pruebas para

*received as treatment only corticosteroids in 43.7% of cases and only intravenous immunoglobulin (IVIG) in 56.3%. **Conclusion:** we found a high proportion of previously healthy children in MIS-C patients. Almost half of the children received intensive care. The main treatment used was IVIG. Median age was higher in patients with admission to the PICU.*

Keywords: multi-system inflammatory syndrome in children, COVID-19, SARS-CoV-2, children, epidemiology, pediatrics.

el SARS-CoV-2 y deben someterse a una evaluación adicional para detectar inflamación multisistémica.⁸

Se tiene claro que los síntomas que predominan en estos pacientes son principalmente fiebre y síntomas gastrointestinales, su presentación más común es en niños previamente sanos.⁹ La evidencia sugiere que existe relación entre el momento de la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo del MIS-C. Los casos de MIS-C tienden a observarse de tres a seis semanas después del pico de transmisión del SARS-CoV-2 en una comunidad. Debido a este lapso, MIS-C se asocia con una fuerte respuesta tipo IgG a la proteína anti-spike, pero una respuesta IgM débil.¹⁰

Los pacientes que presenten una afectación multisistémica grave, en particular aquellos con choque, deben recibir una antibioticoterapia empírica de amplio espectro de inmediato en espera de los resultados del cultivo, suspendiendo los antibióticos una vez que se haya excluido la infección bacteriana si el estado clínico del niño se ha estabilizado.^{6,11} Se recomienda IGIV para todos los pacientes que cumplan los criterios de EK completa o incompleta. Además, se sugiere IGIV para la mayoría de los pacientes con MIS-C de moderada a grave, incluso en ausencia de características similares a EK.¹²

El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas y de laboratorio y los resultados de los pacientes con MIS-C en un hospital de tercer nivel.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este fue un estudio observacional y descriptivo realizado en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en la Ciudad de Aguascalientes, México. El estudio incluyó a todos los pacientes consecutivos menores de 18 años que cumplieron con los criterios de la OMS para MIS-C y que fueron hospitalizados de marzo de 2020 a febrero de 2022. Se realizó la revisión

del expediente médico al final de la hospitalización de cada paciente.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Local (número de proyecto 2021-R-06). Este estudio comprende la revisión de datos desidentificados, por lo que no fue necesario realizar consentimiento informado.

Las variables evaluadas en el análisis fueron datos demográficos, clínicos y de laboratorio, como la edad, el sexo y las variables clínicas, incluidos los días de hospitalización, la duración de los síntomas, el diagnóstico al ingreso y todos los componentes de los criterios clínicos de la OMS y el tratamiento. Además, se analizaron los niveles de marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina, ferritina y el dímero D.

Se registró el tratamiento recibido durante la hospitalización, así como el desenlace en la evolución del paciente.

RESULTADOS

Se identificaron un total de 32 casos. Los pacientes tenían una mediana de edad de seis años (*rango intercuartílico* [RIC] 1-11.5), el más joven tenía un mes y el mayor 17 años, de los cuales 17 (53.1%) eran mujeres. En la [Tabla 1](#) se muestran los datos demográficos, clínicos y de laboratorio en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) por estado de ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP). En la [Tabla 2](#) se muestran las características demográficas y clínicas según ingreso a UTIP de los pacientes con MIS-C. Poco más de la mitad de los niños eran previamente sanos, 18 (56.3%). Asimismo, en la [Tabla 2](#) se describen las enfermedades más comunes, siendo las patologías neurológicas las más comunes en 12.5% (4), seguidas de las enfermedades oncológicas (3, 9.4%), cardíacas (3, 9.4%) y respiratorias (3, 9.4%). De todos los pacientes, 31 (96.9%) presentaron fiebre > 38 °C y por más de tres días. *El ataque al estado general (21, 65.6%), tos (17, 53.1%), dificultad respiratoria (13, 40.6%) y dolor abdominal (18, 56.3%) fueron síntomas más comunes.*

Del total de casos mencionados, 15 (46.9%) fueron admitidos en la UTIP y 10 (31.3%) requirieron ventilación mecánica. No se reportaron casos de síndrome de activación de macrófagos (SAM) o coagulación intravascular diseminada (CID). Se reportaron tres (9.4%) defunciones, de los cuales

el 100% había ingresado a la UTIP. En la [Tabla 1](#) se describen las características demográficas y clínicas, así como los datos de laboratorio al ingreso de los pacientes con MIS-C de nuestra unidad considerando el ingreso a UTIP, desde marzo de 2020 hasta febrero de 2022. No se observaron diferencias basadas en el sexo. Todos los pacientes tenían antecedentes de RT-PCR positiva, prueba serológica o exposición a COVID-19. Dentro de las características clínicas de los pacientes con MIS-C destaca con mayor frecuencia la presencia de alteraciones gastrointestinales en 68.8% (22) de los pacientes, seguido de datos de inflamación mucocutánea en 40.6% (13) y presencia de hipotensión o choque en 37.5% (12). Dentro de los pacientes que ingresaron a UTIP con diagnóstico de MIS-C se describe una edad media menor a los pacientes que no ingresaron a UTIP (3 vs 5), siendo en un mayor porcentaje pacientes de sexo masculino 10 (66.6%) predominando la presencia de alguna patología previa en 60% (9); dentro de las características clínicas predomina la presencia de hipotensión o choque al ingreso en 66.7% (10) y las alteraciones gastrointestinales en poco más de la mitad de los pacientes ingresados a UTIP 8 (53.3%). Se encontró un mayor porcentaje de pacientes femeninos 12 (70.6%) y previamente sanos que cumplían criterios para MIS-C, pero no requirieron manejo en UTIP, así como el tiempo de hospitalización fue menor en estos pacientes con un promedio de nueve (5-13) días de hospitalización. La duración de los síntomas fue similar en ambos grupos de pacientes, 5 (2-7) vs 5 (3-7), así como las valoraciones médicas previas, 2 (1-2) vs 2 (1-3).

Las características demográficas y de laboratorio de los pacientes según su ingreso a UTIP se muestran en la [Tabla 3](#). Los pacientes con MIS-C que ingresaron a UTIP fueron más jóvenes que los pacientes que no ingresaron a UTIP (3 vs 5 años, respectivamente). Al comparar los dos grupos en términos de resultados de la prueba de SARS-CoV-2, los niños con MIS-C no presentaron positividad mayor al 70% tanto por medio de RT-PCR o serología (62.5 y 37.5%).

Los resultados de laboratorio mostraron que no había diferencia entre los recuentos de linfocitos y plaquetas en pacientes con MIS-C que ingresaban a la UTIP, comparado con los pacientes con MIS-C que no ingresaban a la UTIP (recuento de linfocitos 2,345 vs 2,934 células × μ L). Se encontraron marcadores inflamatorios elevados en mayor proporción, como

Tabla 1: Datos demográficos, clínicos y de laboratorio en pacientes con MIS-C por estado de ingreso a la UTIP.

Características	Total n (%)	UTIP, n (%)	
		Sí	No
Pacientes	32 (100.0)	15 (46.9)	17 (53.1)
Edad (años), mediana [RIC]	6 [1-11.5]	7 [1-12]	5 [1.5-8]
Sexo femenino	17 (53.1)	5 (33.3)	12 (70.6)
Sobrepeso y/u obesidad [OMS]	7 (21.9)	2 (13.3)	5 (29.4)
Previamente sano	18 (56.3)	6 (40)	12 (70.6)
Días de hospitalización, mediana [RIC]	14 [6-17]	17 [11-24]	9 [5-13]
Duración de síntomas, mediana [RIC]	5 [1.25-7]	5 [2-7]	5 [3-7]
Valoraciones médicas previas	2 [1-3]	2 [1-2]	2 [1-3]
RT-PCR positiva para COVID-19	20 (62.5)	10 (66.7)	10 (58.8)
Serología positiva para COVID-19	12 (37.5)	5 (33.3)	7 (41.2)
Prueba positiva o contacto	32 (100.0)	15 (100.0)	17 (100.0)
Criterios MIS-C OMS	32 (100.0)	15 (100.0)	17 (100.0)
Edad 0-19 años			
Fiebre > 3 días	31 (96.9)	14 (93.3)	17 (100.0)
Exantema o conjuntivitis bilateral no purulenta o datos de inflamación mucocutánea	13 (40.6)	7 (46.7)	10 (58.8)
Hipotensión o choque	12 (37.5)	10 (66.7)	2 (11.8)
Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o alteraciones coronarias	3 (9.4)	2 (13.3)	1 (5.9)
Elevación de dímero D > 550 ng/mL	12.5 (39.0)	14 (93.3)	14 (82.4)
Alteraciones gastrointestinales	22 (68.8)	8 (53.3)	14 (82.4)
Elevación de reactantes de fase aguda (VSG > 10, PCT > 2, PCR > 30)	32 (100.0)	14 (93.3)	15 (88.2)
Cultivos negativos	26 (81.3)	13 (86.7)	13 (76.5)
Criterios MIS-C CDC	32 (100.0)	15 (100.0)	17 (100.0)
Edad < 21 años			
Fiebre > 38 °C ≥ 24 horas	31 (96.9)	14 (93.3)	17 (100.0)
Elevación de PCR	32 (100.0)	15 (100.0)	17 (100.0)
Elevación de fibrinógeno	12 (37.5)	3 (20.0)	9 (52.9)
Elevación de PCT	16 (50.0)	8 (53.3)	8 (47.0)
Elevación de ferritina	23 (71.9)	12 (80.0)	11 (64.7)
Elevación de DHL	18 (56.3)	10 (66.6)	8 (47.1)
Linfopenia	22 (68.7)	11 (73.3)	11 (64.7)
Hipoalbuminemia	17 (53.1)	7 (46.6)	10 (58.8)

MIS-C = síndrome inflamatorio multisistémico en niños. UTIP = Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. RIC = rango intercuartil 25-75. OMS = Organización Mundial de la Salud. RT-PCR = reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa. VSG = velocidad de sedimentación globular. PCT = procalcitonina. PCR = proteína C reactiva. CDC = Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EUA. DHL = deshidrogenasa láctica.

PCR elevada con una mediana de 158 mg/L (18-258), procalcitonina elevada con una mediana de 65 (0.17-56.3) en los pacientes ingresados a la UTIP y ferritina elevada con una mediana de 1,234 (140-831) en los pacientes no ingresados a UTIP. Al comparar los reactantes de fase aguda en niños ingresados a la UTIP, la mediana de los niveles séricos de PCR y procalcitonina fueron más altos en los pacientes que no ingresaron a la UTIP.

La [Tabla 4](#) muestra el manejo de los 32 pacientes con MIS-C en niños de nuestro centro por estado de ingreso a la UTIP desde marzo de 2020 hasta febrero de 2022. En 43.7% de los casos, sólo se utilizaron corticosteroides, en 56.3% de los casos se utilizó sólo inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y la combinación de IGIV y corticosteroides se utilizó en 31.2%. Ochenta y seis punto siete por ciento de los pacientes que ingresaron a la UTIP requirieron

Tabla 2: Características demográficas y clínicas según ingreso a la UTIP de los pacientes con MIS-C.

Características	Total n (%)	UTIP, n (%)	
		Sí	No
Pacientes	32 (100.0)	15 (46.9)	17 (53.1)
Edad (años), mediana [RIC]	6 [1-11.5]	7 [1-12]	5 [1.5-8]
Sexo			
Masculino	15 (46.7)	10 (66.6)	5 (29.4)
Femenino	17 (53.3)	5 (33.3)	12 (70.6)
Sobrepeso u obesidad [OMS]	7 (21.9)	2 (13.3)	5 (29.4)
Patología previa			
Previamente sano	18 (56.3)	6 (40.0)	12 (70.6)
Oncológica	3 (9.4)	0 (0)	3 (17.6)
Cardíaca	3 (9.4)	2 (13.3)	1 (5.9)
Neurológica	4 (12.5)	3 (20.0)	1 (5.9)
Respiratoria	3 (9.4)	3 (20.0)	0 (0)
Presentación clínica			
Fiebre	31 (96.9)	14 (93.3)	17 (100.0)
Tos	17 (53.1)	11 (73.3)	6 (35.3)
Odinofagia	12 (37.5)	4 (26.7)	8 (47.1)
Disnea	8 (25)	8 (53.3)	0 (0)
Irritabilidad	15 (46.9)	7 (46.7)	8 (47.1)
Diarrea	10 (31.3)	4 (26.7)	6 (35.3)
Dolor torácico	1 (3.1)	1 (6.7)	0 (0)
Cefalea	7 (21.9)	3 (20.0)	4 (23.5)
Mialgia	7 (21.9)	5 (33.3)	2 (11.8)
Artralgia	5 (15.6)	3 (20.0)	2 (11.8)
Ataque al estado general	21 (65.6)	12 (80.0)	9 (52.9)
Rinorrea	11 (34.4)	6 (40.0)	5 (29.4)
Polipnea	10 (31.3)	9 (60.0)	1 (5.9)
Vómito	12 (37.5)	3 (20.0)	9 (52.9)
Dolor abdominal	18 (56.3)	6 (40.0)	12 (70.6)
Conjuntivitis	8 (25)	2 (13.3)	6 (35.3)
Deshidratación	11 (34.4)	5 (33.3)	6 (35.3)
Edema de extremidades	3 (9.4)	0 (0)	3 (17.6)
Descamación	6 (18.8)	0 (0)	6 (35.3)
Mucositis	11 (34.4)	1 (6.7)	10 (58.8)
Lengua en fresa	5 (15.6)	0 (0)	5 (29.4)
Dificultad respiratoria	13 (40.6)	12 (80.0)	1 (5.9)
Anosmia	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ictericia	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estado de choque	12 (37.5)	10 (66.7)	2 (11.8)

UTIP = Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. RIC = rango intercuartil 25-75. OMS = Organización Mundial de la Salud.

el manejo con vasopresores y sólo en tres (20%) de los pacientes ingresados a la UTIP fue necesaria la terapia de reemplazo renal.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio se centró en la descripción de las características de los pacientes con MIS-C en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y la identificación de factores asociados con el ingreso a la UTIP. La prevalencia más alta se observó en niños en edad escolar previamente sanos. Este hallazgo está en línea con informes previos en la literatura donde se describió que MIS-C afecta predominantemente a niños entre seis y 12 años de edad.¹³ El rango de edad de presentación ha sido reportado de tres meses a 20 años.¹⁴ Los primeros reportes acerca del MIS-C refiere una mayor incidencia de dicho síndrome en el paciente de sexo masculino; sin embargo, estudios más recientes refieren que no existe una diferencia significativa entre la presentación en el sexo masculino y femenino,¹⁵ lo que coincide con nuestros resultados, ya que en nuestro estudio reportamos una mayoría no significativa del sexo femenino. Las manifestaciones más frecuentes en nuestro estudio fueron fiebre, síntomas gastrointestinales y respiratorios. Estos resultados son similares a lo reportado en diferentes estudios durante el curso de la pandemia.¹⁶ En un metaanálisis que incluyó 98 estudios con una gran población de 2,275 pacientes, los síntomas más comunes fueron fiebre (100%), síntomas gastrointestinales (82%) y dolor abdominal (68%).¹⁷ Una revisión sistemática publicada en abril de 2022 con pacientes de Latinoamérica y el Caribe reportó, en cuanto a los signos y síntomas de presentación, fiebre como el más frecuente, seguido de manifestaciones gastrointestinales, exantema e inyección conjuntival. También se reportaron manifestaciones neurológicas, respiratorias y cardiológicas.¹⁸

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, se informó elevación del dímero D en 87.5% de los pacientes y, en todos los pacientes, al menos un marcador de inflamación se consideró dentro de los criterios de inclusión y definición de caso, lo cual se encuentra relacionado con la tormenta de citoquinas inflamatorias.^{10,13} Se describieron en estudios los principales biomarcadores de inflamación relacionados con el MIS-C como ferritina, fibrinógeno y enzimas cardíacas.^{13,19} La elevación de procalcitonina y pro-BNP se ha asociado con el ingreso a la UTIP.^{20,21} Los primeros casos de MIS-C se describieron tres a

cuatro semanas después de la infección aguda por SARS-CoV-2.^{3,5} Como parte del protocolo de ingreso, se utilizaron pruebas de estudio como RT-PCR para SARS-CoV-2 y serología. En un análisis separado de EUA con 577 pacientes con MIS-C, 52% tuvo un resultado positivo de RT-PCR para SARS-CoV-2, 45% fueron positivos únicamente para serología

contra el SARS-CoV-2, 31% fueron positivos para ambos y no se realizó una prueba de anticuerpos en 19% de los casos.²² En nuestro estudio, 62.5% tenía prueba RT-PCR positivas para SARS-CoV-2 al ingreso.

Rhedin y colaboradores informaron un mayor riesgo de MIS-C en niños con sexo masculino, de

Tabla 3: Características demográficas y de laboratorio de los pacientes ingresados a la UTIP o no.

Características	Total mediana [RIC]	UTIP, mediana [RIC]	
		Sí	No
Pacientes, n (%)	32 (100.0)	15 (46.9)	17 (53.1)
Edad (años)	6 [1-11.5]	7 [1-12]	5 [1.5-8]
Sexo			
Masculino	15 (46.7)	10 (66.6)	5 (29.4)
Femenino	17 (53.3)	5 (33.3)	12 (70.6)
Resultados de laboratorio			
Prueba SARS-CoV-2, n (%)			
RT-PCR	20 (62.5)	10 (66.7)	10 (58.8)
Serología positiva IgG	12 (37.5)	5 (33.3)	7 (41.2)
Hematología			
Leucocitos totales (cel × 10 ³ /μL)	12,129 [7,070-16,187]	12,389 [8,100-15,070]	11,900 [6,745-18,210]
Neutrófilos (cel × 10 ³ /μL)	8,634 [4,550-11,335]	9,507 [7,270-11,800]	7,864 [4,085-10,380]
Linfocitos (cel × 10 ³ /μL)	2,657 [785-3,946]	2,345 [780-3,790]	2,934 [705-4,175]
Plaquetas (cel × 10 ³ /μL)	183 [20-302]	186,683 [91,000-283,000]	180,322 [480-358,500]
Hemoglobina (g/dL)	10 [9.4-12]	11 [9.4-12.1]	10 [10.2-11]
Marcadores de inflamación			
PCR (mg/L)	147 [49-254]	158 [18-258]	132 [55-212]
Procalcitonina (ng/mL)	47 [0.33-22.9]	65 [0.17-56.3]	31 [0.79-9.4]
Ferritina (ng/mL)	922 [168-1,034]	630 [169-1,140]	1,234 [140-831]
Bioquímica			
DHL (U/L)	571 [260-549]	818 [277-764]	353 [244-453]
AST (U/L)	126 [30-146]	193 [37-268]	67 [25-114]
ALT (U/L)	80 [15-98]	99 [14-88]	62 [18-130]
Albúmina (g/dL)	3 [3.05-4]	3 [2.4-3.925]	4 [3.15-4.15]
Sodio (mmol/L)	138 [133-142]	140 [133-145]	137 [133-141]
Creatinina (mg/dL)	1 [0.24-0.67]	1 [0.23-1.8]	0.29 [0.24-0.35]
Marcador cardiaco			
Troponina (ng/L)	0.43 [0.012-0.053]	1 [0.018-2.826]	0.07 [0.012-0.039]
NT-pro-BNP (pg/mL)	175,387 [5,160-337,000] (n = 3)	175,387 [5,160-337,000] (n = 3)	0 [0]
Coagulación			
Fibrinógeno (mg/dL)	402 [250-480]	331 [213.1-429.1]	469 [340-570]
Dímero D (ng/dL)	5,283 [1,197-7,084]	5,171 [1,496-9,396]	5,714 [1,087-6,312]
TTPa (seg)	36 [31.4-39.2]	37 [31.1-40.6]	34 [28.9-38.2]
TP (seg)	15 [12.6-16]	16 [13.1-18]	14 [12.6-14]

UTIP = Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. RIC = rango intercuartil 25-75. RT-PCR = reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa. IgG = inmunoglobulina G. PCR = proteína C reactiva. DHL = deshidrogenasa láctica. AST = aspartato aminotransferasa. ALT = alanina aminotransferasa. NT-pro-BNP = fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral. TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado. TP = tiempo de protrombina.

Tabla 4: Manejo de 32 pacientes con MIS-C con base en el ingreso a UTIP.

Tratamiento	Total n (%)	UTIP, n (%)	
		Sí	No
Pacientes	32 (100.0)	15 (46.9)	17 (53.1)
Sólo corticosteroides	14 (43.7)	9 (60.0)	10 (58.8)
IgIV	18 (56.3)	6 (40.0)	12 (70.6)
IgIV + corticosteroides	10 (31.2)	6 (40.0)	4 (23.5)
Vasopresores	13 (40.6)	13 (86.7)	0 (0)
Reemplazo renal	3 (9.4)	3 (20.0)	0 (0)

UTIP = Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. IgIV = inmunoglobulina humana inespecífica intravenosa.

cinco a 11 años, padres nacidos en el extranjero, asma y obesidad.²¹ En nuestro estudio encontramos una relación significativa en los pacientes con antecedente de patología cardíaca, así como con el retraso de la atención médica especializada condicionado por las múltiples valoraciones previas al ingreso a una unidad de segundo o tercer nivel.

En un estudio de supervivencia retrospectivo, se informó un ingreso a la UTIP en hasta 60% de los pacientes. Esto se relacionó con mayor edad, síntomas respiratorios y dolor abdominal. Pacientes con concentraciones aumentadas de proteína C reactiva, troponina, ferritina, dímero D, BNP, pro-BNP, IL-6 o recuento reducido de plaquetas o linfocitos presentaron mayor riesgo de ingreso a la UTIP.²³ En nuestro estudio, los factores asociados fueron hipoalbuminemia, elevación de creatinina y choque al ingreso.

En cuanto al tratamiento utilizado, la mayoría de los pacientes en nuestro estudio fueron tratados sólo con IGIV con resultados favorables y en 43.7% el manejo fue con corticosteroides.²⁴ Entre las comorbilidades presentadas en nuestro estudio, se encontró que el padecer una patología cardíaca aumenta el riesgo de desarrollar MIS-C. Mientras en que en revisiones sistemáticas han encontrado la obesidad y el padecer asma como comorbilidades principales asociadas.²¹ En nuestro estudio destacan la mayoría de los pacientes reportados como previamente sanos.

Para que nuestro análisis multivariado hubiese tenido mayor poder habría que integrar los datos antes mencionados de otros centros y poder extrapolarlo a la población general en nuestro país, consi-

derando el diseño transversal utilizado. El pequeño tamaño de la muestra tiene un poder estadístico limitado, teniendo en cuenta que la secretaría de salud de nuestro estado solo atiende al 40% de la población en Aguascalientes.

CONCLUSIONES

En este estudio se describe la experiencia de nuestro centro hospitalario con el MIS-C. Nuestra población era predominantemente sana y sin comorbilidades significativas. Casi la mitad de los niños fueron atendidos en la UTIP. El principal tratamiento utilizado fue la IGIV seguida del manejo en conjunto con corticosteroides. Como pediatras debemos ser conscientes de la presencia de MIS-C, así como de sus similitudes con la enfermedad de Kawasaki. Asimismo, hay que recordar que los pacientes pueden desarrollar complicaciones como bradicardia, alteraciones coronarias y falla multiorgánica durante la hospitalización, y considerar importante los programas de seguimiento de esta enfermedad para mejorar los resultados a largo plazo.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Internet]. 2020. Available in: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
2. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020; 145 (6): e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
3. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
4. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10239): 1771-1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
5. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 202; 324 (3): 259-269. doi: 10.1001/jama.2020.10369.
6. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020; 383 (4): 334-346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.
7. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S et al. SARS-CoV-2-induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: a novel COVID phenotype in

- children. *Pediatrics*. 2020; 146 (2): e20201711. doi: 10.1542/peds.2020-1711.
8. Son MBF. Pediatric inflammatory syndrome temporally related to COVID-19. *BMJ*. 2020; 369: m2123. doi: 10.1136/bmj.m2123.
 9. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39 (11): e340-e346. doi: 10.1097/INF.0000000000002888.
 10. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, Hayes DA et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2021; 17 (12): 731-748. doi: 10.1038/s41584-021-00709-9.
 11. Ng KF, Kothari T, Bandi S, Bird PW, Goyal K, Zoha M et al. COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in three teenagers with confirmed SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020; 92 (11): 2880-2886. doi: 10.1002/jmv.26206.
 12. American College of Rheumatology. Clinical guidance for pediatric patients with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in COVID-19 [Internet]. 2020. Available in: <https://www.schn.health.nsw.gov.au/files/attachments/acr-covid-19-clinical-guidance-summary-mis-c-hyperinflammation.pdf>
 13. Chou J, Thomas PG, Randolph AG. Immunology of SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Immunol*. 2022; 23 (2): 177-185. doi: 10.1038/s41590-021-01123-9.
 14. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): a systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2021; 38: 51-57. doi: 10.1016/j.prv.2020.08.001.
 15. Asghar Z, Sharaf K, Butt FA, Shaikh OA, Shekha M, Waris A et al. A global review of racial, ethnic and socio-economic disparities in multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19. *Front Public Health*. 2022; 10: 996311. doi: 10.3389/fpubh.2022.996311.
 16. Menchaca-Aguayo H, Alpizar-Rodríguez D, Ramos-Tiñini P, Faugier-Fuentes E. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: Data from a Mexican national referral children's hospital. *Front Pediatr*. 2022; 10: 949965. doi: 10.3389/fped.2022.949965.
 17. Santos MO, Goncalves LC, Silva PAN, Moreira ALE, Ito CRM, Peixoto FAO et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. *J Pediatr (Rio J)*. 2022; 98 (4): 338-349. doi: 10.1016/j.jped.2021.08.006.
 18. Ruvinsky S, Voto C, Roel M, Fustiñana A, Veliz N, Brizuela M et al. Multisystem inflammatory syndrome temporally related to COVID-19 in children from Latin America and the Caribbean region: a systematic review with a meta-analysis of data from regional surveillance systems. *Front Pediatr*. 2022; 10: 881765. doi: 10.3389/fped.2022.881765.
 19. Sacco K, Castagnoli R, Vakkilainen S, Liu C, Delmonte OM, Oguz C et al. Immunopathological signatures in multisystem inflammatory syndrome in children and pediatric COVID-19. *Nat Med*. 2022; 28 (5): 1050-1062. doi: 10.1038/s41591-022-01724-3.
 20. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4 (9): 669-677. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7.
 21. Rhedin S, Lundholm C, Horne A, Smew AI, Osvald EC, Haddadi A et al. Risk factors for multisystem inflammatory syndrome in children - A population-based cohort study of over 2 million children. *Lancet Reg Health Eur*. 2022; 19: 100443. doi: 10.1016/j.lanep.2022.100443.
 22. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA*. 2021; 325 (11): 1074-1087. doi: 10.1001/jama.2021.2091.
 23. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, Bryant B, Datta SD, Campbell AP et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021; 5 (5): 323-331. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00050-X.
 24. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H et al. American College of Rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74 (4): e1-e20. doi: 10.1002/art.42062.

Correspondencia:

José Daniel Martínez-González

E-mail: jdanielmg31@gmail.com

Infección por *Capnocytophaga canimorsus* en mordeduras o lameduras de perros y gatos

Capnocytophaga canimorsus infection in bites or licks of dogs and cats

Iván Renato Zúñiga Carrasco,* Janett Caro Lozano†

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

† Jefa del Departamento de Epidemiología. Hospital General de Zona (HGZ) C/M.F. No. 1, IMSS, Chetumal, Quintana Roo.

RESUMEN

El género *Capnocytophaga* está formado por bacterias presentes en la cavidad oral, necesitan para su desarrollo CO_2 , hecho del que deriva su nombre. Morfológicamente, son bacilos gramnegativos, de aspecto fusiforme semejante al de las fusobacterias. En 1976, se describe un nuevo bacilo gramnegativo aislado a partir de la sangre y líquido cefalorraquídeo de un paciente que había sido mordido por un canino. La mayor parte de las descripciones en las que se aíslan estos microorganismos tienen en común que están originados por la mordedura de un perro. En 1989, para designar a este nuevo grupo, se le nombra *Capnocytophaga canimorsus*.

Palabras clave: *Capnocytophaga canimorsus*, mordida, perro, gato.

ABSTRACT

The genus *Capnocytophaga* is formed by bacteria present in the oral cavity, they need CO_2 for their development, a fact from which it derives its name. Morphologically, they are gram-negative rods, with a spindle-shaped appearance similar to that of fusobacteria. In 1976, a new gram-negative bacillus isolated from the blood and cerebrospinal fluid of a patient who had been bitten by a canine was described. Most of the descriptions in which these microorganisms are isolated have in common that they are caused by a dog bite. In 1989, to designate this new group, it was named *Capnocytophaga canimorsus*.

Keywords: *Capnocytophaga canimorsus*, bite, dog, cat.

INTRODUCCIÓN

La infección por *Capnocytophaga canimorsus* se produce generalmente en casos de mordeduras o lameduras. Afecta principalmente de modo grave a individuos inmunocomprometidos. Esta bacteria pertenece a la familia *Flavobacteriaceae*, e incluye nueve especies, siete de ellas son parte de la microbiota oral humana (*C. gingivalis*, *C. granulosa*, *C. haemolytica*, *C. leadbetteri*, *C. ochracea*, *C. sputigena* y *Capnocytophaga* genoespecies AHN8471) y las otras dos especies (*C. canimorsus* y *C. cynodegmi*) forman parte de la microbiota oral de perros y en menor medida de gatos, a diferencia de las otras especies, son catalasa y oxidasa positivas.

En contraste con las otras especies, *C. canimorsus* puede causar una amplia variedad de trastornos: abscesos, bacteriemia y, de forma inusual, sepsis fulminante, endocarditis y meningitis. Su nombre deriva del griego «*kapnos*» que significa humo dada la necesidad de la bacteria de ambiente con CO_2 , y del latín «*canis*» (perro) y «*morsus*» (mordida).¹⁻³

HISTORIA

Fue aislada por primera vez en 1976 de sangre y líquido cefalorraquídeo de un paciente que había recibido una mordedura de perro. En 1989, Brenner y colaboradores proponen el nombre de *Capnocytophaga canimorsus* para designar a este nuevo



grupo. El género *Capnocytophaga* se designó por primera vez en 1979 por Leadbetter y colaboradores tras aislar un bacilo gramnegativo que se relacionaba con infección periodontal y excepcionalmente causaba septicemia en inmunodeprimidos.^{2,3}

EPIDEMIOLOGÍA

Se informaron 480 casos de infecciones en la literatura, con una tasa de mortalidad del 30% y una morbilidad significativa, el pronóstico de sepsis por *C. canimorsus* no llega a ser favorable. Así mismo, se han reportado casos pero con menos frecuencia de meningitis y endocarditis asociada por infecciones por *C. canimorsus*.

Capnocytophaga cynodegmi, *Capnocytophaga canis* y *Capnocytophaga stomatis* generan infecciones leves, pero sólo *C. canimorsus* está asociado con infecciones graves en humanos.

De acuerdo con estudios realizados en diferentes países, la prevalencia de *C. canimorsus* varía de 19 a 74% en perros y de 21 a 57% en gatos. Sin embargo, estas cifras pueden incluir *C. canis* y *C. stomatis*, separado de la especie *C. canimorsus*. La transmisión a los humanos ocurre principalmente a través de mordeduras de perro (97%) o gato (3%), rasguños, lamidas o simple contacto. La prevalencia de infecciones por *C. canimorsus* se estima en 0.50 y 0.63 casos por millón de habitantes por año en Dinamarca y en los Países Bajos, respectivamente, pero en el área de Helsinki (Finlandia) se estimó que la prevalencia era tan alta como 4.1 casos por millón de habitantes por año. Las infecciones por *C. canimorsus* podrían ser subdiagnosticadas debido al lento crecimiento de *C. canimorsus* en cultivo. Además, las manifestaciones clínicas iniciales de las infecciones por *C. canimorsus* no son específicas, y su inicio puede ser tan tardío como ocho días después del contacto con un perro. La mediana de edad de los pacientes es de entre 50 y 70 años, y una relación hombre/mujer de 3:2 se observa generalmente. Los pacientes habían sido mordidos o arañados por perros y/o gatos.^{3,4}

La esplenectomía, abuso de alcohol y tratamiento con corticosteroides son factores predisponentes comunes, pero hasta 40% de los pacientes no presentan ningún factor de riesgo obvio, lo que implica que *C. canimorsus* no puede considerarse únicamente como un patógeno oportunista. El intervalo entre la mordedura y el ingreso hospitalario para aquellos pacientes afectados por esta

bacteria oscila entre 1-30 días, con un promedio de cinco días y evolución fatal en 28% de los casos.^{3,4}

CUADRO CLINICO

Los signos que pueden indicar la infección son:

1. Malestar general
2. Fiebre elevada
3. Náuseas
4. Dolor de espalda

Entre las complicaciones se encuentran: septicemia, meningitis, endocarditis e infecciones oculares.¹

La septicemia se asocia a mal pronóstico y alrededor de 30% de los casos pueden terminar en muerte. En consecuencia, ante la presencia de sepsis y clínica meníngea en paciente inmunodeprimido, se debe considerar la posibilidad de infección por *C. canimorsus*, para lo que se deberá insistir en la presencia de antecedentes de mordedura y lameduras de animales.²

DIAGNÓSTICO

Aparte de la exploración física y la descripción de síntomas es de suma importancia indagar sobre lameduras o mordeduras por perros o gatos. Es difícil identificar *Capnocytophaga canimorsus*. Fenotípicamente, las colonias de este microorganismo son positivas para los test de oxidasa, catalasa, arginina dihidrolasa y o-nitrofenil-β-D-galactopiranosido; y negativas para ureasa, nitratos e indol.¹

Son bacilos gramnegativos fusiformes, largos, rectos o ligeramente curvados, se desarrolla en agar sangre y chocolate, pero no en agar MacConkey, pudiendo requerir un periodo de incubación prolongado, requiere la presencia de 5-10% de CO₂ y pueden crecer también en anaerobiosis. Las colonias en agar sangre son muy pequeñas a las 24 horas a 37 °C y alcanzan 2-4 mm de diámetro en dos a cuatro días. Son convexas o planas, de borde irregular y ligeramente amarillentas.¹

La tipificación por PCR puede usarse para detectar serovares que son más virulentos en humanos.⁴

TRATAMIENTO

Capnocytophaga canimorsus es normalmente sensible a penicilinas, pero debido a la aparición

de cepas productoras de β -lactamasas y a que las infecciones por mordeduras de animales suelen ser polimicrobianas, se aconseja amoxicilina-clavulánico cefalosporinas de amplio espectro, carbapenémicos, lincosamidas, macrólidos, tetraciclinas y fluoroquinolonas. Otros antibióticos, como imipenem, clindamicina y doxiciclina, también han demostrado eficacia clínica.^{1,2}

PREVENCIÓN

Las personas inmunocomprometidas deben evitar lameduras y las mordeduras de las mascotas. Son especialmente sensibles quienes tienen el sistema inmune comprometido como los individuos esplenectomizados, alcohólicos, cirróticos o que siguen un tratamiento con inmunosupresores, ya que pueden presentar una evolución rápidamente fatal.¹

REFERENCIAS

1. Chanqueo L, Morales P. *Capnocytophaga canimorsus*. Rev Chilena Infectol. 2019; 36 (2): 219-220.
2. Abreu-Salinas F, Castelló-Abietar C, Ameijide Sanluis E, Fernández-Suárez J. *Capnocytophaga canimorsus* como causa de sepsis y meningitis en paciente inmunodeprimido. Rev Esp Quimioter. 2018; 31 (1): 70-71.
3. Dorronsoro I. Género *Capnocytophaga*. Servicio de Microbiología. Hospital de Navarra. Pamplona. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/capno.pdf> Consultado: 30/10/2023.
4. Hess E, Renzi F, Koudad D, Dol M, Cornelis GR. Identification of virulent *Capnocytophaga canimorsus* isolates by capsular typing. J Clin Microbiol. 2017; 55 (6): 1902-1914.

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno.

Correspondencia:

Iván Renato Zúñiga Carrasco

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

Neumonía en un paciente pediátrico inmunocomprometido¹

Pneumonia in an immunocompromised pediatric patient

Astrid Anaïd Hernández Soto,* Andrea Tinoco Martínez[‡]

* Infectóloga pediatra.

‡ Pasante de servicio social.

¹ Sección a cargo del Doctor Giancarlo Hernán Cristerna Tarrasa. Servicio de Infectología Pediátrica.

Departamento de Infectología Pediátrica, Hospital Infantil Teletón de Oncología, Querétaro, México.

HISTORIA CLÍNICA

Masculino de cuatro años, un mes, originario y residente de Querétaro, México. Cuentan con casa propia construida de materiales perdurables, con todos los servicios básicos, en la cual habita con sus padres y su hermano mayor, fauna doméstica negada. Esquema de vacunación completo para la edad previo al diagnóstico oncológico. Sin cuadros previos quirúrgicos, exantemáticos, alérgicos negativos.

Con el diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 y leucemia aguda bifenotípica, el cual recibió ciclo de consolidación con metotrexato a dosis altas hace 10 días. Acude a urgencias por odinofagia, tos no productiva y fiebre de 24 horas de evolución.

EXAMEN FÍSICO

Signos vitales: temperatura 38.2 °C, frecuencia cardíaca 128 lpm, frecuencia respiratoria de 24 rpm, tensión arterial de 104/58 mmHg, saturación de oxígeno 99%.

A la exploración física se encuentra alerta, con buena coloración de piel y tegumentos, mucosas bien hidratadas, faringe hiperémica positiva, campos pulmonares bien ventilados, resto sin alteraciones.

Se ingresó con diagnóstico de neutropenia febril de bajo riesgo para enfermedad bacteriana invasiva e infección de vías respiratorias superiores y se inició manejo con cefepima 150 mg/kg/día, hasta obtener los resultados del abordaje viral.

Al día siguiente presenta aleteo nasal, tiraje intercostal, disociación toraco-abdominal, polipnea y desaturación de manera súbita de hasta 80%, se realiza radiografía de tórax (*Figura 1*), por lo que se traslada a unidad de terapia intensiva pediátrica por deterioro respiratorio, requiriendo ventilación mecánica invasiva. Se agrega al manejo inicial vancomicina 60 mg/kg/día intravenoso.

LABORATORIOS

Hemoglobina: 9.6 g/dL, hematocrito: 28.8%, leucocitos: $2,400 \times 10^3$, neutrófilos: 264×10^3 , linfocitos: $1,392 \times 10^3$, monocitos: 648×10^3 , plaquetas $52,000 \times 10^3$, proteína C reactiva: 18 mg/L, procalcitonina: 0.15 ng/dL.

Radiografía de tórax: anteroposterior. Se observan pulmones con hiperinsuflación, aumento en los espacios intercostales y horizontalización de los arcos, así como infiltrado intersticial bilateral.





Figura 1: Radiografía de tórax donde se muestra opacidad bilateral con patrón en vidrio despulido.

Tomografía axial computarizada pulmonar: con infiltrado alveolar difuso con patrón en vidrio despulido.

Pregunta 1. Con base en la historia clínica y análisis, ¿cuál es el agente etiológico más probable?

- a) *Citomegalovirus*
- b) *Pneumocystis jirovecii*

- c) *Candida spp.*
- d) SARS-CoV-2

Pregunta 2. ¿Qué antecedentes son importantes para el padecimiento actual?

- a) Fase de quimioterapia
- b) Uso de metotrexato
- c) Linfopenia persistente
- d) Inmunocompromiso

Pregunta 3. ¿Cuál es el esquema terapéutico a utilizar?

- a) Trimetoprima/sulfametoxazol
- b) Caspofungina
- c) Ganciclovir
- d) Remdesivir

Pregunta 4. ¿Cuál de las siguientes opciones se pueden utilizar como tratamiento de segunda línea?

- a) Primaquina con clindamicina
- b) Tocilizumab
- c) Foscarnet
- d) Anfotericina B liposomal

Correspondencia:

Astrid Anaid Hernández Soto

E-mail: astrid.hernandez@hospitalteleton.org.mx

Ver respuesta al caso clínico: ¿Cuál es su diagnóstico?
<https://dx.doi.org/10.35366/115487>

Actinomicosis intestinal: diagnóstico inesperado en una escolar con diabetes mellitus tipo 1. Reporte de un caso

Intestinal actinomycosis: unexpected diagnosis in a schoolchild with type 1 diabetes mellitus. Case report

Hirad Felipe Pérez-Ávila,* Gabriela Mauleón-Carbajal,† Alfredo Raúl Rodolfo Morayta-Ramírez-Corona,§
María Elena Martínez-Bustamante,¶ María Fernanda Acosta-Martínez,||
Carolina Martínez-Mijares,** Diana Zaragoza-García††

* Médico Infectólogo Pediatra.

† Médico residente de cuarto año de Infectología Pediátrica, Centro Médico Nacional (CMN) 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

‡ Jefe del Servicio de Infectología Pediátrica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, CDMX.

§ Médica adscrita al Servicio de Infectología Pediátrica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, CDMX.

¶ Jefa del Servicio de Endocrinología Pediátrica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, CDMX.

** Residente de Anatomía Patológica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, CDMX.

†† Médico Pediatra.

RESUMEN

La actinomicosis es una enfermedad infecciosa granulomatosa infrecuente de curso subagudo o crónico, causada por bacterias filamentosas oportunistas del género *Actinomyces*, de las cuales, *Actinomyces israelii*, un bacilo grampositivo anaerobio, no esporulado y no ácido-alcohol resistente, es el más frecuentemente aislado. Se caracteriza por generar tumoraciones con deformación del área que afecta, además de acompañarse de abscesos de donde drena un exudado purulento que contiene las formas infectantes llamadas «granos de azufre». El tratamiento combina la resección tumoral con antibioticoterapia, lográndose una evolución satisfactoria. Se presenta el caso clínico de una niña de ocho años con diabetes mellitus tipo 1 sin control metabólico, con dolor abdominal de larga evolución y tumor periumbilical derecho en aumento progresivo, sin signos de irritación peritoneal, con múltiples tratamientos y sin mejoría. Las imágenes diagnósticas reportaron una tumoración dependiente de íleon terminal. Se realizó la extirpación quirúrgica con resección intestinal en bloque. El estudio histopatológico reportó enteritis crónica y fibrosis con gránulos de bacterias del grupo *Actinomyces spp.*

Palabras clave: dolor abdominal, diabetes mellitus, tumor, *Actinomyces*, actinomicosis.

ABSTRACT

Actinomycosis is a rare infectious granulomatous disease of subacute or chronic course, caused by opportunistic filamentous bacteria of the genus Actinomyces, of which Actinomyces israelii, an anaerobic gram-positive, non-sporulating and non-acid-alcohol resistant bacillus, is the most frequently isolated. It is characterized by generating tumorous masses that deform the affected area and is accompanied by abscesses that drain a purulent exudate containing the infecting forms called «sulfur granules». The treatment combines tumor resection with antibiotic therapy, achieving a satisfactory evolution. We present the clinical case of an 8-year-old female with type 1 diabetes mellitus, with long-standing abdominal pain and a progressively increasing right periumbilical tumor. There are no signs of peritoneal irritation and multiple treatments have shown no improvement. Diagnostic images showed a mass dependent on the terminal ileum. Surgical excision was performed with bloc intestinal resection; the histopathological study reported chronic enteritis and fibrosis with granules of bacteria of the Actinomyces spp. group.

Keywords: abdominal pain, diabetes mellitus, tumor, *Actinomyces*, actinomycosis.

Citar como: Pérez-Ávila HF, Mauleón-Carbajal G, Morayta-Ramírez-Corona ARR, Martínez-Bustamante ME, Acosta-Martínez MF, Martínez-Mijares C et al. Actinomicosis intestinal: diagnóstico inesperado en una escolar con diabetes mellitus tipo 1. Reporte de un caso. Rev Latin Infect Pediatr. 2024; 37 (1): 39-43. <https://dx.doi.org/10.35366/115485>

Recibido: 23-11-2023. Aceptado: 14-12-2023.



INTRODUCCIÓN

La actinomycosis es una enfermedad infecciosa de curso subagudo o crónico, infrecuente. Es causada por bacterias del género *Actinomycetes*, bacilos grampositivos filamentosos, no esporulados y no ácido-alcohol resistentes; treinta de sus especies son potencialmente patógenas; entre ellas, *Actinomyces israelii* es la más frecuentemente aislada. Estas bacterias forman parte de la microbiota normal del tracto respiratorio superior, del tracto gastrointestinal y del tracto genitourinario femenino.¹⁻³ Son microorganismos oportunistas, anaerobios, de crecimiento lento y fermentadores de carbohidratos, por lo que se cultivan en medios especiales enriquecidos. Las macrocolonias tienen aspecto irregular, son ásperas, multilobuladas, de color blanco cremoso y friables semejantes a «migajas de pan». Las microcolonias corresponden a un conglomerado de bacterias con microfilamentos, compactadas, de hasta 3 mm de tamaño, pueden observarse mediante tinción de hematoxilina-eosina o tinción impregnación con sales de plata y se conocen como «granos de azufre».^{4,5} La presencia de éstos en muestras de secreción purulenta o de tejido sustentan el diagnóstico.⁶

La infección comúnmente se presenta cuando hay disrupción de la mucosa, lo que causa invasión de los tejidos adyacentes y formación de tumoraciones con los gránulos de azufre característicos de esta especie. El espectro de la enfermedad se divide en cervicofacial, la más frecuente en 50-65%, abdominal en 20%, torácica en 15% y pélvica o cutánea en 3-5%.^{3,7,8} Entre los factores asociados se encuentran mala higiene bucal, traumatismos penetrantes, intervenciones quirúrgicas previas, diabetes mellitus, tratamiento con corticosteroides y trastornos pulmonares crónicos, como enfisema o bronquiectasias.⁶ Su diagnóstico es difícil y a menudo tardío, debido al bajo índice de sospecha. El aislamiento en medios de cultivo corresponde solo a 30-50%, debido a que son microorganismos exigentes que requieren medios enriquecidos especiales.⁸

REPORTE DE CASO

Se trata de un escolar femenino de ocho años que, en agosto de 2020, presentó cuadro de cetoacidosis diabética moderada como debut de diabetes mellitus tipo 1, con hemoglobina glicosilada de 16.5% y glucemia 425 mg/dL; en septiembre del mismo año

se agregó el diagnóstico de hipotiroidismo primario. Enviada al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, en julio de 2021, para control y seguimiento por endocrinología pediátrica.

En noviembre de 2021, inició con dolor abdominal tipo cólico en fosa iliaca derecha, caracterizado por ser intermitente, sin irradiaciones, de predominio vespertino o nocturno, sin atenuantes ni exacerbantes. Acudió a evaluación médica en múltiples ocasiones integrándose diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, con tratamiento mediante analgésicos y procinéticos, sin mejoría clínica. En enero de 2022, notó aumento de volumen en la región umbilical, acompañado de hiporexia y diaforesis nocturna; durante la consulta de seguimiento con endocrinología pediátrica, la madre señala palpar un tumor abdominal; en esta valoración se identifican glicemias capilares elevadas entre 200 y 300 mg/dL, así como poco apego dietético.

Durante el examen físico se encontró en el abdomen un tumor palpable redondeado de aproximadamente 7 × 8 cm en la región periumbilical derecha, no móvil y doloroso a la palpación profunda, sin signos de irritación peritoneal. Fue valorada por cirugía pediátrica, sospechando divertículo de Meckel o adenopatía retroperitoneal y solicitaron ultrasonido abdominal; el ultrasonido informó tumor en fosa iliaca derecha (*Figura 1*). Oncología pediátrica hizo una valoración; ante la sospecha de un tumor estromal gastrointestinal, sugirieron biopsia, la cual fue diferida temporalmente por infección asintomática por SARS-CoV-2. Se continúa el

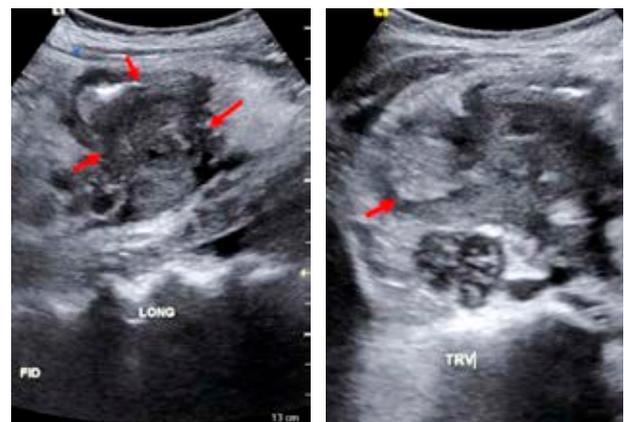


Figura 1: Ultrasonido abdominal que muestra tumoración en fosa iliaca derecha (flechas rojas); a descartar divertículo de Meckel versus adenopatía retroperitoneal.



Figura 2: Corte de tomografía computarizada, se observa proceso inflamatorio severo a nivel de asas intestinales secundario a proceso infeccioso localizado.

estudio, se realiza una tomografía computarizada de abdomen contrastada, la cual reporta aumento del diámetro de las paredes del íleon terminal, edema de pared, dilatación en ciego, colon ascendente y ángulo cólico derecho (Figura 2), además de una imagen heterogénea ovoide paravesical derecha de 21 x 20 mm de longitud, sin líquido libre (Figura 3). En febrero de 2022, se realizó resección en bloque de 20 cm de íleon terminal, válvula ileocecal, ciego con masa tumoral y 20 cm de colon ascendente, se envía muestra para cultivo (Figura 4). Reporte de patología refiere enteritis crónica activa perforada con plastrón reparador, fibrosis y tejido de granulación. En la tinción de hematoxilina-eosina se aprecian los granos de azufre, asociados a *Actinomyces spp* (Figura 5). Con valoración por infectología pediátrica, inició tratamiento con amoxicilina. Presenta buena evolución clínica y es egresada a su domicilio a las dos semanas de la intervención quirúrgica. El tratamiento continuó en forma ambulatoria completando 12 semanas de antibioticoterapia. Se citó para seguimiento por la consulta externa a los tres meses de la intervención, previa toma de resonancia magnética contrastada de abdomen, la cual se encontró sin evidencia de nuevas lesiones.

La paciente continúa en seguimiento por endocrinología pediátrica debido a que permanece con cifras de glucosa y hemoglobina glicosilada fuera de metas de control metabólico.

DISCUSIÓN

Presentamos un caso de tumor intestinal secundario a *Actinomyces spp*. La actinomicosis es un proceso de origen infeccioso caracterizado por una inflamación granulomatosa crónica, en la que se ha identificado a *Actinomyces israelii* como el principal agente etiológico. Se trata de un patógeno que se multiplica lentamente y se ramifica antes de dividirse, adquiriendo un aspecto semejante al de un micelio, razón por la cual el género inicialmente se clasificó como un hongo.^{1,4} Los pacientes afectados tienen alguna patología previa que los predisponen a la afectación intestinal, como la inmunosupresión (infección por VIH, diabetes mellitus, trasplantes), patologías gastrointestinales (apendicitis, diverticulitis, perforación intestinal, enfermedad inflamatoria crónica), cuerpos extraños (dispositivo intrauterino), traumatismos o neoplasias;⁴ sin embargo, alrededor de 50% de los pacientes con actinomicosis intestinal no tienen factores de riesgo asociados.⁵ La enfermedad se describe de curso clínico insidioso y lento debido a que es frecuente encontrar *Actinomyces spp*. como parte de la microbiota de las mucosas del tubo digestivo, del aparato respiratorio y del genital. Sin embargo, puede causar infecciones oportunistas cuando se rompe la barrera mucosa, originando una enfermedad inflamatoria crónica con manifestaciones clínicas variadas, que incluyen formación de múltiples abscesos y orificios fistulosos.^{2,6} Existen muchas formas de presenta-



Figura 3: En este corte de tomografía computarizada, se aprecia imagen ovoidea paravesical derecha (flecha roja).

Figura 4:

Visión macroscópica de pieza de resección intestinal con tumoración dependiente de ciego (flechas rojas).

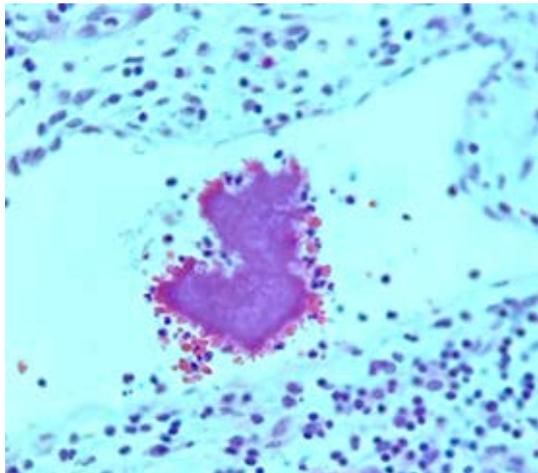
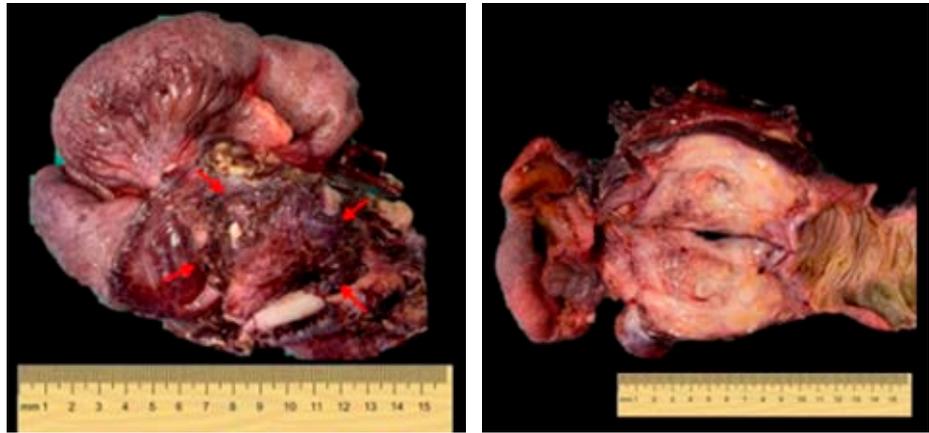


Figura 5: Tinción de hematoxilina-eosina. Se aprecian las «granos de azufre» característicos, que corresponden a bacterias agrupadas rodeadas de células inflamatorias.

ción de la infección, siendo las más frecuentes la actinomicosis cervicofacial (20-55%), la abdominopélvica (15-20%) y la torácica (10-15%).^{2,3,6} En su localización intraabdominal, la actinomicosis se desarrolla frecuentemente en la región ileocecal y rectosigmoidea, simulando otros procesos inflamatorios crónicos intraabdominales como enfermedad de Crohn, tuberculosis intestinal, neoplasias malignas o una enfermedad inflamatoria intestinal, como en el presente caso, por lo cual resulta un reto diagnóstico, pues no tiene una presentación clínica ni radiológica específica.^{3,7,9} Los síntomas más comúnmente asociados son anorexia, pérdida de peso, sudoración nocturna, dolor abdominal crónico y la presencia de una tumoración que, en la

mayoría, se confunde con un proceso neoplásico; en casos raros, se presenta en forma de abscesos abdominales con fístulas —o sin ellas— a otros sitios del abdomen o a la región perianal, que puede desencadenar un abdomen agudo.⁹⁻¹¹ El diagnóstico por imagen es complicado, la tomografía computarizada con contraste muestra generalmente la presencia de una tumoración con afectación mural y engrosamiento de los pliegues mucosos, que no es característica de la infección por *Actinomyces*. Se ha descrito que tiene tendencia a invadir los planos de las fascias, con compromiso de múltiples compartimientos y extensión hasta la pared abdominal.¹⁰ Los estudios de laboratorio no ofrecen datos destacables o sugestivos, generalmente se aprecian cambios asociados a cualquier otro proceso infeccioso.^{8,11} La clave para el diagnóstico es el análisis histopatológico con observación de «gránulos de azufre» y el cultivo de tejido o biopsia.⁸ En nuestra paciente se encontró como factor de riesgo el hecho de tener diabetes mellitus tipo 1, con mal control metabólico y mala adherencia terapéutica, siendo esta la única causa identificada. Según la literatura revisada, esta infección es común en la población adulta, por lo que la relevancia de este caso es que, a nuestro conocimiento, es el primer caso reportado en población pediátrica en nuestra institución.

El diagnóstico fue postoperatorio mediante estudio histopatológico, luego de realizarse la resección en bloque del área afectada, siendo ésta la forma diagnóstica más común, ya que los estudios de imagen fueron inespecíficos, por mostrar únicamente compromiso intestinal crónico, lo cual no es patognomónico de la enfermedad. Con respecto

al tratamiento, se recomienda la combinación de resección tumoral, drenaje del o los abscesos y tratamiento antibiótico prolongado para disminuir las recidivas; las especies de *Actinomyces* son sensibles a un amplio grupo de antibióticos, entre los cuales la primera línea abarca a la familia de las penicilinas a dosis altas. A la paciente se le indicó tratamiento con amoxicilina oral. Su evolución fue satisfactoria y fue egresada a su casa. La duración del tratamiento puede ir desde las 12 semanas hasta los 12 meses, lo cual depende de la localización afectada. Existen informes de curación en 90% de los casos después de recibir tratamiento médico y quirúrgico.⁸ La literatura reporta una mortalidad escasa tanto entre la población pediátrica como entre los adultos. Las medidas profilácticas para evitar recidivas radican en una adecuada higiene bucal, así como adecuado control y vigilancia de las patologías concomitantes.¹²

CONCLUSIONES

La actinomicosis intestinal es una infección rara asociada a múltiples factores de riesgo. Es uno de los tantos diagnósticos diferenciales que se deben tener en mente en el paciente pediátrico con dolor y tumor abdominal que se manifiesta principalmente con síntomas gastrointestinales como anorexia, pérdida de peso y dolor abdominal, los cuales son inespecíficos y dificultan el diagnóstico. Debido a que los pacientes generalmente presentan una tumoración abdominal, en múltiples ocasiones se sospecha de un proceso oncológico. Debido a su baja prevalencia en la edad pediátrica, en muy pocas ocasiones se tiene en cuenta como diagnóstico. De ahí la importancia de conocer la enfermedad y en qué momento sospecharla.

REFERENCIAS

1. Pamathy G, Jayarajah U, Gamlaksha, roshana constantine. Abdominal actinomycosis mimicking a transverse colon malignancy: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports*. 2021; 15: 224.
2. Chinnakkulam Kandhasamy S, Rajendar B, Sahoo AK, Nachiappa Ganesh R, Goneppanavar M, Nelamangala Ramakrishnaiah VP. Rare abdominopelvic actinomycosis causing an intestinal band obstruction and mimicking an ovarian malignancy. *Cureus*. 2018; 10 (5): e2721. doi: 10.7759/cureus.2721.
3. Privitera A, Milkhu CS, Datta V, Rodriguez-Justo M, Windsor A, Cohen CR. Actinomycosis of the sigmoid colon: a case report. *World J Gastrointest Surg*. 2009; 1 (1): 62-64.
4. Garner JP, Macdonald M, Kumar PK. Abdominal actinomycosis. *Int J Surg*. 2007; 5 (6): 441-448.
5. Guevara-López JA, Aragón-Quintana C, Rodríguez-Zamacona A. Actinomicosis de colon: forma rara de abdomen agudo. Reporte de caso. *Rev Esp Med Quir*. 2015; 20: 90-93.
6. Karaca B, Tarakci H, Tumer E, Calik S, Sen N, Sivrikoz ON. Primary abdominal wall actinomycosis. *Hernia*. 2015; 19: 1015-1018.
7. García-Zúñiga B, Jiménez-Pastrana MT. Abdomen agudo por actinomicosis con afección colónica: reporte de un caso [Acute abdomen with actinomycosis of the colon: A case report]. *Cir Cir*. 2016; 84 (3): 240-244.
8. Alhumoud Z, Salem A. Actinomycosis presenting as an anterior abdominal mass after laparoscopic cholecystectomy. *BMJ Case Rep*. 2017; 2017: bcr2017220357. doi: 10.1136/bcr-2017-220357.
9. Liu V, Val S, Kang K, Velcek F. Case report: actinomycosis of the appendix--an unusual cause of acute appendicitis in children. *J Pediatr Surg*. 2010; 45 (10): 2050-2052.
10. Cruz Choappa R, Vieille Oyarzo P. Diagnóstico histológico de actinomicosis. *Rev Argent Microbiol*. 2018; 50 (1): 108-110.
11. Alonso Gómez J, Rodríguez Buyo I, Debén Sánchez M. Actinomicosis primaria de la pared abdominal. *Aten Primaria*. 2020; 52 (8): 572-573.
12. Balakrishnan M, Phan YC, Mclroy B, Leung E. "Fungating" tumour? No, it's bacterial! *BMJ Case Rep*. 2019; 12 (2): e227876. doi: 10.1136/bcr-2018-227876.

Correspondencia:

Hirad Felipe Pérez-Ávila

E-mail: hiradperez@gmail.com

Actualización en el diagnóstico de la endocarditis fúngica pediátrica y sus limitaciones en Latinoamérica

Update on the diagnosis of pediatric fungal endocarditis and its limitations in Latin America

Lucía Solé Morales,* Cristian Jairo Hernández Quiroa,* Ingrid Lorena Sajmolo Ruiz†

* Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala
† Departamento de Infectología Pediátrica, Hospital General San Juan De Dios, Guatemala

RESUMEN

La Endocarditis Fúngica (EF) presenta un desafío diagnóstico debido a su sintomatología poco específica. Se sospecha en pacientes que no experimentan mejoría clínica a pesar del tratamiento antibiótico dirigido al huésped o al hongo patógeno. Para un enfoque efectivo, es crucial contar con un equipo multidisciplinario. Los Criterios de Duke Modificados no incluyen pruebas específicas para hongos, lo que restringe su utilidad en la EF. Los cultivos microbiológicos, especialmente el hemocultivo, son el estándar para identificar al agente causante. Los cultivos de tejido se perfilan como una alternativa cuando los hemocultivos resultan negativos. Las pruebas serológicas como galactomanano, manano, anti-manano y β -1-3-D-glucano demuestran ser sensibles y específicas para detectar hongos patógenos. En el ámbito pediátrico, aún se investiga su efectividad. Las técnicas moleculares ofrecen resultados rápidos y precisos en la identificación de hongos, aunque están en fase de desarrollo para la EF en niños. En Latinoamérica, la EF pediátrica sufre de subdiagnóstico debido a la escasez de recursos y tecnología en los laboratorios. En su mayoría, se recurre a cultivos de tejido y evaluación de factores clínicos para el diagnóstico.

Palabras clave: endocarditis fúngica, diagnóstico, Latinoamérica, *Candida*, *Aspergillus*.

Abreviaturas:

EI = Endocarditis infecciosa.
EF = Endocarditis fúngica.
FR = Factores de riesgo.

ABSTRACT

Fungal Endocarditis (FE) presents a diagnostic challenge due to its non-specific symptoms. It is suspected in patients who do not experience clinical improvement despite treatment with antibiotics targeting the host or the pathogenic fungus. For an effective approach, it is crucial to have a multidisciplinary team. The Modified Duke Criteria do not include specific tests for fungi, which limits their usefulness in FE. Microbiological cultures, especially blood cultures, are the standard for identifying the causative agent. Tissue cultures are considered an alternative when blood cultures yield negative results. Serological tests such as galactomannan, mannan, anti-mannan, and β -1-3-D-glucan have shown sensitivity and specificity in detecting pathogenic fungi. In the pediatric field, their effectiveness is still being investigated. Molecular techniques offer fast and precise results in fungal identification, although they are in the developmental phase for pediatric FE. In Latin America, pediatric FE is underdiagnosed due to a lack of resources and technology in laboratories. Mostly, reliance is placed on tissue cultures and clinical assessment for diagnosis.

Keywords: fungal endocarditis, diagnosis, Latin America, *Candida*, *Aspergillus*.

GM = Galactomanano.
Mn = Manano.
A-Mn = Anti-Manano.
BDG = β -1-3-D-glucano.

Citar como: Solé ML, Hernández QCJ, Sajmolo RIL. Actualización en el diagnóstico de la endocarditis fúngica pediátrica y sus limitaciones en Latinoamérica. Rev Latin Infect Pediatr. 2024; 37 (1): 44-56. <https://dx.doi.org/10.35366/115486>

Recibido: 03-01-2024. Aceptado: 21-03-2024.



INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) es la inflamación del endocardio causada por agentes infecciosos. La endocarditis fúngica (EF) es un tipo específico de EI que se produce por micosis secundaria a una infección fúngica invasiva asociada a una alta morbilidad y mortalidad.^{1,2}

PATOGENIA

Involucra factores predisponentes del huésped, la capacidad patogénica del hongo, factores extrínsecos y sus interacciones inmunopatológicas.³ La superficie endocárdica es resistente a la colonización microbiana. Sin embargo, esta resistencia puede verse comprometida cuando se produce una alteración en su integridad. Esto expone al endocardio a fuerzas de cizallamiento ocasionadas por el flujo turbulento. Lo que da lugar a una vegetación, un depósito de plaquetas y fibrina en una superficie inflamada y edematosa del endocardio. Este proceso inicialmente resulta en una «endocarditis trombótica no infecciosa».^{3,4} Una vez formadas las vegetaciones, se crean condiciones óptimas para la colonización micótica. Esto puede originarse de dos fuentes principales: fungemias, características de especies fúngicas sistémicas como *Candida* spp. y *Aspergillus* spp., o por inoculación directa durante procedimientos invasivos debido a una técnica antiséptica inadecuada o contaminación.⁵ Finalmente, los hongos se adhieren a la vegetación o al endocardio inflamado formando una biopelícula o *biofilm*, una estructura protectora que aísla al microorganismo, permitiéndole proliferar, y al mismo tiempo lo protege de las defensas del huésped y de los agentes antimicóticos.⁴

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Factores de Riesgo

A nivel mundial, la incidencia de EI ha aumentado en la población pediátrica debido a los avances en técnicas de reanimación y el desarrollo de nuevas tecnologías en la atención de recién nacidos y niños gravemente enfermos. Esto ha creado un nuevo grupo de pacientes pediátricos en riesgo de padecer esta enfermedad.^{4,6} La EF puede manifestarse en pacientes pediátricos con factores de riesgo (FR) específicos, que pueden ser adquiri-

dos, congénitos, biológicos y asociados al hongo patógeno.⁴

Adquiridos: el uso prolongado de catéteres intravasculares, para el uso de nutrición parenteral total, quimioterapia y hemodiálisis, incrementa la posibilidad de entrada y colonización de hongos patógenos. En niños, la colocación de catéteres vasculares umbilicales o centrales es común y ocurre hasta en 80% de los pacientes con EF. Los vasos sanguíneos más pequeños en los niños favorecen la formación de trombos y tromboflebitis, lo que en última instancia puede llevar al desarrollo de EF.^{2,4,7}

La cirugía correctiva o paliativa de las anomalías cardíacas, que incluye la colocación de parches valvulares, injertos vasculares y válvulas protésicas aumentan el riesgo de EF. Aproximadamente uno de cada ocho pacientes con EF tiene antecedentes de cirugía cardíaca.⁸ El uso prolongado de antibióticos de amplio espectro aumenta la susceptibilidad a la EF, especialmente en pacientes pediátricos. Las diferencias fisiológicas en los niños, como el mayor contenido de agua, la menor fracción de proteínas plasmáticas, el metabolismo hepático y renal inmaduro, pueden influir en la respuesta de estos medicamentos y alterar su distribución, metabolismo y eliminación.^{7,9} Otros FR incluyen la inmunosupresión crónica, ya sea por condiciones médicas subyacentes o al uso de medicamentos inmunosupresores como los corticosteroides.^{4,9}

Congénitos: en niños con cardiopatías congénitas y lesiones estructurales, el riesgo de desarrollar EI es notablemente elevado debido al flujo sanguíneo turbulento que daña el endotelio y promueve la formación de vegetaciones. Esta condición afecta aproximadamente 50-70% de los niños con malformaciones cardíacas, con un riesgo hasta 170 veces mayor que en otros grupos etarios. Anomalías como el defecto ventricular septal, defecto atrial septal, ductus arterioso persistente y tetralogía de Fallot, junto a anomalías valvulares, incrementan el riesgo de endocarditis fúngica. Los niños con neoplasias presentan factores de riesgo adicionales como la inmunosupresión asociada, déficit nutricional y tratamientos agresivos, propiciando la aparición de EF.^{4,9}

Biológicos: el bajo peso al nacer (menos de 1,500 gramos) y la prematuridad son FR que aumentan la predisposición de los niños a desarrollar EF. Estos niños suelen presentar una inmadurez funcional de los fagocitos mononucleares y polimorfonucleares, así como de los linfocitos T, lo que afecta su capa-

cidad para combatir eficientemente las infecciones causadas por hongos.^{7,9,10}

Asociados al hongo patógeno: Candida spp. se atribuye aproximadamente la mitad de los casos, mientras que *Aspergillus spp.* representa alrededor de 25%, y el restante 25% involucra a otros hongos menos comunes.^{11,12} Tanto *Candida spp.* como *Aspergillus spp.* tienen factores de riesgo específicos asociados con la EF. En el caso de *Candida spp.*, estos factores incluyen prematuridad, bacteriemias, hospitalizaciones prolongadas y diarrea por *Clostridioides difficile*. En neonatos prematuros, la frecuencia y gravedad de la infección por *Candida spp.* muestran una relación inversa con la edad gestacional y el peso al nacer. Para *Aspergillus spp.*, se identifican factores adicionales como niños mayores y diversos estados de deficiencia inmunitaria asociados a neoplasias hematológicas, quimioterapia, terapia citotóxica y trasplantes de médula ósea u órganos sólidos.¹³⁻¹⁶ En un metaanálisis realizado por Millar y colaboradores se evidenció que conforme los pacientes pediátricos crecen, se observa una disminución en la incidencia de EF debido a *Candida spp.*, mientras que la incidencia por *Aspergillus spp.* tiende a aumentar.^{9,13}

En algunos casos, la EF puede ocurrir en niños sin condiciones crónicas o con cardiopatías congénitas. Esto puede deberse a una afección cardíaca subclínica no detectada previamente o a FR sistémicos desconocidos. Aproximadamente 8-10% de los casos de EI en niños sanos y sin FR conocidos se atribuyen a esta condición. Es importante considerar la probabilidad de EF incluso en pacientes sin condiciones subyacentes aparentes.^{4,6} Los FR mencionados son significativos debido a que, en el pasado, un número considerable de pacientes no recibía un diagnóstico de EF hasta después de su fallecimiento, mediante un examen *post mortem*.

Síntomas y signos

En los neonatos, se presenta de forma aguda, con un curso clínico menor a dos semanas, lo cual puede llevar a un deterioro rápido. Los síntomas incluyen fiebre, taquicardia, soplo cardíaco, dificultad respiratoria, intolerancia a la alimentación, vómitos e hipotensión. Estos síntomas son variables e inespecíficos, se superponen con los síntomas de neumonía, septicemia o falla cardíaca.^{4,17-19} En los niños, la presentación suele ser subaguda, caracterizada por síntomas como fiebre, fatiga, escalofríos, mialgias,

soplo cardíaco y pérdida de peso. La intolerancia al ejercicio también puede estar presente. En los pacientes con cardiopatías congénitas cianógenas, la sospecha surge por la disminución de la saturación de oxígeno causada por la obstrucción del flujo sanguíneo.^{4,20}

Las manifestaciones clínicas de la EF se relacionan con cuatro procesos subyacentes: fungemia, valvulitis, respuesta inmunológica y embolia. La fungemia, caracterizada por presentar fiebre por un periodo prolongado (más de dos semanas) y puede ir acompañada de esplenomegalia. La valvulitis se manifiesta con la aparición de un nuevo soplo cardíaco o cambios en uno previo y si no se diagnostica oportunamente, pueden desarrollarse síntomas de insuficiencia cardíaca. La respuesta inmunológica puede manifestarse en la piel con lesiones como macronódulos, nódulos de Osler o lesiones Janeway, aunque estas manifestaciones pueden ser difíciles de visualizar en niños.²⁰

Además, pueden presentarse síntomas relacionados con la embolia en diferentes órganos, como el encéfalo (convulsiones, cefalea, alteración del estado mental), los pulmones (tos, disnea, dolor torácico y hemoptisis), los riñones (oliguria), el tracto gastrointestinal (dolor abdominal agudo debido a la isquemia mesentérica) y los ojos (manchas de Roth). Es importante tener en cuenta que la EF puede presentar manifestaciones atípicas y no siempre sigue un patrón característico.^{11,21,22} La EF puede ser una patología de difícil diagnóstico, por su cuadro clínico inespecífico y pueden superponerse con la endocarditis bacteriana.²³

El pronóstico desfavorable puede estar asociado a la presencia de vegetaciones grandes y voluminosas, a la capacidad invasiva de los hongos en el miocardio, a la diseminación generalizada de embolias sépticas en todo el organismo, a la limitada efectividad de los agentes antifúngicos, a la relación desfavorable entre la toxicidad y eficacia de los antifúngicos disponibles, y a la ausencia de actividad fungicida de dichos compuestos.¹

Endocarditis Team

En la *Guía Europea de 2015 para el manejo de EI* se resalta la relevancia de implementar equipos de manejo multidisciplinario de endocarditis, conocidos como *Endocarditis Team*, en los centros hospitalarios de referencia. Estos equipos están conformados como mínimo por un infectólogo pediatra y un cardió-

logo pediatra con entrenamiento en ecocardiografía y, si están disponibles, también cirujanos cardiovasculares, microbiólogos, intensivistas y radiólogos. Estos equipos multidisciplinares desempeñan un papel crucial al evaluar de manera integral a los pacientes con sospecha de EI, teniendo en cuenta la duración de las manifestaciones clínicas, la edad del paciente y los FR asociados que son sólo algunos de los elementos considerados en la toma de decisiones. La implementación del *Endocarditis Team* ha demostrado ser beneficiosa, porque se observa una disminución de la mortalidad en 10%.²⁴⁻²⁶

Criterios de Duke Modificados

El diagnóstico de la EI en la práctica clínica se establece al identificar la combinación de un síndrome infeccioso junto con una afectación reciente demostrable del endocardio. Para facilitar este difícil diagnóstico, se propusieron los Criterios de Duke Modificados, los cuales son utilizados para la clasificación diagnóstica de esta enfermedad. La EI en pediatría se diagnostica con base en estos criterios modificados en el año 2000 (*Tabla 1*).^{27,28}

Interpretación de los criterios de Duke modificados: para confirmar el diagnóstico de EI, se requiere el cumplimiento de criterios patológicos y clínicos. Los criterios clínicos pueden clasificarse en tres categorías: definitiva, posible y descartada.^{27,28} (*Tabla 2*) Estos criterios han demostrado ser más sensibles y específicos en niños, con una precisión de aproximadamente 80%. Sin embargo, en pacientes con dispositivos intracardiacos o válvulas protésicas, la sensibilidad de estos criterios es baja, lo cual hace necesario considerar otras modalidades de imagen para el diagnóstico de la EI.^{27,29} Es importante destacar que no incluyen pruebas serológicas y moleculares para detectar los principales hongos patógenos asociados a la EI. Sin embargo, estas pruebas gozan del beneficio de contar con alta sensibilidad y especificidad.³⁰

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Hemocultivo

Debido a que los hemocultivos se consideran el estándar de oro en el diagnóstico microbiológico de EI, la correcta toma de muestras está asociada con mayor aislamiento de los microorganismos patógenos. Se ha observado que, con una técnica

Tabla 1: Definiciones de los términos utilizados en los CDM para el diagnóstico de EI.

Criterios mayores
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemocultivos positivos para EI <ol style="list-style-type: none"> a. Microorganismos típicos compatibles con EI de dos hemocultivos separados: <ol style="list-style-type: none"> a1. <i>Streptococcus viridans</i>, <i>S. gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i>), o grupo HACEK a2. <i>Staphylococcus aureus</i> o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco primario b. Microorganismos compatibles con EI obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos: <ol style="list-style-type: none"> b1. Al menos dos hemocultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas con un intervalo > 12 horas o b2. En tres o la mayoría de al menos cuatro hemocultivos separados (al menos una hora entre la primera y última muestra) o b3. Un único hemocultivo positivo para <i>Coxiella burnetii</i> o un título de anticuerpos IgG de antifase-I > 1:800 2. Evidencia de afectación endocárdica <ol style="list-style-type: none"> a. Ecocardiograma positivo (ETE recomendada en válvulas protésicas, considerada como posible EI según los criterios clínicos, o en casos de EI complicada; la ETT como primera prueba en otros pacientes) para la EI, definida como: <ol style="list-style-type: none"> a1. Masa intracardiaca oscilante en la válvula o estructuras de soporte, en el trayecto de los chorros de regurgitación o en material implantado en ausencia de una explicación anatómica alternativa o a2. Abscesos o a3. Dehiscencia parcial nueva de válvula protésica o b. Nueva regurgitación valvular (empeoramiento o cambio de un soplo preexistente no es suficiente)
Criterios menores
<ol style="list-style-type: none"> 1. Predisposiciones como enfermedad cardíaca predisponente o uso de drogas por vía parenteral 2. Fiebre, definida como temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 3. Fenómenos vasculares: émbolos arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurisma infeccioso (micótico), hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway 4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide 5. Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple un criterio mayor de los que se indican más arriba o evidencia serológica de infección activa con un microorganismo compatible con EI

EI = endocarditis infecciosa. HACEK = *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* y *K. denitrificans*. Ig = inmunoglobulina. ETE = ecocardiografía transesofágica. ETT = ecocardiografía transtorácica. IV = intravenoso.

adecuada, la tasa de aislamiento en el primer hemocultivo puede ser de 60-80%, aumentando a 80-90% con dos hemocultivos y alcanzando hasta 99% con el tercer hemocultivo. Para mejorar la eficacia del aislamiento, es crucial tomar un volumen suficiente de sangre, especialmente en infecciones fúngicas donde el inóculo de hongos en la sangre es bajo. Un estudio demostró que inóculos más grandes aumentaron la detección de crecimiento, llegando a 79% con 1,000 células por frasco.³¹⁻³³ En niños, obtener volúmenes adecuados de sangre para hemocultivos puede ser un desafío debido a su baja superficie corporal. A diferencia de otros grupos de edad, obtener grandes cantidades de sangre recomendadas puede ser difícil en niños, lo que dificulta la obtención de muestras repetidas y volúmenes suficientes para cultivos. Las pautas de la *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* / *American Society for Microbiology (ASM)* establecen directrices específicas en función del peso del paciente. Se recomiendan de 1 a 5 mL de sangre (dilución 1:5) en lactantes y niños pequeños, y de 5 a 10 mL (dilución 1:10) en niños mayores. La correcta desinfección de la piel durante la toma de muestras es esencial para evitar la contaminación. Además, el momento adecuado para la extracción es importante, ya que algunos microorganismos pueden estar más presentes en la sangre en momentos específicos durante la enfermedad.^{4,31,32,34,35} La eficacia de los hemocultivos en la detección de microorganismos puede variar según el tipo de organismo. En general, la mayoría arroja resultados positivos en 48 horas. No obstante, en el caso de fungemias, el crecimiento de hongos puede ser más lento. La mayoría de los hongos se aíslan en los primeros tres días, aunque especies como *Candida glabrata* pueden requerir un tiempo de incubación más prolongado para ser detectadas en los cultivos sanguíneos. Según un estudio retrospectivo, el tiempo promedio para obtener cultivos positivos de *C. albicans* y *C. glabrata* es de 35.3 ± 18.1 horas y 80.0 ± 22.4 horas, respectivamente.^{32,33,36,37} Si existe una alta sospecha de fungemia, pero los hemocultivos continúan siendo negativos después de cinco días, se puede considerar ampliar el tiempo de incubación para aumentar las posibilidades de detección.³⁸ La tasa de positividad en los hemocultivos varía según el tipo de hongo. Los hongos levaduriformes, como *Candida* spp., muestran tasas de positividad entre 40 y 80% en los casos estudiados. Por otro lado, los hongos de tipo espora, como *Aspergillus* spp., tienen una tasa de positividad aún más baja en los

hemocultivos, estimada entre 30 y 40%. Un análisis sistemático realizado por Meena y colaboradores reveló que la positividad en los hemocultivos era significativamente menor en casos de endocarditis causada por *Aspergillus* en comparación con la causada por *Candida*.^{21,38-40}

Cultivo de tejido

Este método se considera el estándar de oro cuando los hemocultivos son negativos y se sospecha que un hongo patógeno sea el causante de la EI.^{11,41} El procedimiento para obtener este tejido es invasivo e implica la extracción de tejido valvular nativo o protésico, así como de vegetaciones y embolizaciones periféricas. Aunque el momento óptimo para realizar este procedimiento no está completamente definido, un artículo de revisión realizado por Liesman y colaboradores sugiere un plazo de siete días. Una vez obtenido el tejido, se realiza un examen anato-

Tabla 2: Criterios clínicos de Duke para el diagnóstico de EI.

El definida
<p>Criterios patológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Microorganismos demostrados por cultivo o en un examen histológico de una vegetación, vegetación que ha embolizado o absceso intracardiaco Lesiones patológicas, vegetación o absceso intracardiaco confirmado por examen histológico que muestra endocarditis activa <p>Criterios clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 3 criterios menores o 5 criterios menores
El posible
<ul style="list-style-type: none"> 1 criterio mayor y 1 criterio menor o 3 criterios menores
El descartada
<p>Diagnóstico alternativo firme o</p> <ul style="list-style-type: none"> Resolución de los síntomas de EI con tratamiento antibiótico \leq 4 días o Ausencia de evidencia patológica de EI en la cirugía o necropsia con tratamiento antibiótico \leq 4 días o no se cumplen los criterios de posible EI ya indicados
<p>EI = endocarditis infecciosa.</p>

mopatológico, histopatológico y cultivos en un laboratorio de Patología y/o Microbiología.^{38,41,42} Durante el examen anatomopatológico, se observa que las vegetaciones y las embolizaciones pueden tener características variables, como ser blandas, frágiles o firmes, y su forma y tamaño pueden variar según el microorganismo infeccioso presente. Sin embargo, no siempre se observan vegetaciones discretas. En el examen histopatológico se utiliza la microscopía directa y se aplican diversas técnicas de tinción, como la hematoxilina-eosina (H&E), ácido peryódico de Schiff (PAS), plata metenamina de Gomori (GMS), entre otras. Estas técnicas permiten visualizar una gran masa fúngica compuesta por hongos filamentosos, hifas y pseudohifas, que se distribuyen ampliamente alrededor del sitio de la vegetación, con o sin infiltrado inflamatorio evidente.^{13,38,41,43} En una revisión sistemática realizada por Ganesan y su equipo se realizaron hemocultivos fúngicos en ocho casos y se llevaron a cabo estudios histológicos del tejido obtenido. En cuatro de estos casos, en los que los cultivos sanguíneos resultaron negativos para la presencia de hongos. Se detectaron hongos patógenos en los resultados histológicos. Específicamente, se identificó la presencia de *A. niger* en un caso, *A. flavus* en dos casos y *A. fumigatus* en otro caso.^{7,44} Los cultivos del material obtenido para el diagnóstico microbiológico presentan una alta tasa de aislamiento, con una efectividad de 91.1%. Sin embargo, una desventaja significativa de este método es que los resultados suelen tardar entre siete y diez días en estar disponibles. Esta demora puede generar cierta incertidumbre y retrasar el inicio del tratamiento específico para el microorganismo identificado. Por lo tanto, es importante tener en cuenta esta limitación y considerar otras opciones de diagnóstico más rápidas.⁴²

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

Durante el crecimiento fúngico en el organismo, se liberan diferentes componentes de la pared celular (galactomanano, manano, β -1-3-D-glucano) que generan respuestas inmunitarias a través de la producción de anticuerpos. Las pruebas serológicas dirigidas contra los antígenos y los anticuerpos han demostrado ser útiles en el diagnóstico de fungemias, debido a que presentan sensibilidad y especificidad elevada y un valor predictivo negativo confiable. Sin embargo, la interpretación de estas depende del contexto clínico y la experiencia del

médico tratante. Finalmente, las pruebas serológicas en la EF pediátrica han demostrado en varios estudios ser una herramienta confiable para su diagnóstico o exclusión en comparación de los hemocultivos.^{45,46}

Galactomanano (GM): es un polisacárido presente en la pared celular de *Aspergillus* spp. Está compuesto por una columna vertebral de manosa y cadenas laterales de galactofurano con un tamaño entre 35-200kDa. Este antígeno se secreta cuando *Aspergillus* spp. está en su fase de crecimiento por lo que es un indicador confiable de este suceso dentro del ser humano. El GM puede ser detectado a través de los inmunoensayos, los dispositivos de flujo lateral y los ensayos de flujo lateral.^{47,48} La detección del GM presenta situaciones donde puede haber falsos negativos, como lo son el uso reciente de soluciones isotónicas *Plasmalyte* por su contenido de gluconato, uso reciente de antibióticos betalactámicos, fiebre de origen desconocido en pacientes pediátricos y colonización de pacientes neonatales con especies de *Bifidobacterium bifidum* que es parte de la microbiota de la leche materna. Teniendo en cuenta esto, la interpretación de la prueba se deberá realizar con base a la sospecha clínica, factores de riesgo asociados y las concentraciones elevadas por encima del punto de corte establecido.^{45,48} En comparación con los hemocultivos, el GM tiene mejor sensibilidad y especificidad para detectar *Aspergillus* spp. Los hemocultivos tienen una tasa de detección de 4-30%, mientras que el GM tiene una sensibilidad de 0.8 y una especificidad de 0.88. En la población pediátrica se considera que los niveles séricos de GM son positivos cuando en dos tomas consecutivas el valor detectado es mayor a 0.5 ng/ml.^{44,48-50} Esta prueba se ha utilizado en el diagnóstico de aspergilosis invasivas como la aspergilosis cerebral, aspergilosis invasiva en pacientes con neoplasias hematológicas, aspergilosis pulmonar y rinosinusitis crónica. Sin embargo, esta prueba no se utiliza rutinariamente para el diagnóstico de endocarditis fúngica por *Aspergillus* spp.^{21,50,51} Al respecto, en un estudio realizado por Badiie y su equipo sobre el uso de GM en el diagnóstico de endocarditis y mediastinitis por *Aspergillus* spp., se encontró que sólo dos de los siete pacientes evaluados tuvieron resultados positivos en la prueba. Estos resultados se obtuvieron utilizando un valor positivo de niveles de antígenos superiores a 1 ng/ml.⁴⁴ Por otro lado, un informe de Lefort et al, los niveles séricos de GM tienen una sensibilidad

del 83% en el diagnóstico de EF por *Aspergillus* spp. Esto indica que esta prueba podría ser útil como un complemento diagnóstico en casos de EF causada por este hongo patógeno.²¹

Manano (Mn) y anticuerpo anti-manano (Anti-Mn): el antígeno Mn, un polisacárido presente en la superficie de la pared celular de varios hongos patógenos es de los principales antígenos de superficie de *Candida* spp. que circulan durante la infección. Una de las principales desventajas de esta es que tiene limitada sensibilidad y especificidad que mejoran al combinarse con otras pruebas tanto serológicas como moleculares, mejorando el rendimiento diagnóstico en pacientes con candidemia.^{46,52-54} La prueba presenta falsos positivos en situaciones de colonización y falsos negativos atribuida a la eliminación rápida del Mn del suero. El Mn tiene una mayor positividad en pacientes con candidemia y neutropenia, por lo que su uso en este grupo de pacientes es recomendado.⁴⁶ El Mn tiene una sensibilidad de 58-90% y una especificidad de 46-92%. El Anti-Mn tiene una sensibilidad de 40-70% y una especificidad de 58-88%. Hay que tener en cuenta que las muestras de suero con una alta detección de Mn a menudo tienen niveles bajos o indetectables de Anti-Mn y viceversa, por lo que se recomienda realizar las pruebas en conjunto ya que mejoran la sensibilidad y especificidad.^{45,46,52-55} Por otra parte, aún deben realizarse estudios para establecer los valores umbral específicos para la población pediátrica que permitirá definir con mayor precisión los puntos de corte para la interpretación de los resultados en niños.⁵⁶

β -1-3-D-glucano (BDG): es un polisacárido presente en la pared celular de varios hongos, compuesto por varios monómeros de glucosa unidos con enlaces β -1-3. Durante las infecciones fúngicas, el BDG es liberado y puede detectarse en líquidos biológicos, especialmente en el suero en el caso de micosis invasivas. Por lo tanto, esta prueba se utiliza como indicador de infección fúngica, sin poder identificar la especie específica.^{45,57,58} La prueba de BDG puede tener resultados falsos positivos, con el uso de membranas de diálisis y filtros hechos con celulosa, productos fabricados con componentes similares al glucano como inmunoglobulinas intravenosas, polisacáridos antitumorales, gasas de algodón y esponjas utilizadas en cirugías, así como algunos medicamentos como el crestin, escleroglucano, esquizofilan, amoxicilina-ácido clavulánico y piperacilina-tazobactam. Además, es importante considerar

los falsos negativos al interpretar los resultados que incluyan la presencia de sueros hiperpigmentados, con niveles elevados de bilirrubinas y triglicéridos, el uso de tratamiento empírico o profilaxis antifúngica y la especie de hongo infectante.^{38,40,54,59} El BDG tiene un alto valor predictivo negativo, por lo que su ausencia en suero excluye la presencia de fungemias invasivas con una tasa superior a 95%. Otro punto a recalcar es que la positividad del BDG sérico no es suficiente por sí solo para guiar la terapia antifúngica de manera confiable.⁵⁷ La revisión sistemática realizada por Meena et al proporciona evidencia sólida de que la prueba de BDG tiene un alto rendimiento en la detección de la EF, con una positividad de 89%. Esto indica que la prueba es efectiva para identificar la presencia de infección fúngica en este contexto clínico. Además, el informe de Lefort et al destaca la sensibilidad de 100% del BDG para el diagnóstico de endocarditis causada por *Candida* spp. Esto respalda aún más la utilidad de la prueba en la detección específica de esta enfermedad.^{2,21} Es importante destacar que el BDG puede desempeñar un papel crucial en la detección temprana de la endocarditis fúngica, ya que puede detectar la presencia de la infección antes de que los cultivos microbiológicos muestran crecimiento del organismo. Los hallazgos discutidos por Dixit y colaboradores respaldan la idea de que el BDG es una herramienta diagnóstica clave en el manejo de la EF.⁵⁹

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Las pruebas moleculares se basan en la detección de ácidos nucleicos en muestras microbiológicas mediante la secuenciación y amplificación de regiones conservadas en los ribosomas fúngicos. En comparación con el hemocultivo, estas pruebas ofrecen una alta sensibilidad y especificidad, permiten detectar genes de resistencia, facilitando la selección del antifúngico adecuado. Sin embargo, estas pruebas no se reconocen dentro de los Criterios de Duke modificados, aun cuando tienen mayores beneficios en comparación del hemocultivo en la capacidad de detectar especies de hongos patógenos.⁶⁰⁻⁶² La identificación molecular de hongos se basa en la detección de regiones de ácido desoxirribonucleico secuenciadas en el campo de la ecología molecular de los hongos. Estas regiones conocidas como códigos de barras fúngicas, incluyen a las secuencias *International Transcribed Spacer (ITS)* e *Intergenic Spacers (IGS)*. Para la detección de especies de

Candida, se utilizan cebadores específicos como ITS1 ITS3 y el ITS4 reverso que amplifican regiones conservadas del ADN ribosomal de las subunidades 18S 5,8S y 28S. En el caso de las especies de *Aspergillus*, se puede utilizar la amplificación del gen *benA*, que codifica la proteína Beta tubulina. Estas regiones específicas de ADN se utilizan para identificar las especies fúngicas a nivel molecular.^{62,63} Las pruebas moleculares en comparación con el hemocultivo ofrecen ventajas significativas. Estas pruebas permiten obtener resultados más rápidos, detectando el material genético fúngico precozmente. Además, ofrecen la ventaja de detectar rápidamente los patógenos en cantidades mínimas de material biológico. Adicionalmente, identifican genes de resistencia fúngica, lo cual es fundamental para seleccionar el tratamiento adecuado, pudiendo redirigir el tratamiento si fuera necesario.^{32,62,64} Las desventajas de las pruebas moleculares son los costos, dado que estas pruebas tienen un costo elevado de fabricación, requieren laboratorios moleculares especializados y personal capacitado para la realización. Por otra parte, ciertas sustancias en la sangre como el hierro y las inmunoglobulinas pueden actuar como inhibidores de la subunidad 18S.⁶⁰

Comparación con el hemocultivo

El hemocultivo tiene una sensibilidad limitada para detectar *Candida* spp de hasta 50% y *Aspergillus* spp del 4 al 30% por lo que es difícil aislar al hongo patógeno. En este sentido, un estudio realizado por Fuchs et al comparó la sensibilidad de la PCR en tiempo real multiplex específico de *Candida* spp. (*Fungiplex*[®] *Candida* IVD Real-Time PCR Kit) con los hemocultivos. Los resultados demostraron una sensibilidad de 100% y especificidad de 94% en muestras de sangre completa de pacientes con alto riesgo de candidemia, superando así la eficacia de los hemocultivos.^{65,66} Por otra parte, la PCR para la detección de *Aspergillus* spp. se utiliza no sólo en muestras de sangre sino también en otros fluidos, como parte del diagnóstico de la AI, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Su aplicación se ha validado particularmente en el diagnóstico de la aspergilosis invasiva en pacientes hemato-oncológicos con antecedentes de trasplante de células madre hematopoyéticas, teniendo recomendación de clase A por la *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*, *the European Confederation of Medical Mycology*

(*ECMM*) and the *European Respiratory Society (ERS)*.⁶⁷ En un metaanálisis de Cochrane que evaluó la precisión diagnóstica de la PCR en el diagnóstico de la AI en pacientes inmunocomprometidos, se encontró que la sensibilidad fue de 79.2% y la especificidad fue de 79.6%. Estos resultados indican que la PCR, al igual que otras pruebas serológicas, presentan un alto valor predictivo negativo.^{68,69} En un estudio de revisión realizado por Huppler y su equipo se analizaron 13 estudios retrospectivos que evaluaron la utilidad de la PCR de *Aspergillus* spp. o PCR panfúngica en la población pediátrica. Los resultados obtenidos han mostrado una variabilidad considerable, con sensibilidades que oscilaron entre 63 y 100%, dependiendo del estudio, la población de pacientes específica y la selección del ensayo de PCR.⁷⁰ Aunque estos estudios han demostrado alta sensibilidad en comparación del hemocultivo, presenta la ausencia de metodología estandarizada limita el uso de esta técnica en el diagnóstico de fungemias en la población pediátrica.^{70,71}

Relevancia en la endocarditis fúngica

Una revisión sistemática de Meena y su equipo proporciona evidencia de la utilidad de la PCR en el diagnóstico de la EF, con una sensibilidad de 92%. En el estudio, de los 22 casos analizados, nueve estaban asociados con endocarditis causada por *Candida* spp. y cuatro correspondían a endocarditis por *Aspergillus* spp.²¹ En un estudio reciente de validación realizado por Grijalva y colaboradores investigó muestras valvulares de 15 pacientes con EI definida que dieron resultados negativos en los cultivos convencionales. En 93% de los casos negativos en cultivo, se logró identificar que algunos casos eran causados por *C. albicans* y *Aspergillus* spp.⁶⁸ Los hallazgos mencionados previamente respaldan la relevancia de incorporar las pruebas moleculares capaces de detectar hongos patógenos como parte de los Criterios mayores de Duke modificados en el diagnóstico de la EI con sospecha de EF. Esto se debe a que estas pruebas ofrecen una velocidad, sensibilidad y especificidad superiores en comparación con los métodos convencionales.

DISCUSIÓN

La EF es la inflamación del endocardio causado por infecciones fúngicas invasivas. Esta enfermedad ha surgido en tiempos modernos y ha mostrado un

notable incremento en su incidencia en pacientes pediátricos. Este aumento es debido a los avances médicos y la atención de neonatos y niños en estado crítico, lo que ha mejorado la supervivencia de pacientes con enfermedades graves o que se someten a procedimientos médicos invasivos. Sin embargo, este progreso también ha aumentado la población en riesgo de desarrollar fungemias y, por ende, la probabilidad de padecer EF.^{2,4}

Por lo que el diagnóstico temprano de la EF es crucial debido a su alta tasa de mortalidad, que puede oscilar entre 30 y 50%. Es fundamental considerar los FR específicos del paciente, ya que estos pueden proporcionar pistas importantes para sospechar esta enfermedad. En Latinoamérica, los FR asociados a la EF no difieren significativamente de los reportados en países desarrollados. Algunos FR relevantes para el desarrollo de esta patología incluyen las CC estructurales, el uso prolongado de catéteres venosos y la prematuridad.^{6,9,11}

El cuadro clínico de la EF es difícil de distinguir de otras causas microbianas de EI, y hay pocas diferencias significativas como un curso más crónico y presentar manifestaciones atípicas secundarias a embolizaciones. El resto del cuadro clínico consiste en los signos y síntomas típicos de una EI como la fiebre, soplos cardíacos, signos de insuficiencia cardíaca, manifestaciones inmunológicas, entre otros, lo cual hace improbable que en el abordaje inicial se considere una causa fúngica. Cuando un paciente presenta estos antecedentes de riesgo, un curso crónico del padecimiento y la ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico empírico se levantan altas sospechas clínicas de EF.^{11,18,21}

El diagnóstico de la EI requiere de la participación de médicos especializados, quienes desempeñan un papel crucial para orientar y coordinar el proceso diagnóstico y terapéutico. En los países desarrollados, el enfoque diagnóstico se beneficia de la existencia de *Endocarditis Teams*. En contraste, en Latinoamérica el abordaje de la EI depende principalmente de los pediatras de atención permanente, quienes realizan la evaluación inicial e instauran las medidas terapéuticas iniciales por la disponibilidad limitada de especialistas en algunas regiones, quienes fungen como interconsultantes independientes posterior al abordaje inicial.²⁴⁻²⁶ La ausencia de acompañamiento de los especialistas en el abordaje inicial del paciente con sospecha clínica de EI, con la limitada disponibilidad de los equipos de diagnóstico

adecuados, retrasa significativamente el diagnóstico en la región.

Los Criterios de Duke Modificados se utilizan en el diagnóstico de Endocarditis Infecciosa en niños. Estos criterios involucran criterios mayores y menores, pero presentan limitaciones en la detección de hongos, ya que los hemocultivos son poco sensibles y requieren periodos de incubación prolongados. Además, no consideran pruebas adicionales para agentes fúngicos comunes, lo que puede generar un sesgo en el diagnóstico.^{21,27,28}

Cuando se sospecha EF, se recurre a pruebas como serología y técnicas moleculares. Si no están disponibles, se realiza un examen directo de tejidos valvulares y vegetaciones a través de histopatología y cultivos por biopsias. Las serologías como BDG, GM, Mn y A-Mn son más sensibles y rápidas que los hemocultivos, siendo útiles en casos de candidemia y aspergilosis invasiva en grupos de riesgo. Sin embargo, su aplicación específica en EF no está completamente establecida. Además, es fundamental tener presente que la interpretación correcta de los resultados de estas pruebas requiere la experiencia y el juicio clínico de especialistas en el tema.²¹

Las técnicas moleculares para detectar ADN de hongos muestran incertidumbre en pacientes pediátricos y su uso se basa en estudios en adultos, que han demostrado mayor eficacia y rapidez en resultados. En ausencia de pruebas concluyentes, los cultivos de tejidos son la principal opción, aunque pueden ser demorados y no siempre arrojan resultados positivos, especialmente en infecciones fúngicas, y que en países latinoamericanos este procedimiento se realiza únicamente en centros y laboratorios especializados que cuentan con el personal capacitado, con experiencia y recursos adecuados para llevar a cabo este proceso.^{38,39,42}

En Latinoamérica, el diagnóstico de la EF enfrenta desafíos distintos a los países desarrollados debido a las características socioeconómicas de la región. Casi toda la región tiene ingresos bajos y medianos, lo que dificulta el acceso a recursos y tecnologías avanzadas para la detección de hongos en los laboratorios de diagnóstico. Esto plantea un desafío significativo en el objetivo de asegurar que todos los pacientes tengan acceso oportuno al tratamiento antifúngico necesario.⁷²

La *European Confederation of Medical Mycology* (ECMM) evalúa los laboratorios de diagnóstico fúngico en cuatro categorías de acuerdo a su excelencia en *Blue*, *Silver*, *Gold* y *Diamond*. La categoría *Blue*

es otorgada a los centros fúngicos que cumplen con ciertos criterios y podrían ser considerados como candidatos a convertirse en centros de excelencia en los próximos años.⁷²

En un artículo de revisión realizado por Falci y colaboradores, en el que se obtuvieron datos de 129 instituciones latinoamericanas, se evaluó la capacidad de detección fúngica tomando en consideración la estructura de los laboratorios y los métodos serológicos y moleculares utilizados. De todas las instituciones evaluadas, sólo 9% fue clasificado en la categoría *Blue*. Esta cifra objetivamente refleja la escasez de recursos predominante en los laboratorios de la región.⁷²

El estudio reveló que los hemocultivos están presentes en 78% de estos. En cuanto a las pruebas serológicas, 51% de los laboratorios cuenta con disponibilidad de pruebas para detectar *Aspergillus*,²⁸ 48% dispone de pruebas de GM y sólo 17% tiene pruebas de BDG. Además, detectaron que 59% de los laboratorios no cuentan con detección molecular y optan por enviar las muestras a laboratorios externos para realizar estas pruebas. Por último, entre los laboratorios que tienen la capacidad de realizar pruebas moleculares, sólo 45% puede detectar mohos a nivel de género y 17% puede identificar el género de las levaduras.⁷²

Con base en lo expuesto, se evidencia un sesgo en el diagnóstico de las fungemias, especialmente la EF, en Latinoamérica. En los laboratorios nacionales de estos países se enfrenta una gran demanda para el diagnóstico de otras enfermedades infecciosas, muchas de ellas epidémicas, y la escasez de personal capacitado representa una limitación adicional. A pesar de esta situación, se han adoptado enfoques alternativos para garantizar un tratamiento oportuno. Estos enfoques incluyen una exhaustiva evaluación de los FR del paciente, una cuidadosa evaluación clínica para asegurar un tratamiento adecuado, incluso cuando hay falta de pruebas microbiológicas. En última instancia se realizan biopsias para la detección microscópica directa de los hongos y el cultivo de los tejidos.^{73,74}

CONCLUSIÓN

La EF presenta un desafío diagnóstico, especialmente en pacientes pediátricos. Los métodos tradicionales como el hemocultivo tienen limitaciones en la detección de hongos, lo que destaca la importancia de las pruebas complementarias como las serológicas y moleculares.

Estas últimas parecen prometedoras para un diagnóstico eficaz de EF, aunque su implementación aún se encuentra en desarrollo. En Latinoamérica, la limitada infraestructura de los laboratorios de diagnóstico ha contribuido al subdiagnóstico de esta enfermedad, lo que resalta la urgente necesidad de equipar los laboratorios con pruebas diagnósticas adecuadas.

REFERENCIAS

- Luca A C, Curpan A S, Adumitrachioaiei H, Ciobanu I, Dragomirescu C, Manea R S, et al. Difficulties in diagnosis and therapy of infective endocarditis in children and adolescents-cohort study. *Healthcare* [en línea]. 2021; 9 (6): 760. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9032/9/6/760>
- Kumar V M, Kumar B A, Jaiswal R, Gupta A, Gupta A. Fungal endocarditis in neonate. *Int J Contemp Pediatr*. 2020; 7 (9): 1923-1925. Disponible en: <https://www.ijpediatrics.com/index.php/ijcp/article/view/3567/2399>
- Holland T L, Baddour L M, Bayer A S, Hoen B, Miro J M, Fowler V G Jr. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2 (16959): 1-22. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrdp201659>
- Vicent L, Luna R, Martínez-Sellés M. Pediatric infective endocarditis: a literature review. *J Clin Med*. 2022; 11 (3217): 1-18. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/11/3217>
- de Moraes-Pinto MI, Ferrarini MAG. Opportunistic infections in pediatrics: when to suspect and how to approach. *J Pediatr (Rio J)*. 2020; 96 (1): 47-57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755719305431>
- Carcellera A, Lebelb MH, Larosea G, Boutinc C. Nuevas tendencias de la endocarditis pediátrica. *An Pediatr*. 2005; 63 (5): 396-402. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-13080402>
- Ganesan V, Ponnusamy SS, Sundaramurthy R. Fungal endocarditis in paediatrics: a review of 192 cases (1971-2016). *Cardiology in the Young*. 2017; 0: 1-7. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/cardiology-in-the-young/article/abs/fungal-endocarditis-in-paediatrics-a-review-of-192-cases-19712016/108144EE5316C4ADC27E180C6EAAAF33>
- Cullen PJ, González RJ, Hidalgo MM, López CC, Martínez A, Barrón R et al. Endocarditis infecciosa neonatal: diagnóstico y tratamiento. *Rev Mex Pediatr*. 2019; 86 (5): 202-209. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/rmp/v86n5/0035-0052-rmp-86-05-202.pdf>
- Millar BC, Jugo J, Moore JE. Fungal endocarditis in neonates and children. *Pediatr Cardiol*. 2004; 26 (5): 517-536. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00246-004-0831-1>
- Nicolae G, Nicolescu A, Vintila AM, Diaconu A, Andronache A, Duica G et al. Giant cardiac mass detected to an infant with normal fetal echography and no systolic murmur in early postnatal evolution. *MAEDICA*. 2015; 10 (2): 123-126. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5327803/>
- Ammannaya GKK, Sripad N. Fungal endocarditis: what do we know in 2019?. *Kardiol Pol*. 2019; 77 (7-8): 670-673. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/view/82340/61675

12. Mahdavi M, Rahimpour F, Hosseinzadeh Maleki M. *Aspergillus fumigatus* endocarditis after total correction of tetralogy of Fallot. *Int J Pediatr*. 2019; 7 (12): 10605-10609. Disponible en: https://ijp.mums.ac.ir/article_13856.html
13. Yuan SM. Fungal endocarditis. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016; 31 (3): 252-255. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rbccv/a/J5xHRJjf6cqTGPmNR6S7G/?format=pdf&lang=en>
14. Ozdemira AA, Oralb TK, Varola A. Endocarditis micótica en un recién nacido de extremadamente bajo peso al nacer. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114 (2): e117-e120. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v114n2/v114n2a25.pdf>
15. Martínez PA, Guerrero M, Santos JE, Santos M, Mercado MC. Experiencia clínica pediátrica en endocarditis infecciosa por *Candida* spp. *Rev Chilena Infectol*. 2018; 35 (5): 553-559. Disponible en: 35 https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000500553&lng=en&nrm=iso&tlng=en
16. Vargas JA, Morales WJ, Flórez CX, Navarro JA, Guerrero CF, Morales MA. *Aspergillus flavus* endocarditis in an immunocompetent child. Case report. *Medical Mycology Case Reports*. 2018; 22: 48-51. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211753918300721>
17. Verma MK, Bharti AK, Jaiswal R, Gupta A, Gupta A. Fungal endocarditis in neonate. *Int J Contemp Pediatr*. 2020; 7 (9): 1923. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/343914098_Fungal_endocarditis_in_neonate
18. Salloum S, Bugnitz CJ. A case report of infective endocarditis in a 10-year-old girl. *Clinics and Practice*. 2018; 8 (1070): 85-87. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/326312131_A_Case_Report_of_Infective_Endocarditis_in_a_10-Year-Old_Girl
19. Tahazzul M, Singh SN, Sharma A, Khan MW. Co-infection with bacterial and fungal endocarditis in neonate and successful medical treatment. *Clinical Epidemiology And Global Health*. 2014; 2 (1): 47-49. Disponible en: [https://cegh.net/article/S2213-3984\(12\)00012-7/fulltext](https://cegh.net/article/S2213-3984(12)00012-7/fulltext)
20. Parada AC, Pereira N, Rojas JP. Endocarditis infecciosa en pediatría. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. 2022; 35 (142): 2159-2171. Disponible en: https://eipediatria.com/num_ants/octubre-diciembre-2022/ENDOCARDITIS_INFECIOSA_EN_PEDIATR%C3%8DA.pdf
21. Meena DS, Kumar D, Agarwal M, Bohra GK, Choudhary R, Samantaray S et al. Clinical features, diagnosis and treatment outcome of fungal endocarditis: a systematic review of reported cases. *Mycoses*. 2021; 65 (3): 294-302. Disponible en: <https://login.research4life.org/tacsgr1doi.org/10.1111/myc.13398>
22. Enamorado AR, Yero RO, Ruiz A, Goro G, González M. Caracterización de pacientes con endocarditis infecciosa. *Rev Ciencias Médicas*. 2021; 25 (3): 1-10. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v25n3/1561-3194-rpr-25-03-e4909.pdf>
23. Seitler S, Bruce C, Rosendahl U, Crucerescu E, Shore D, Rybicka J et al. Don't stop believing a unique case of fungal infective endocarditis. *JACC: Case reports*. 2021; 3 (4): 672-677. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666084921001868?via%3Dihub>
24. Davierwala PM, Marin-Cuartas M, Misfeld M, Borger MA. The value of an "Endocarditis Team". *Ann Cardiothorac Surg*. 2019; 8 (6): 621-629. Disponible en: <https://www.annalscts.com/article/view/16659/pdf>
25. Sandoe JAT, Ahmed F, Arumugam P, Guleri A, Horner C, Howard P, Perry J et al. Expert consensus recommendations for the provision of infective endocarditis services: updated guidance from the Joint British Societies. *Heart*. 2023; 0: 1-7. Disponible en: <https://heart.bmj.com/content/heartjnl/early/2023/03/09/heartjnl-2022-321791.full.pdf>
26. Sánchez-Ledesma M, Encinas-Sánchez D, Elvira-Laffond A. Endocarditis infecciosa: retos actuales y perspectiva futura. *RECCardioClinics*. 2021; 37 56 (3): 156-159. Disponible en: <https://www.reccardioclinics.org/es-endocarditis-infecciosa-retos-actuales-perspectiva-articulo-S2605153221000431>
27. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, del Zotti F et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69 (1): 1-49. Disponible en: <https://www.vespescardiol.org/es-guia-esc-2015-sobre-el-articulo-S030089321500651X>
28. Baltimore RS, Gewitz MI, Baddour LM, Beeran LB, Jackson MA, Lockhart PB et al. Infective endocarditis in childhood: 2015 uptodate. *AHA/ASA Journals*. 2015; 132 (15): 1487-1515. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000298>
29. Yakut K, Ecevit Z, Tokel NK, Varan B, Ozkan M. Infective endocarditis in childhood: a single center experience of 18 years. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2021; 36 (2): 172-182. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rbccv/a/jcbs48zNhNqDTQx6jd3RsTn/?lang=en&format=pdf>
30. Kumar P, Kumar R, Kirtana J, Kodan P, Ray Y, Biswas A. Culture-negative fungal endocarditis. *Heart Mind*. 2019; 3: 27-30. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/337182185_Culture-negative_fungal_endocarditis
31. Wilson ML. Critical factors in the recovery of pathogenic microorganisms in blood. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26 (2): 174-179. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X1930415X>
32. Rodríguez Díaz JC, coordinador. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2017. Disponible en: <https://seimc.org/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia62.pdf>
33. Lopes A, Cortes JA, Zurita J, Guzman M, Alvarado T, de Queiroz F. Recomendaciones para el diagnóstico de la candidemia en América Latina. *Rev Iberoam Micol*. 2013; 30 (3S1): 150-157. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-pdf-S1130140613000545>
34. Ferrer C, Fu M, Espiritu N, Parhuana A. Características clínicas y epidemiológicas de la endocarditis infecciosa en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2019. *An Fac med*. 2020; 81 (4): 404-409. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/19503/16693>
35. Jiménez ME, Navarro M, Lorenzo MD, Cases C, Morte CM, Peñalva M. Contaminación de los hemocultivos en pediatría. ¿qué implica y qué podemos hacer para mejorar esta situación?. *RSI*. 2021; 0: [18] Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/contaminacion-de-los-hemocultivos-en-pediatría-que-implica-y-que-podemos-hacer-para-mejorar-esta-situacion/>
36. Burnham CAD, Yarbrough ML. Best practices for detection of bloodstream infection. *J Appl Lab Med*. 2019; 3 (4):

- 740-742. Disponible en: <https://academic.oup.com/jalm/article/3/4/740/5603177>
37. Cifuentes VS. Diagnóstico microbiológico de candidiasis invasoras a partir de hemocultivos. Instituto de Salud Pública de Chile. 2020. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/Diagnostico%20microbiologico%20de%20candidiasis%20invasoras%20a%20partir%20de%20hemocultivos.pdf>
38. Brito Monteiro M, Sismeiro R, Negrao C, Jonet M, Simoa G. Fungal endocarditis: a case report. *Cureus*. 2021; 13 (12): e20156. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/78836-fungal-endocarditis-a-case-report#!/>
39. Badiie P, Amirghofran AA, Ghazi M. Evaluation of noninvasive methods for the diagnosis of fungal endocarditis. *Med Mycol*. 2014; 52 (5): 530-536. Disponible en: <https://academic.oup.com/mmy/article/52/5/530/2802508>
40. Fuentes A, Rivera M, Canales J, Ávalos M, González R. Endocarditis fúngica, una causa infrecuente de lesión en válvula cardíaca nativa. *Rev ANACEM*. 2018; 11 (1): 18-22. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/10/1291712/11-1-1-27-31.pdf>
41. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory diagnosis of Infective endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2017; 55 (9): 2599-2608. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.00635-17>
42. El-Ashry AH, Saad K, Obiedallah AA, Elhoufey A, Dailah HG, Hussein MSA. Molecular and serological diagnostic approach to define the microbiological origin of blood culture-negative 39 infective endocarditis. *Pathogens*. 2022; 11 (11): 1220. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-0817/11/11/1220>
43. Scheer CS, Fuchs C, Gründling M, Vollmer M, Bast J, Bohnert JA et al. Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25 (3): 326-331. Disponible en: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(18\)30449-X/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(18)30449-X/fulltext)
44. Pavlina AA, Peacock JW, Ranginwala SA, Pavlina PM, Ahier J, Hanak CR. *Aspergillus* mural endocarditis presenting with multiple cerebral abscesses. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2018; 13: 107. Disponible en: <https://cardiothoracicsurgery.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13019-018-0796-4>
45. Lass-Flörl C, Samardzic E, Knoll M. Serology anno 2021-fungal infections: from invasive to chronic. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27 (9): 1230-1241. Disponible en: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(21\)00080-X/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(21)00080-X/fulltext)
46. Akin H, Cilo BD, Ener B, Kazak E, Akalin H. The usefulness of mannan antigen and antimannan anti-body in the diagnosis of candidemia. *Research Square*. 2023; 0: 1-11. Disponible en: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-2862849/v1/a10c6ebe-5ca9-49e9-8052-e81d5a1062bd.pdf?c=1687966234>
47. Huppler AR, Fisher BT, Lehrnbecher T, Walsh TJ, Steinbach WJ. Role of molecular biomarkers in the diagnosis of invasive fungal diseases in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017; 6 (suppl_1): S32-S44. Disponible en: https://academic.oup.com/jpids/article/6/suppl_1/S32/4100189
48. Mercier T, Castagnola E, Marr KA, Wheat LJ, Verweij PE, Maertens JA. Defining galactomannan positivity in the updated EORTC/MSGERC consensus definitions of invasive fungal diseases. *Clin Infect Dis*. 2021; 72 (Suppl 2): S89-S94. Disponible en: https://academic.oup.com/cid/article/72/Supplement_2/S89/6168268
49. Aldosari MA, Alghamdi MH, Alhamdan AA, Alamri MM, Ahmed AM, Aziz MS. Native valve fungal endocarditis caused by *Aspergillus fumigatus*: management dilemma. *Oxf Med Case Reports*. 2020; (3): 83-86. Disponible en: <https://academic.oup.com/omcr/article/2020/3/omz147/5813554>
50. de Moraes-Pinto MI, Ferrarini MAG. Opportunistic infections in pediatrics: when to suspect and how to approach. *J Pediatr*. 2020; 96 (Suppl 1): 47-57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755719305431>
51. Huppler AR, Fisher BT, Lehrnbecher T, Walsh TJ, Steinbach WJ. Role of molecular biomarkers in the diagnosis of invasive fungal diseases in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017; 6 (Suppl 1): S32-44. Disponible en: https://academic.oup.com/jpids/article/6/suppl_1/S32/4100189
52. Solovev AS, Tsarapaev PV, Krylov VB, Yashunsky DV, Kushlinskii NE, Nifantiev NE. A repertoire of anti-mannan candida albicans antibodies in the blood sera of healthy donors. *40 Russ Chem Bull*. 2023; 72 (1): 263-268. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/368518332_A_repertoire_of_anti-mannan_Candida_albicans_antibodies_in_the_blood_sera_of_healthy_donors
53. Guinea J, coordinador. Métodos microbiológicos para el diagnóstico, manejo y estudio de la infección fúngica invasora. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2012. Disponible en: <https://www.seimc.org/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientosmicrobiologia45.pdf>
54. Pontón J. Utilidad de los marcadores biológicos en el diagnóstico de la candidiasis invasora. *Rev Iberoam Micol*. 2009; 26 (1): 8-14. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-pdf-13135260>
55. Warris A, Lehrnbecher T. Progress in the diagnosis of invasive fungal disease in children. *Curr Fungal Infect Rep*. 2017; 11: 35-44. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12281-017-0274-9>
56. Altintop YA, Ergul AB, Koc AN, Atalay MA. The role of combined use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis in pediatric intensive care unit. *Med Science*. 2021; 10 (4): 1368-1372. Disponible en: <https://www.ejmanager.com/mnsteps/53/53-1619207352.pdf?t=1688067063>
57. White PL. Developments in fungal serology. *Curr Fungal Infect Rep*. 2023; 17: 132-143. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12281-023-00462-4>
58. Seidler S, Bruce C, Rosendahl U, Crucerescu E, Shore D, Rybicka J et al. Don't stop beleaving a unique case of fungal infective endocarditis. *JACC: CASE REPORTS*. 2021; 3 (4): 672-677. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666084921001868?via%3Dihub>
59. Dixit N, Escobedo ES, Ebrahimi R. Use of the 1,3-β-D-glucan assay for the early detection of fungal endocarditis in a 45-year-old man. *Am J Case Rep*. 2020; 21: (8). Disponible en: <https://amjcaserep.com/abstract/full/idArt/926206>
60. Lin KP, Yeh TK, Chuang YC, Wang LA, Fu YC, Liu PY. Blood culture negative endocarditis: a review of laboratory diagnostic approaches. *Int J Gen Med*. 2023; 16: 317-327. Disponible en: <https://www.dovepress.com/blood-culture->

- negative-endocarditis-a-review-of-laboratory-diagnostic-peer-reviewed-fulltext-article-IJG
61. Al Ali M, Xi J, Coudray AJ. Comparisons of molecular methods in the diagnosis of pathogenic fungi. IJSTR. 2015; 0: 234-236. Disponible en: <https://www.ijstr.org/final-print/sep2015/Comparisons-Of-Molecular-Methods-In-The-Diagnosis-Of-Pathogenic-Fungi.pdf>
 62. Cuenca-Estrella M. Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad fúngica invasora. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30 (5): 257-264. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X1200064X>
 63. Bastos RC, Alves EF, Neves AM, Vasconcelos CFM, Brito EHS de, Fontenelle RO dos S. Molecular diagnosis compared to conventional diagnosis for rapid detection of resistant strains of *Candida* spp. Res Soc Dev. 2023; 12 (4): [14]. Disponible en: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/41088>
 64. Kim WB, Park C, Cho SY, Chun HS, Lee DG. Development of multiplex real-time PCR for rapid identification and quantitative analysis of aspergillus species. PLoS One. 2020; 15 (3): 1-11. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0229561>
 65. Codreanu SI, Ciurea CN. *Candida* spp. DNA extraction in the age of molecular diagnosis. Microorganisms. 2023; 11 (4): 818. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2607/11/4/818>
 66. Aldosari MA, Alghamdi MH, Alhamdan AA, Alamri MM, Ahmed AM, Aziz MS. Native valve fungal endocarditis caused by *Aspergillus fumigatus*: management dilemma. OMCR. 2020 3: 83-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7104203/>
 67. Sabino R, Simoes H, Veríssimo C. Molecular detection of aspergillus: application of a real-time PCR multiplex assay in tissue samples. J Fungi (Basel). 2020; 6 (1): 11. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2309-608X/6/1/11>
 68. Egger M, Jenks JD, Hoenigl M, Prattes J. Blood *Aspergillus* PCR: the good, the bad, and the ugly. J Fungi (Basel). 2020; 6 (18): 1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151127/>
 69. Cruciani M, Mengoli C, Barnes R, Donnelly JP, Loeffler J, Jones BL et al. Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people. Cochrane Libr. 2019; 9: [34]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009551.pub4/full>
 70. Brito Monteiro M, Sismeiro R, Negrao C, Jonet M, Simoa G. Fungal endocarditis: a case report. Cureus. 2021; 13 (12): e20156. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/78836-fungal-endocarditis-a-case-report#!/>
 71. Huppler AR, Fisher BT, Lehrnbecher T, Walsh TJ, Steinbach WJ. Role of molecular biomarkers in the diagnosis of invasive fungal diseases in children. J Pediatric Infect Dis Soc. 2017; 6 (suppl_1): S32-S44. Disponible en: https://academic.oup.com/jpids/article/6/suppl_1/S32/4100189
 72. Falci DR, Pasqualotto AC. Clinical mycology in Latin America and the Caribbean: A snapshot of diagnostic and therapeutic capabilities. Mycoses. 2019; 62 (4): 368-373. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/full/10.1111/myc.128
 73. Cortés JA, Ruiz JF, Melgarejo-Moreno LN, Lemos EV. Candidemia en Colombia. Biomédica. 2020; 40:195-207. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4400>
 74. Rodrigues ML, Nosanchuck JD. Fungal diseases as neglected pathogens: a wake-up call to public health officials. PLoS Negl Trop Dis. 2020; 14(2): 1-9. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0007964&type=printable>

Correspondencia:

Lucía Solé Morales

E-mail: lucia.solemorales28@gmail.com

Respuesta al caso clínico: Neumonía en un paciente pediátrico inmunocomprometido¹

Response to the clinical case: Pneumonia in an immunocompromised pediatric patient

¹ Sección a cargo del Doctor Giancarlo Hernán Cristerna Tarrasa. Servicio de Infectología Pediátrica.

Respuestas del caso clínico

- Pregunta 1. b
- Pregunta 2. d
- Pregunta 3. a
- Pregunta 4. a

CONTINUACIÓN DEL CASO

Posterior a la tomografía axial computarizada, se agrega al manejo trimetoprima/sulfametoxazol a 20 mg/kg/día intravenoso y metilprednisolona 2 mg/kg/día.

A las 48 horas del abordaje, se recibe la carga en reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR) de 29,889 copias por mililitro para *Pneumocystis jirovecii*.

El paciente presentó una evolución clínica satisfactoria, se extuba a los cuatro días, egresó de unidad de terapia intensiva en siete días sin complicaciones.

INTRODUCCIÓN

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una infección oportunista que afecta con mayor frecuencia a personas inmunocomprometidas y puede llegar a ser mortal.^{1,2} Este agente, anteriormente conocido como *Pneumocystis carinii*, desde su descubrimiento en 1909 por Carlos Chagas y durante muchos años fue considerado un protozoo,

hasta que en 1988 se aportó la primera evidencia molecular, la cual demostró que presentaba mayor similitud con la de los hongos que la de los protozoos. Se trata de un hongo atípico, ubicuo, unicelular, capaz de producir enfermedad únicamente en los humanos.^{1,3} Su transmisión se produce por vía aérea y su capacidad de producir enfermedad dependerá del estado inmune del huésped.⁴ Durante muchos años fue considerada la enfermedad definitoria del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, ya que fue la primera infección oportunista reconocida en estos pacientes.^{2,3,5} En la actualidad, se ha llegado a reducir su incidencia gracias a la profilaxis y a las terapias antirretrovirales, lo que ha generado un cambio en la epidemiología de esta enfermedad y se ha visto un incremento progresivo de los casos en individuos con inmunosupresiones diferentes al virus de inmunodeficiencia humana, como pacientes con trasplante de órganos sólidos, cáncer, errores innatos de la inmunidad, entre otras.^{3,6,7} Se ha llegado a documentar una incidencia que oscila entre 22 y 45% en pacientes con leucemia linfoblástica aguda o con linfoma no Hodgkin, 25% en rabdomiosarcoma y 1.3% en otros tumores sólidos.^{3,8} La tasa de mortalidad de los pacientes infectados por virus de inmunodeficiencia humana oscila entre 0 y 20%, mientras que la de los pacientes sin virus de inmunodeficiencia humana oscila entre 30 y 75%.⁹



CUADRO CLÍNICO

Su presentación clínica es inespecífica e incluye tos seca, disnea inicialmente de grandes esfuerzos, fiebre, hipoxemia, astenia, adinamia y, en casos graves, insuficiencia respiratoria. A diferencia de los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana, en este tipo de pacientes existe una aparición más aguda de los síntomas y una progresión más rápida.^{10,11}

En la radiografía de tórax se muestra un patrón retículo-intersticial bilateral difuso, el cual inicia con opacidades centrales, con predominio en lóbulo medio o inferior (*Figura 1*).^{2,12-14} La tomografía computarizada de alta resolución es el método de elección radiológico y debe considerarse, incluso si las radiografías de tórax son normales. El hallazgo característico son las opacidades en vidrio despolido bilaterales (*Figura 2*).^{2,11,15}

DIAGNÓSTICO

Ante la ausencia de un sistema de cultivo, el diagnóstico se realiza mediante la visualización microscópica de *Pneumocystis jirovecii* en muestras respiratorias, obtenidas mediante un lavado broncoalveolar o esputo inducido. Independientemente



Figura 1: Radiografía de tórax anteroposterior. Se observan pulmones con hiperinsuflación, aumento en los espacios intercostales y horizontalización de los arcos, así como infiltrado intersticial bilateral.



Figura 2: Tomografía axial computarizada de alta resolución pulmonar, se observan múltiples infiltrados en vidrio despolido bilateral.

del tipo de la muestra, se puede hacer mediante diferentes tipos de tinciones especiales como Giemsa, Wright, plata metenamina gomori, azul de Toluidina, inmunofluorescencia directa o métodos moleculares basados en la utilización de la reacción en cadena de la polimerasa.^{2,3,7,11}

TRATAMIENTO

El diagnóstico y tratamiento temprano son cruciales para la supervivencia. El tratamiento de elección desde hace años, por su alta eficacia y disponibilidad en forma oral e intravenosa, sigue siendo trimetoprima/sulfametoxazol 15 a 20 mg/kg/día en conjunto con esteroides intravenosos. La mejoría clínica suele ser evidente después de siete días de tratamiento, si no se produce esta mejoría se debe considerar resistencia a trimetoprima/sulfametoxazol o una segunda infección. En caso de alergia a las sulfas o deterioro clínico se deben utilizar agentes de segunda línea como primaquina con clindamicina, atovaquona o pentamidina.^{1,10,15}

PREVENCIÓN

Sin profilaxis, hasta 25% de los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia desarrollarán neumonía por *P. jirovecii*, siendo considerado como el principal factor de riesgo. La profilaxis se realiza con trimetoprima/sulfametoxazol 150 mgm²SC vía oral tres días por semana. Las indicaciones estándar para la profilaxis en pacientes oncológicos son las siguientes: todos los pacientes desde la inducción hasta el final de la quimioterapia de mantenimiento,

receptores de células progenitoras hematopoyéticas mientras reciban terapia inmunosupresora, receptores de alemtuzumab, temozolomida, otras terapias blanco y receptores de corticosteroides > 2 mg/kg/día o 16 mg/día de equivalente de prednisona durante más de un mes.^{3,11,15}

REFERENCIAS

1. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8 (9): 891-896. doi: 10.3201/eid0809.020096.
2. Truong J, Ashurst JV. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
3. Calderón Sandubete E, de Armas Rodríguez Y, Capó de Paz V. *Pneumocystis jirovecii*: cien años de historia [*Pneumocystis jirovecii*: one hundred years of history]. *Rev Cubana Med Trop*. 2011; 63 (2): 97-116.
4. Gigliotti F, Wright TW. *Pneumocystis*: where does it live? *PLoS Pathog*. 2012; 8 (11): e1003025. doi: 10.1371/journal.ppat.1003025.
5. Martín-Pedraz L, Carazo-Gallego B, Moreno-Pérez D. Clinical-epidemiological characteristics of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a tertiary hospital in Spain. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021; 95 (1): 4-10. doi: 10.1016/j.anpede.2020.04.023.
6. Russian DA, Levine SJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without HIV infection. *Am J Med Sci*. 2001; 321 (1): 56-65. doi: 10.1097/00000441-200101000-00009.
7. Bateman M, Oladele R, Kolls JK. Diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A review of current methods and novel approaches. *Med Mycol*. 2020; 58 (8): 1015-1028. doi: 10.1093/mmy/myaa024.
8. de Armas-Rodríguez Y, Wissmann G, Müller AL, Pederiva MA, Brum MC, Brackmann RL et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in developing countries. *Parasite*. 2011; 18 (3): 219-228. doi: 10.1051/parasite/2011183219.
9. Asai N, Motojima S, Ohkuni Y, Matsunuma R, Nakashita T, Kaneko N et al. Pathophysiological mechanism of non-HIV *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Respir Investig*. 2022; 60 (4): 522-530. doi: 10.1016/j.resinv.2022.04.002.
10. Lagrou K, Chen S, Masur H, Viscoli C, Decker CF, Pagano L et al. *Pneumocystis jirovecii* disease: basis for the revised EORTC/MSGERC invasive fungal disease definitions in individuals without Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2021; 72 (Suppl 2): S114-S120. doi: 10.1093/cid/ciaa1805.
11. Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M, Günther G, Hoffmann C, Kalsdorf B et al. Clinical, diagnostic, and treatment disparities between HIV-infected and non-HIV-infected immunocompromised patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Respiration*. 2018; 96 (1): 52-65. doi: 10.1159/000487713.
12. Gronseth S, Rogne T, Hannula R, Asvold BO, Afset JE, Damas JK. Epidemiological and clinical characteristics of immunocompromised patients infected with *Pneumocystis jirovecii* in a twelve-year retrospective study from Norway. *BMC Infect Dis*. 2021; 21 (1): 659. doi: 10.1186/s12879-021-06144-1.
13. Sokulska M, Kicia M, Wesołowska M, Hendrich AB. *Pneumocystis jirovecii*--from a commensal to pathogen: clinical and diagnostic review. *Parasitol Res*. 2015; 114 (10): 3577-3585. doi: 10.1007/s00436-015-4678-6.
14. Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in the non-HIV-infected population. *Ann Pharmacother*. 2016; 50 (8): 673-679. doi: 10.1177/1060028016650107.
15. Mantadakis E. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in children with hematological malignancies: diagnosis and approaches to management. *J Fungi (Basel)*. 2020; 6 (4): 331. doi: 10.3390/jof6040331.

Financiamiento: declaramos no tener ningún tipo de financiamiento al realizar esta publicación.

Conflicto de intereses: declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Correspondencia:

Astrid Anaid Hernández Soto

E-mail: astrid.hernandez@hospitalteleton.org.mx

Ver caso clínico y preguntas
<https://dx.doi.org/10.35366/115484>



XLII CONGRESO INTERAMERICANO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

XXXVI Simposio Interamericano de VIH/SIDA
XXX Simposio Nacional de Microbiología Clínica
II Simposio de Investigación en Infectología Pediátrica
XXXIV Simposio Interamericano de Enfermería Infectológica

21-23 DE NOVIEMBRE 2024
FORO TRES CENTURIAS,
AGUASCALIENTES, AGS.

Talleres precongreso, conferencias magistrales, paneles, conversatorios, conferencias, simposios con los temas más relevantes en la infectología pediátrica.

Presentación de Trabajos Libres Orales y en Cartel

INSCRIPCIONES

	Antes del 1° de octubre	A partir del 2 de octubre
Infectólogos, Pediatras y Médicos generales	\$ 3,250.00	\$ 3,800.00
Socios AMIP	\$ 2,200.00	\$ 2,700.00
Socios Colegio de Pediatría de Aguascalientes	\$ 2,200.00	\$ 2,700.00
Químicos y Microbiólogos	\$ 1,100.00	1,650.00
Enfermeras y Residentes	\$ 1,100.00	\$ 1,100.00
Estudiantes	\$ 600.00	\$ 600.00

NOMBRE: ASOCIACIÓN MEXICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA, A.C.

BANCO: SANTANDER (MÉXICO) S.A.
N° DE CUENTA: 65501395513
N° DE CUENTA CLABE: 014180655013955131

INFORMES

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

Oficinas en Aguascalientes
Dra. Lucila Martínez Medina
Prolongación Potreros 104, Valle de las Trojes
C.P. 20115, Aguascalientes
Tel: 449 9143340
449 9149714
lucymar61@hotmail.com

Dr. Víctor Antonio Monroy Colín
Monte Blanco 715,
Villas de San Nicolás
C.P. 20115, Aguascalientes
Tel: 449 5109730
ymonroyc@yahoo.com.mx



www.amipmx.com

El riesgo de *influenza*
está en todas partes

Seltaferon®

Osetamivir

también!



La administración oportuna de **oseltamivir**:^{1,2}

-  **Acorta** la duración de la **influenza**
-  **Aminorar** la severidad de los **síntomas**
-  **Reduce** el riesgo de desarrollar **otitis media** en pacientes pediátricos
-  **Disminuye** rápidamente la **carga viral** en las secreciones nasofaríngeas

Antiviral líder en influenza

Seltaferon
Osetamivir

Caja con 10 cápsulas

10 cápsulas 75 mg

Cápsulas⁴
75 mg c/10
Adultos y Mayores de 40 kg

La caja contiene frasco con pipeta para reconstruir 125 mL y desleador incluido

Seltaferon
Osetamivir
Suspensión
6 mg/mL

Suspensión pediátrica³
60 mL
Niños de 15 kg o menos*
* Pacientes a partir de 1 año de edad

Seltaferon
Osetamivir
Suspensión
6 mg/mL

Infantil

NUEVA PRESENTACIÓN
125 mL
Tratamiento completo de 15 kg en adelante³

SAZOR MANDARINA



15 kg o menos → 5 mL

15.1 a 23.0 kg → 7.5 mL

23.1 a 40.0 kg → 10 mL

40.1 kg o más → 12.5 mL = 

PIPETA GRADUADA
para una dosificación exacta



INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD.

Referencias: 1. Malosh, R. et al. Efficacy and safety of oseltamivir in children: Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Infectious Diseases*, 2018;66 2. Mattila, J. et al. Oseltamivir treatment of influenza A and B infections in infants. *Influenza Other Respi Viruses*, 2021;15:618-624 3. Información Para Prescribir (IPP) Seltaferon® Suspensión. 4. Información Para Prescribir (IPP) Seltaferon® Cápsulas. 5. INTE SELTAFERON® Osetamivir JUNIO 2022.

Aviso de Publicidad No. 2309072002C00008. Seltaferon® Cápsulas Reg. No.: 179M2016 SSA IV Seltaferon® Suspensión Reg. No.: 320M2018 SSA IV Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet: liomont.com.mx

Jarsix®

La concentración precisa de
+loratadina
betametasona
para lograr un efecto:

- Antihistamínico
- Antialérgico
- Antiinflamatorio

Jarsix es seguro y eficaz
en el manejo de:

- Rinitis alérgica estacional y perenne
- Urticaria
- Dermatitis atópica
- Reacciones alérgicas a piquetes de insectos

Revisar IPP



JARS-01A-22 No. de Entrada. 223300202C1612



Senosiain®