

Protocolos

Serie: Protocolos AEP

Asociación Española
de Pediatría

Asociación Española
de Infectología Pediátrica



Año de edición: 2023

Coordinadoras:

Cristina Calvo Rey
Leticia Martínez Campos
M.^a de la Cinta Moraleda Redecilla
Irene Rivero Calle

Protocolos

Asociación Española de Infectología Pediátrica

2.ª edición, 2023

Coordinadoras:

Cristina Calvo Rey
Leticia Martínez Campos
M.ª de la Cinta Moraleda Redecilla
Irene Rivero Calle



| Sociedad Española de
Infectología Pediátrica

ÍNDICE

1. Principios generales sobre el uso de antibióticos. PROA en Pediatría (María Ríos-Barnés, Susana Melendo, Eneritz Velasco-Arnaiz)	1
2. Resistencias bacterianas en Pediatría (M.ª Fátima Ara Montijo, Luis Escosa García, David Aguilera Alonso)	13
3. Enfermedades exantemáticas víricas (Antonio José Conejo Fernández, Marta Cruz Cañete)	33
4. Faringoamigdalitis aguda y sus complicaciones (Laura Otero Pérez, Josefa Ares Álvarez, Roi Piñeiro Pérez)	51
5. Sinusitis y sus complicaciones. Celulitis preseptal y orbitaria (Fernando Baquero Artigao, Alicia Berghezan Suárez, Blanca Bravo Queipo de Llano)	81
6. Otitis media aguda y otitis externa. Mastoiditis (Marta Cruz Cañete, David López Martín)	97
7. Parotiditis aguda y parotiditis recurrente (Beatriz Jiménez Montero, M.ª del Carmen Suárez Arrabal, Eva de Lamo González)	111
8. Adenitis cervical superficial y abscesos cervicales profundos (Teresa del Rosal Rabes, Elisa Fernández Cooke, Alberto Muñoz Ramos)	125
9. Infecciones respiratorias víricas (Laura Francisco González, Cristina Calvo Rey)	139
10. [En revisión] Neumonía adquirida en la comunidad (Ángela Manzanares Castelero, Cinta Moraleda Redecilla, Alfredo Tagarro García)	151
11. Tosferina-pertussis (whooping cough) (Álvaro Vázquez Pérez, Juan Luis Santos Pérez, Leticia Martínez Campos)	167

12. Diarrea infecciosa. Infecciones por <i>Clostridioides difficile</i> (Ana Isabel Menasalvas Ruiz, Antonio F. Medina Claros, Beatriz Álvarez Vallejo)	181
13. Parasitos intestinales y extraintestinales en Pediatría (Alicia Hernanz Lobo, John Helmut Ramírez Cuentas, Nathalia Esther Gerig Rodríguez)	197
14. Hepatitis víricas (Eva M. ^a López Medina, Anaïs Pérez Escrivá, Ana Isabel Piquerias Arenas)	219
15. Infecciones intraabdominales (Laura Martín Pedraz, Pablo Obando Pacheco, M. ^a del Mar Santos Sebastián)	245
16. Infección urinaria (Èlia Domènec Marsal, Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria, María Méndez Hernández)	259
17. Infecciones de piel y partes blandas (Inés Marín Cruz, Jaume Carrasco Colom)	271
18. Infecciones osteoarticulares: artritis séptica, osteomielitis y espondilodiscitis (Esmeralda Núñez Cuadros, Jesús Saavedra Lozano)	285
19. Meningitis. Absceso cerebral. Encefalitis aguda (Begoña Carazo Gallego, Nerea Cardelo Autero, David Moreno Pérez)	309
20. Miocarditis, endocarditis y pericarditis infecciosa (Marta Aboza García, Marta Taida García Ascaso, Walter Alfredo Goycochea Valdivia)	329
21. Síndrome febril prolongado y fiebre de origen desconocido (Irene Rivero Calle, Ana Isabel Dacosta, Eloisa Cervantes Hernández)	347
22. Tuberculosis pediátrica y tuberculosis congénita (Paula Rodríguez-Molino, Begoña Santiago García, M. ^a José Mellado Peña)	369
23. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en Pediatría (Irene Martínez de Albéniz Margalef, Arantxa Berzosa Sánchez, M. ^a Luisa Navarro Gómez, Claudia Fortuny Guasch)	387
24. Abordaje práctico de las infecciones más frecuentes en pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias (Susana Melendo Pérez, Natalia A. Mendoza Palomar, Peter Olbrich)	401
25. Infección fungica invasiva (IFI) (Berta Fernández Ledesma, Natalia A. Mendoza Palomar, José Tomás Ramos Amador)	411
26. Enfermedades transmitidas por garrapatas (Sara Guillén Martín, Ignacio Callejas Caballero, José Antonio Oteo Revuelta)	421
27. Fiebre a la vuelta de un viaje internacional (Laura Montes Martín, M. ^a José Muñoz Vilches, Milagros García-López Hortelano)	441

Principios generales sobre el uso de antibióticos. PROA en Pediatría

María Ríos-Barnés^(1,2), Susana Melendo⁽³⁾, Eneritz Velasco-Arnaiz⁽¹⁾

⁽¹⁾Unidad de Infectología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Sant Joan de Déu. Barcelona

⁽²⁾Instituto de Investigación Sant Joan de Déu. Barcelona

⁽³⁾Unidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunodeficiencias Pediátricas. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Instituto de Investigación Vall d'Hebron. Barcelona

Ríos-Barnés M, Melendo S, Velasco-Arnaiz E. Principios generales sobre el uso de antibióticos. Protoc diagn ter pediatr. 2023;2:1-11.



RESUMEN

El uso adecuado de los antibióticos, y de los antimicrobianos en general, es un objetivo prioritario en el ámbito sanitario para garantizar los mejores resultados clínicos y evitar o disminuir la emergencia de microorganismos multirresistentes, que constituye a día de hoy una seria amenaza para la salud global.

Los principios generales para un uso óptimo de estos fármacos incluyen la valoración adecuada de la indicación de acuerdo con la clínica y las características del paciente, la toma de muestras para estudios microbiológicos, la selección de la posología idónea, la monitorización de niveles plasmáticos, las medidas de control del foco y de prevención de la transmisión, el desescalado, el tratamiento secuencial y la duración mínima eficaz.

Los programas de optimización de uso de los antibióticos (PROA) son herramientas clave para velar por el buen uso de los antimicrobianos. Los principios generales de los PROA son comunes a las diferentes poblaciones y ámbitos, pero la población pediátrica requiere consideraciones e indicadores específicos que atiendan a sus características diferenciales en cuanto a las infecciones más prevalentes, la epidemiología microbiológica o las peculiaridades de la prescripción de antimicrobianos.

Palabras clave: antimicrobiano; antibiótico; antifúngico; antiviral; antiparasitario; resistencia microbiana; multirresistente; programa de optimización de uso de los antibióticos (PROA).

GENERAL PRINCIPLES OF ANTIBIOTIC USE. PEDIATRIC ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP

ABSTRACT

Appropriate antimicrobial use is a priority objective in the healthcare field to guarantee the best clinical results and to prevent the emergence of multiresistant microorganisms, one of the biggest threats to global health.

The general principles for the optimal use of antimicrobials include appropriate evaluation of the indication according to the clinical presentation and characteristics of the patient, obtaining samples for microbiological studies, selecting the optimal dosage, monitoring plasma concentrations, assuring adequate source control and prevention of transmission, de-escalation based on the microbiological results and clinical course, parenteral-oral sequential treatment and the minimum effective duration of the antimicrobial course.

Antimicrobial Stewardship Programs (ASP) are key tools to ensure the judicious use of antimicrobials. The general principles of the PROA are common to different populations and settings, but the pediatric population requires specific considerations and indicators based on their differential characteristics in terms of the most prevalent infections, microbiological epidemiology or the peculiarities of antimicrobial prescription.

Key words: antimicrobial; antibiotic; antifungal; antiviral; antiparasitic; microbial resistance; multiresistant; antimicrobial stewardship program (ASP).

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Relevancia y uso de los antimicrobianos

Los antimicrobianos (en particular, los antibióticos, los antivíricos, los antifúngicos y los antiparasitarios) son agentes con actividad frente a los microorganismos (bacterias, virus, hongos o parásitos), causando su destrucción y/o inhibiendo su crecimiento, que se utilizan para prevenir y para tratar infecciones en los seres humanos, los animales y las plantas.

Desde su descubrimiento hace más de 80 años, los antimicrobianos han permitido el desarrollo de avances médicos como los trasplantes de

órganos, intervenciones quirúrgicas complicadas o tratamientos inmunosupresores, como la quimioterapia, frente al cáncer y han contribuido a aumentar la supervivencia de forma significativa¹. Se trata de medicamentos con impacto ecológico a través de sus efectos en la microbiota, por lo que su uso no solo afecta a la evolución de la persona que los recibe, sino potencialmente a toda la población. Sin embargo, cualquier especialista médico o quirúrgico puede prescribirlos, sin que sea necesaria una formación específica.

El uso de los antimicrobianos varía tanto cuantitativa como cualitativamente entre regiones geográficas, centros y facultativos^{2,3}.

Los factores que influyen en la utilización de los antimicrobianos son múltiples y variados: desde la epidemiología microbiológica local, el grado de formación y la actualización de los prescriptores en el manejo de los diferentes síndromes infecciosos o la rapidez de procesamiento y la disponibilidad de resultados microbiológicos, hasta factores culturales y comportamentales. La amplia variabilidad observada probablemente refleja que la utilización de estos fármacos es mejorable. En distintos ámbitos geográficos se ha descrito que la utilización de antimicrobianos tanto a nivel hospitalario como en Atención Primaria es inadecuada hasta en el 30-50% de los casos^{4,5}.

1.2. Resistencia a los antimicrobianos

Desde la introducción de los antibióticos, se ha visto cómo los microorganismos pierden su sensibilidad natural a los mismos con el tiempo, que varía según el fármaco, y su uso inadecuado acelera el proceso. La resistencia a los antimicrobianos (RAM) surge cuando los microorganismos dejan de responder a los medicamentos que previamente sí eran eficaces para su erradicación, porque son capaces de crecer o sobrevivir en presencia de concentraciones de un antimicrobiano originalmente suficientes para destruir o inhibir el crecimiento de microorganismos de la misma especie. La RAM dificulta el tratamiento y la curación de las infecciones, con el consecuente incremento de la morbilidad y del riesgo de propagación de las mismas, además de amenazar otros avances médicos y la sostenibilidad de los sistemas sanitarios en relación con costes directos e indirectos, constituyendo así una amenaza para la salud pública a nivel mundial⁶.

2. PRINCIPIOS GENERALES SOBRE EL USO ADECUADO DE LOS ANTIMICROBIANOS

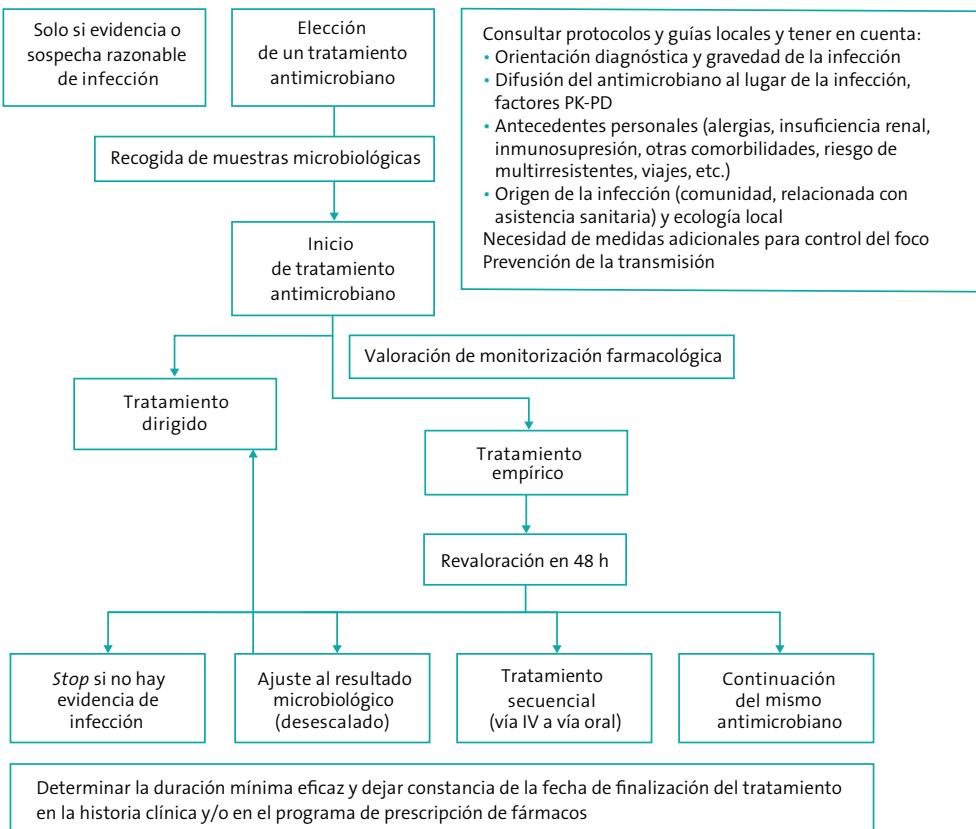
El uso adecuado de los antimicrobianos es aquel que permite prevenir o curar infecciones de una manera **eficaz**, proporcionando el mejor resultado clínico posible y de una forma **segura**, con la mínima toxicidad directa para el paciente y el mínimo impacto en la selección y diseminación de resistencias. Se basa en utilizar los antimicrobianos solo cuando son necesarios y en seleccionar el fármaco más adecuado, en el momento apropiado, con una posología y vía de administración que garanticen concentraciones adecuadas en el foco de infección durante el tiempo mínimo necesario⁷.

A continuación, se describen los principios generales para un **uso óptimo de los antimicrobianos de una manera sistematizada** y la **Figu-
ra 1** muestra el algoritmo resumen del proceso de prescripción de los antimicrobianos.

- La prescripción antimicrobiana con intención terapéutica ha de estar fundamentada en una **sospecha razonable o evidencia de infección que se beneficia de tratamiento antimicrobiano**.

Esta valoración se basa en la anamnesis, es decir, la evaluación clínica, y se apoya en las pruebas complementarias, cuando sean necesarias. El uso de antibióticos en la mayoría de las infecciones respiratorias de vías altas inespecíficas, en la bronquiolitis o en broncoespasmos, por ejemplo, de etiología vírica es inadecuado por no ser necesario. Algunos ejemplos en los que sí está indicado el inicio de antibioterapia empírica son la sospecha de meningitis bacteriana, la infección del tracto

Figura 1. Algoritmo resumen del proceso de prescripción de los antimicrobianos



urinario febril o la infección intraabdominal de origen apendicular.

La **profilaxis** con antimicrobianos debe prescribirse siempre y cuando el beneficio esperable en cuanto a disminución del riesgo de infección sea superior al riesgo de efectos adversos relacionados con la administración del fármaco, por toxicidad o por riesgo de desarrollo y diseminación de resistencias. Por ejemplo, la profilaxis antibiótica preoperatoria está indicada en procedimientos de cirugía limpia-contaminada, como la cirugía urológica, porque disminuye las tasas de in-

fección posquirúrgica, y la profilaxis frente a la infección por *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) está indicada en situaciones de linfopenia grave.

- Antes de la administración del antimicrobiano, se procederá a la **recogida de muestras microbiológicas**, siempre que sea posible. La recogida y el procesamiento de las muestras deben ser adecuados para poder llegar al diagnóstico etiológico de la infección y disminuir la probabilidad de identificar microorganismos sin significado patológico (contaminantes). Se deben **obtener del**

foco de infección, en el momento de máxima rentabilidad, en suficiente cantidad y en los recipientes adecuados en cada caso.

La obtención de muestras de sangre para hemocultivo está indicada, por ejemplo, en la sospecha de infección bacteriana potencialmente grave, en la meningitis, en la infección osteoarticular aguda, en la sospecha de infección asociada a catéter vascular o en la sospecha de endocarditis, entre otras situaciones. El principal factor determinante del rendimiento de los hemocultivos es el volumen (mayor rentabilidad a mayor volumen), por lo que es fundamental obtener el máximo posible de acuerdo con la edad y características del paciente, y teniendo en cuenta la dilución respecto al medio de cultivo⁸. En el caso de las muestras de orina, el método de recogida varía en función de si el paciente es continente (chorro medio) o no (bolsa colectora, sondaje, punción suprapública) y de la gravedad y urgencia de disponer de la muestra. En general, las muestras de otros líquidos orgánicos (por ejemplo, líquido cefalorraquídeo [LCR]; lavado broncoalveolar; líquido pleural, pericárdico o ascítico; o muestras de biopsia, pus, abscesos o empiemas) se deben obtener por punción previa desinfección de la piel, si es por vía percutánea, y depositar en un frasco estéril. En heridas con exudado muy escaso y/o si es imposible obtener la muestra aspirando con jeringa, se puede realizar un frotis de la parte más profunda con torunda con medio de transporte.

Las muestras para estudios microbiológicos deben ser transportadas al Laboratorio de Microbiología **correctamente identificadas** y en el **menor tiempo posible** para garan-

tizar la viabilidad de algunos patógenos y **conservadas** en condiciones adecuadas. Salvo algunas excepciones, en general, si el transporte no es inmediato, las muestras para estudios de microbiología molecular, virus o micobacterias se deberían mantener refrigeradas, así como las muestras de orina, de heces, las de origen respiratorio y algunos tipos de exudados y líquidos biológicos, mientras que las muestras de hemocultivos, LCR, exudados y otros líquidos biológicos se conservarán a temperatura ambiente⁹.

- **El inicio del antimicrobiano no debe demorarse nunca en situaciones de gravedad clínica en la que se ha identificado una sospecha razonable o evidencia de infección.** Si existen criterios de gravedad, el tratamiento empírico se debe iniciar de forma inmediata (por ejemplo, en situaciones de **shock** séptico o sospecha de sepsis, en pacientes con **fiebre y neutropenia** o en **meningitis**, entre otros casos), ya que el retraso del tratamiento antimicrobiano asocia un peor pronóstico. El inicio precoz de la antibioterapia adecuada es una de las intervenciones más efectivas para reducir la mortalidad de los pacientes con **shock** séptico. La guía más reciente de la Surviving Sepsis Campaign recomienda el inicio de la antibioterapia dentro de la primera hora desde la identificación de la sospecha de sepsis o **shock** séptico¹⁰.
- La **elección del antimicrobiano, de la vía de administración y de la posología** se realizará teniendo en cuenta:
 - La **orientación diagnóstica y gravedad** del síndrome infeccioso. El tratamiento antimicrobiano inicial, antes de disponer de información completa y/o definitiva de

la infección a tratar, es **empírico**. Se trata de un tratamiento basado en la probabilidad, en un juicio clínico razonable sobre el foco de la infección y en los microorganismos causales más probables.

- Las **concentraciones** y los **efectos** esperables del antimicrobiano en el lugar de la infección. Depende de **parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos**. La absorción, distribución y penetración tisular, el metabolismo y la eliminación de los fármacos pueden verse afectados, por ejemplo, en pacientes críticos. En el caso de las infecciones del sistema nervioso central (SNC), se debe tener en cuenta la necesidad de penetración de los antimicrobianos a través de la barra hematoencefálica (BHE) para alcanzar concentraciones adecuadas en LCR. En algunos fármacos, el paso a través de la BHE es mínimo y otros requieren ser administrados a dosis máximas. En las infecciones óseas, la selección de fármacos que penetren de forma adecuada al tejido óseo también es esencial.
- La **edad** del paciente. En Pediatría, la edad constituye un factor limitante para la utilización de algunos antimicrobianos, debido a que la aprobación de fármacos, en general, es más tardía para población pediátrica que adulta y a que la experiencia y la evidencia son menores cuanto menor es la edad, especialmente en neonatos y prematuros.

La edad condiciona también la necesidad de seleccionar una forma farmacéutica adecuada y palatable, especialmente en los tratamientos por vía oral (suspen-

siones, jarabes, comprimidos divisibles, etc.) que facilite la adherencia y el cumplimiento del tratamiento.

Asimismo, la posología de la mayoría de los antimicrobianos debe ajustarse teniendo en cuenta el **peso** y la edad, atendiendo, por ejemplo, a la inmadurez renal del periodo neonatal o a la mayor eliminación de algunos fármacos, como la vancomicina, en la edad pediátrica en comparación con los adultos.

– Los **antecedentes personales**:

- **Alergias:** en los pacientes con sospecha de alergia o alergia confirmada a antimicrobianos se deben utilizar alternativas eficaces. Son fundamentales una historia clínica detallada y la valoración por parte de Alergología para confirmar o descartar la alergia.

- **Patología de base o comorbilidades**, incluidas la **inmunosupresión primaria y secundaria a tratamientos farmacológicos y las cirugías previas**. En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la dosificación de los antimicrobianos se debe adaptar a la situación individual.

La presencia de patología de base puede condicionar un mayor riesgo de determinadas infecciones. Para citar algunos ejemplos, la patología urológica comporta un mayor riesgo de infecciones del tracto urinario, algunas cardiopatías congénitas complejas aumentan el riesgo de endocarditis, la asplenia incrementa el riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas y el tratamiento

con fármacos anti-TNF asocia un mayor riesgo de infección por *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*).

- **Historia de viajes.** En pacientes procedentes de determinadas áreas geográficas se deben considerar agentes etiológicos poco habituales en nuestro medio como, por ejemplo, *Salmonella typhi* (*S. typhi*).

- **Infecciones previas, colonizaciones o riesgo de infección por microorganismos multirresistentes, ingresos o contacto habitual con el medio hospitalario.**

La historia de brotes de abscesos cutáneos en un núcleo familiar, por ejemplo, puede hacer sospechar la infección por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) resistente a meticilina. Los factores de riesgo de colonización por microorganismos multirresistentes en población pediátrica han sido estudiados menos que en población adulta. Se debe considerar la posibilidad de infección por un microorganismo multirresistente en aquellos pacientes con historia previa de infección o colonización conocida por uno o varios microorganismos multirresistentes y en pacientes que han recibido antibioterapia los últimos tres meses, especialmente de forma repetida. La exposición a antipseudomónicos se ha asociado también con un riesgo incrementado de colonización por enterobacterias productoras de carbapenemas en población pediátrica¹¹.

- La **ecología local**. En la selección del tratamiento empírico, se deben tener en cuenta los microorganismos causales

más probables y su perfil de sensibilidad presumible, de acuerdo con el lugar de adquisición de la infección (**comunidad, medio hospitalario**) y la **epidemiología microbiológica local**. En este sentido, son fundamentales los sistemas de vigilancia y monitorización de patógenos y resistencias, que permiten identificar variaciones que condicioneen el tratamiento empírico adecuado en un área determinada.

- Para la elección del antimicrobiano se deberán seguir las recomendaciones actualizadas de los **protocolos y guías locales**, que permiten sintetizar la información y evidencia disponibles adaptadas a la ecología y el contexto específico para el cual se elaboran. Los antibióticos son los únicos fármacos con impacto ecológico y cuya utilidad depende de la situación epidemiológica local, por lo que deberán ser escogidos por expertos en enfermedades infecciosas y microbiología y reflejados en guías locales. Las guías, idealmente, deben proporcionar pautas alternativas para pacientes con sospecha de alergia a penicilina o betalactámicos.

- Paralelamente a la administración del antimicrobiano, se llevarán a cabo todas las demás estrategias con demostrada eficacia para la curación, como el adecuado **control del foco de la infección** y la **prevención de la transmisión de la infección**. El control del foco de la infección consiste, por ejemplo, en el drenaje quirúrgico de un absceso o una peritonitis o en la retirada de un catéter vascular o de derivación urinaria o de un dispositivo de derivación de LCR infectado.

La prevención de la transmisión de las infecciones incluye las **precauciones estándar y**

las medidas de aislamiento o precauciones basadas en la transmisión. El uso de mascarilla quirúrgica durante las primeras 24 horas del tratamiento de un paciente con meningococcemia, por ejemplo, constituye una medida de precaución por transmisión por gotas. Asimismo, la **declaración obligatoria** individualizada y la microbiológica de algunas enfermedades y la **profilaxis de contactos** (por ejemplo, en la enfermedad meningocócica) forman también parte de las medidas para la prevención de diseminación de microorganismos.

- Tras la instauración de cualquier antimicrobiano, se valorará la necesidad de monitorización de **concentraciones plasmáticas**. La monitorización de concentraciones plasmáticas (Cp) es un instrumento adicional en el uso racionalizado de muchos fármacos y resulta una herramienta crucial en el programa del buen uso de antimicrobianos. Un margen terapéutico limitado, una importante variabilidad en las características farmacocinéticas, la potencial toxicidad de concentraciones elevadas de determinados fármacos y otras circunstancias del fármaco o de la situación clínica del paciente pueden determinar que, a menudo, ciertos fármacos se administren en condiciones de seguridad y eficacia no verificadas. En estas circunstancias puede ser útil la monitorización de sus Cp.

El objetivo de la monitorización es individualizar la dosis del fármaco a partir de la interpretación de sus Cp. Se pretende así aumentar la probabilidad de una respuesta terapéutica correcta y reducir el riesgo de una reacción tóxica, ajustando la dosis de tal manera que las Cp del fármaco queden

dentro de los márgenes de seguridad, lo que permitirá controlar el tratamiento de acuerdo con los criterios clínicos de eficacia y seguridad. La monitorización de las Cp es una herramienta que se debe utilizar de manera individualizada, ya que no está indicada en todos los antimicrobianos o no lo está en todas las circunstancias en las que es administrado. Además, cada centro ha de conocer su disponibilidad para obtenerlas.

En cuanto a la técnica, hay una serie de recomendaciones que son aplicables con el objetivo de realizar una adecuada valoración de las Cp. El momento de la extracción es fundamental, ya que las Cp se han de realizar en estado estacionario, es decir, cuando la administración del fármaco está en equilibrio con su eliminación y, por lo tanto, las Cp son estables. Las más usadas son la predosis, la posdosis y una tercera a las 8-12 horas de la administración, que se ha demostrado muy útil en los fármacos que se administran una vez al día (aminoglucósidos). Se deben obtener de una venopunción o por un catéter por el que no se administre el fármaco en estudio. El volumen también es un factor que determinará los resultados de las Cp, pero dependerá de los equipos de análisis bioquímico^{12,13}.

- **Tras el inicio de un tratamiento empírico** se deberá realizar una orientación diagnóstica del cuadro clínico del paciente (infección respiratoria, infección urinaria, meningitis, sepsis, etc.) y adecuar el tratamiento de acuerdo con el curso clínico del paciente y los resultados microbiológicos. **A las 48 horas desde el inicio del antimicrobiano habitualmente se dispone de información clínica**

y microbiológica que permite revalorar la necesidad del tratamiento y, en algunos casos, optimizarlo:

- Si no hay evidencia de infección pasado este tiempo, tanto por los resultados microbiológicos negativos como por la evolución clínica del paciente, estará indicado **suspender** el antimicrobiano.
- Si se obtienen resultados microbiológicos, se escogerá un tratamiento **dirigido**, es decir, se procederá a **ajustar** a la terapia más eficaz de menor espectro (**adecuar** siempre que sea posible).
- Valorar el tratamiento **secuencial** (paso a vía oral) siempre que sea posible (buena difusión del antimicrobiano oral, buena tolerancia y absorción digestiva, ausencia de gravedad clínica).
- Tras la elección de un **tratamiento dirigido**, se determinarán la posología y la vía de administración, así como la duración total del tratamiento y la fecha de fin prevista del antimicrobiano. De acuerdo con las guías de calidad en la prescripción, estos datos deben constar siempre en la historia clínica del paciente. En cuanto a la duración del antimicrobiano, se escogerá la mínima duración eficaz para la curación de la infección. En los últimos años, múltiples estudios han demostrado que los tratamientos cortos son eficaces, con menos efectos adversos y riesgo de selección de resistencias, además de ser menos costosos y mejorar la adherencia al tratamiento¹⁴. Así, la disminución de la duración del tratamiento antibiótico es una de las estrategias clave de los programas de optimización del uso de antibióticos.

3. PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS

Los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) forman parte de las líneas estratégicas para hacer frente a la emergencia de microorganismos multirresistentes en salud humana, junto con la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos y las medidas de control de las infecciones¹⁵.

Los PROA son un conjunto de intervenciones coordinadas para monitorizar y promover el uso adecuado, responsable y seguro de los antimicrobianos en el ámbito sanitario. Se trata de programas desarrollados por equipos multidisciplinares en los diferentes niveles asistenciales, tanto en Atención Primaria y hospitalaria como en centros de larga estancia, que elaboran intervenciones estratégicas adaptadas a cada centro o área. El equipo *core* mínimo lo conforman un infectólogo clínico experto, un farmacéutico y un microbiólogo. Los objetivos principales comunes a todos los PROA son: a) garantizar el mejor resultado clínico posible de los pacientes con infecciones; b) disminuir los efectos adversos relacionados con el uso de los antimicrobianos (entre los que se incluyen la toxicidad relacionada con estos fármacos, la infección por *Clostridium difficile* y el desarrollo y la disseminación de resistencias); y c) promover el uso de tratamientos coste-eficaces¹⁶. Las recomendaciones del equipo PROA incluyen optimizar el tratamiento antimicrobiano y aplicar paquetes de medidas seleccionadas que mejoran la calidad asistencial y la seguridad asistencial.

Si bien los principios generales de los PROA son comunes a las diferentes poblaciones y ámbitos, la población pediátrica requiere consideraciones específicas atendiendo a sus características

ticas diferenciales en cuanto a las infecciones más prevalentes, la epidemiología microbiológica y los patrones de resistencias o las peculiaridades de la prescripción de antimicrobianos, con perfiles de utilización diferentes a los de población adulta¹⁷. Todo ello condiciona la necesidad de indicadores específicos para la monitorización de la evolución de las resistencias y del uso de antimicrobianos, así como las prioridades de investigación en el ámbito de los PROA pediátricos, como el uso adecuado de la antibioterapia preoperatoria, la secuenciación del tratamiento parenteral a oral o la reducción de la duración de la antibioterapia en algunas infecciones bacterianas comunes, entre otros⁵.

En los últimos años, la experiencia y la evidencia de la efectividad de los PROA en Pediatría han ido en aumento. Se han descrito el aumento de adherencia a las guías de referencia, la reducción del uso innecesario de antibióticos y del uso de antibióticos de amplio espectro, el acortamiento de estancias hospitalarias y la disminución de errores de prescripción y del gasto, todo ello sin un impacto negativo en la seguridad de los pacientes y sin un incremento de la mortalidad ni de la tasa de reingresos¹⁸⁻²³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA*. 1999;281:61-6.
2. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ES-AC-Net)-Annual Epidemiological Report 2020. En: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Estocolmo; 2021 [en línea] [consultado el 25/10/2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2020>
3. Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H, ARPEC Project Group. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:1106-17.
4. Tribble AC, Lee BR, Flett KB, Handy LK, Gerber JS, Hersh AL, et al. Appropriateness of antibiotic prescribing in United States children's hospitals: a national point prevalence survey. *Clin Infect Dis*. 2020;71(8):e226-34.
5. Coffin SE, Abanyie F, Bryant K, Cantey J, Fiore A, Fritz S, et al. Pediatric research priorities in healthcare-associated infections and antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(5):519-22.
6. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial resistance: a one health perspective. *Microbiol Spectr*. 2018;6(2).
7. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C; ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardship). What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):793-8.
8. Hernández-Bou S, Álvarez-Álvarez C, Campofernández MN, García Herrero MA, Gené Giralt A, Giménez Pérez M, et al. Blood cultures in the Paediatric Emergency Department. Guidelines and recommendations on their indications, collection, processing and interpretation. *An Pediatr (Barc)*. 2016;84(5):294.e1-9.
9. García-Lechuz Moya JM, González López JJ, Orta Mira N, Sánchez Romero MI. Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el Laboratorio de Microbiología. 2017. En: Sánchez Romero MI (coordinadora), Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de

- Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2017.
10. Evans L, Rhodes A, Waleed A, Antonelli M, Cooper-smith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med. 2021;49(11):e1063-e143.
11. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, Naumann M, Karandikar MV, Bilker WB, et al. Multicenter study of the risk factors for colonization or infection with carbapenem-resistant enterobacteriaceae in children. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(12):e01440-17.
12. Mendoza-Palomar N, Vima J, Soler-Palacín P, Castillo-Salinas F. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in a high-complexity neonatal intensive care unit within a paediatric antibiotic stewardship program. Enferm Infect Microbiol Clin. 2022.
13. Document sobre la monitorització d'antimicrobians. En: Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría (UPIIP); 2022 [en línea] [consultado el 25/10/2022]. Disponible en: www.upipi.com
14. McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, Avent ML, Bowen AC, Britton PN, et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. Lancet Infect Dis. 2016;16(8):e139-52.
15. Antimicrobial Resistance in the EU/EEA-A One Health Response. En: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE); 2022 [en línea] [consultado el 25/10/2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antimicrobial-resistance-policy-brief-2022.pdf>
16. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programa de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. Enferm Infect Microbiol Clin. 2012;30:22.e1-22.e23.
17. Aguilera-Alonso D. It is time for pediatric antimicrobial stewardship programs. Enferm Infect Microbiol Clin. 2021;39(3):113-4.
18. Velasco-Arnaiz E, Simó-Nebot S, Ríos-Barnés M, López Ramos MG, Monsonís M, Urrea-Ayala M, et al. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program in antimicrobial use and quality of prescriptions in a referral children's hospital. J Pediatr. 2020;225:222-30.e1.
19. Melendo S, Fernández-Polo A, Castellnou Asens I, Mendoza-Palomar N, Barnés-Mayolas M, Soler-Palacín P; Grupo PROA-NEN. Prescription quality of prolonged antibioticotherapy in pediatrics. Impact of ASP program interventions. Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed). 2021;39(3):134-8.
20. Simó S, Velasco-Arnaiz E, Ríos-Barnés M, López-Ramos MG, Monsonís M, Urrea-Ayala M, et al. Effects of a paediatric antimicrobial stewardship program on antimicrobial use and quality of prescriptions in patients with appendix-related intraabdominal infections. Antibiotics (Basel). 2020;10(1):5.
21. Araujo da Silva AR, Albernaz de Almeida Dias DC, Marques AF, Biscaia di Biase C, Murni IK, Dramowski A, et al. Role of antimicrobial stewardship programmes in children: a systematic review. J Hosp Infect. 2018;99(2):117-23.
22. Patel SV, Vergnano S. The impact of paediatric antimicrobial stewardship programmes on patient outcomes. Curr Opin Infect Dis. 2018;31(3):216-23.
23. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2(2):CD003543.

Resistencias bacterianas en Pediatría

M.^a Fátima Ara Montojo⁽¹⁾, Luis Escosa García⁽²⁾, David Aguilera Alonso⁽³⁾

⁽¹⁾Sección de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid

⁽²⁾Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Patología Tropical. Hospital La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC – ISCIII)

⁽³⁾Sección de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría. Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC – ISCIII)

Ara Montojo MF, Escosa García L, Aguilera Alonso D. Resistencias bacterianas en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:13-31.



RESUMEN

Las infecciones por bacterias multirresistentes (BMR) han aumentado en los últimos años y se han convertido en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Las principales amenazas son los bacilos gramnegativos productores de β-lactamasas de espectro extendido, AmpC o carbapenemasas, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. Los mecanismos de resistencia de estas bacterias han evolucionado rápidamente debido, en gran parte, a la presión antibiótica selectiva que han ido sufriendo, lo que ha afectado a los nuevos antibióticos que se han ido aprobando. Estas infecciones tienen un peor pronóstico debido, entre otras cosas, al retraso en el inicio de la antibioterapia adecuada y la necesidad de antibióticos alternativos, menos efectivos y con peor perfil de seguridad. Su abordaje terapéutico es, a menudo, complejo y multidisciplinar. Las medidas de control de infecciones en los pacientes hospitalizados y los programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) son medidas fundamentales frente a este problema emergente de salud pública. Este protocolo trata de resumir la epidemiología actual y la evidencia disponible sobre el tratamiento de las principales BMR en la población pediátrica.

Palabras clave: multirresistencia; antibióticos; β-lactamasas; enterobacterias; carbapenemasas.

BACTERIAL RESISTANCE IN PEDIATRICS

ABSTRACT

Multidrug-resistant (MDR) bacterial infections have increased in recent years and have become one of the main public health problems of the 21st century. Among these resistant microorganisms, the main threats are extended-spectrum β-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-

producing Gram-negative bacilli, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. The resistance mechanisms of these bacteria have evolved rapidly, mainly due to the selective antibiotic pressure they have suffered, affecting the new antibiotics that have been approved. The delay in starting appropriate antibiotic therapy and the need for alternative antibiotics, less effective and with a worse safety profile, leads to these infections having a worse prognosis. The therapeutic approach of these infections is often complex and multidisciplinary. Infection control measures in hospitalized patients and antimicrobial stewardship programs are essential measures to address this emerging public health problem. This protocol attempts to summarize the current epidemiology and available evidence on the treatment of major MDR bacteria in the pediatric population.

Key words: multidrug-resistant; antibiotics; β-lactamases; enterobacteriae; carbapenemases.

1. INTRODUCCIÓN

La resistencia a antimicrobianos se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI^{1,2}. Las infecciones por bacterias multirresistentes (BMR) condicionan aproximadamente el doble de mortalidad que la asociada a cepas sensibles de los mismos microorganismos, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). A nivel global, se estima que en 2019 ocurrieron alrededor de cinco millones de muertes asociadas a BMR². En ese mismo año, el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) estimó que 670 000 infecciones por patógenos resistentes se produjeron tan solo en la Unión Europea, provocando más de 33 000 muertes.

Las infecciones por BMR son particularmente importantes en el entorno sanitario. Sin embargo, cada vez se observa con mayor frecuencia su distribución en la comunidad. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por BMR, se encuentran la colonización previa, la antibioterapia de amplio espectro, una estancia hospitalaria prolongada, el ingreso en unidades de enfermos críticos,

la inmunosupresión o el uso de dispositivos invasivos.

Estas infecciones por BMR presentan un peor pronóstico debido, entre otros factores, al retraso en el inicio de la antibioterapia adecuada y a la necesidad de antibióticos alternativos, menos efectivos y con peor perfil de seguridad³. Además, la mayoría de la evidencia actual sobre el tratamiento de BMR procede de estudios observacionales y ensayos clínicos realizados mayoritariamente en adultos⁴. En los últimos años, se han desarrollado nuevos antibióticos activos frente a BMR⁵ (por ejemplo, ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam o cefiderocol), aunque aún se dispone de poca información en población pediátrica y muy frecuentemente nos encontramos con la necesidad de recurrir a su uso off-label o compasivo.

Las medidas de control de infecciones en los pacientes hospitalizados (por ejemplo, higiene de manos y aislamiento de pacientes colonizados por BMR) y los programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) son medidas fundamentales frente a este problema emergente de salud pública.

Este protocolo trata de resumir la evidencia disponible sobre el tratamiento de las principales BMR en la población pediátrica. En las **Tablas 1 y 2** se muestran las dosis de los principales antibióticos utilizados en las infecciones por BMR. La duración del tratamiento se ajustará al síndrome clínico, el grado de control del foco de infección, el estado inmunológico del paciente y la respuesta al tratamiento, al igual que en otras infecciones bacterianas. Se tratará de priorizar en la medida de lo posible las pautas cortas, sin requerir un tratamiento más prolongado por tratarse de BMR. Siempre que sea posible, se intentará pasar a antibioterapia oral, sobre todo en los casos en los que se haya demostrado sensibilidad a un antibiótico oral, el paciente esté hemodinámicamente estable, se haya controlado el foco y no haya problemas de absorción intestinal.

2. PRINCIPALES BACTERIAS Y MECANISMOS DE RESISTENCIA

La OMS estableció en el año 2017 un listado de bacterias prioritarias para guiar la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos⁶. *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos (RC) y *Enterobacteriales* RC o resistentes a cefalosporinas de tercera generación ocupan el primer puesto como prioridad crítica. *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) figuran como prioridad alta. El presente protocolo se centra en el abordaje de las infecciones por estas bacterias, cuyo tratamiento supone un reto en la actividad pediátrica actual.

Los mecanismos de resistencia de estas bacterias han evolucionado rápidamente, debido

en gran parte a la presión antibiótica selectiva que han ido sufriendo y que ha afectado a los nuevos antibióticos que se han ido aprobando. Sus mecanismos de defensa contra antibióticos son variados: producción de enzimas inhibidoras (por ejemplo, β-lactamasas), cambios en la diana de los antibióticos y disminución de la concentración de antibiótico intracelular (limitando su entrada o facilitando su expulsión).

El perfil de resistencias de los principales tipos de β-lactamasas se resume en la **Figura 1**.

2.1. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

A nivel global, se estima que en 2019 se produjeron más de 100 000 muertes atribuidas a infecciones por SARM². Aunque en otros países europeos vecinos su prevalencia ha disminuido progresivamente en los últimos años, en España se mantiene estable, situándose en torno al 12% de los aislamientos en hemocultivo en niños en 2020, según los datos del ECDC.

El principal mecanismo de resistencia es la adquisición de una nueva proteína de unión a la penicilina, denominada PBP2a, que está codificada principalmente por el gen *mecA*. En el laboratorio de Microbiología se detecta mediante la evaluación de la sensibilidad a ceftoxitina, mediante la detección molecular del gen *mecA* o *mecC* o mediante la detección de la PBP2a por inmunocromatografía. La presencia de este fenotipo implica resistencia a todos los β-lactámicos, con la excepción de las cefalosporinas ceftarolina y ceftobiprol.

Tradicionalmente, se han establecido diferencias entre los clones comunitarios y los relacionados con la asistencia sanitaria, presentando

Tabla 1. Dosis de los principales antibióticos utilizados en pediatría para el tratamiento de infecciones por cocos grampositivos resistentes

Antibiótico	Dosis estándar	Dosis específica ^{a)}	Comentarios
Ampicilina (IV)	> 1 m: 100-200 mg/kg/día c/6 h (dosis máx.: 12 g/día) < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN	En el caso de infecciones graves (p. ej., meningitis o endocarditis): 300-400 mg/kg/día c/4-6 h (dosis máx.: 12 g/día)	Valorar el uso de la dosis más alta c/4 h (máx. 24 g/día) en infecciones por <i>Enterococcus</i> spp. con CMI 16-64 mg/l sin producción de β-lactamasas
Vancomicina (IV)	> 1 m: 45 mg/kg/día c/6-8 h (dosis máx. inicial: 4 g/día) < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN	Utilizar 15 mg/kg/6 h (dosis máx. inicial: 4 g/día) en bacteriemia, meningitis, IOA o <i>S. aureus</i> con CMI de vancomicina > 1 mg/l Se puede administrar en perfusión continua en el caso de infecciones graves	Concentración plasmática objetivo: valle > 10 mcg/ml En el caso de infecciones graves o <i>S. aureus</i> con CMI de vancomicina > 1 mg/l: 15-20 mcg/ml Concentraciones plasmáticas objetivo en perfusión continua: 20-25 mcg/ml
Teicoplanina (IV)	≥ 2 m: 10 mg/kg/dosis c/12 h (3 dosis) y luego c/24 h < 2 m: dosis de carga de 16 mg/kg el primer día seguido de 8 mg/kg/24 h Máx.: 400 mg/dosis	Considerar 12 mg/kg/dosis en infecciones graves, bacteriemia o endocarditis (máx.: 800 mg/dosis)	Escasa penetración en LCR Considerar alternativas en casos con concentraciones plasmáticas impredecibles (p. ej., hipalbuminemia grave o insuficiencia renal crónica)
Ceftarolina (IV)	Infusión IV en 1 hora: > 33 kg: 600 mg/12 h > 2 a: 12 mg/kg/8 h (máx.: 400 mg/8 h) 2 m-2 a: 8 mg/kg/8 h < 2m: 6 mg/kg/8 h	En niños ≥ 6 años con FQ y exacerbación respiratoria considerar 15 mg/kg/8 h (máx.: 600 mg/dosis)	Aprobado para IPPB y NAC
Linezolid (IV o VO)	> 12 a: 600 mg/12 h ≤ 12 a: 10 mg/kg/8 h (máx.: 600 mg/dosis)		Aprobado para IPPB y NAC Uso off-label en edad pediátrica en Europa
Daptomicina (IV)	> 11 a: 5 mg/kg/24 h 7-11 a: 7 mg/kg/24 h 1-6 a: 10 mg/kg/24 h	Considerar dosis mayores en infecciones graves, bacteriemia y endocarditis: > 11 a: 8-10 mg/kg/24 h 7-11 a: 9 mg/kg/24 h 1-6 a: 12 mg/kg/24 h	No utilizar en infecciones pulmonares debido a su inactivación por el surfactante pulmonar La dosis máx. no ha sido establecida Aprobado en ≥ 12 m para IPPB y endocarditis/bacteriemia por <i>S. aureus</i> Se desaconseja su uso en < 12 m, salvo falta de otras alternativas disponibles
Cotrimoxazol (trimetoprima-sulfametoaxazol, IV o VO)	Trimetoprima 8-12 mg/kg/día c/12 h (VO) o c/6-12 h (IV) Máx.: trimetoprima 320 mg/día	En el caso de infecciones osteoarticulares, considerar dosis más elevadas (trimetoprima 10-15 mg/kg/día) Máx.: 320 mg/12 h	Evitar en el tratamiento inicial de infecciones graves

Antibiótico	Dosis estándar	Dosis específica ^(a)	Comentarios
Clindamicina (IV o VO)	> 1 m: 30-40 mg/kg/día c/6-8 h < 1 m: 15-20 mg/kg/día c/6-8 h Máx.: VO 1,8 g/día; IV 2,7 g/día	En el caso de infecciones moderadas-graves utilizar las dosis más altas	En el caso de resistencia <i>in vitro</i> a eritromicina se recomienda la realización del "D test" para descartar resistencia inducible a clindamicina, que desaconsejaría su uso en casos positivos

CMI: concentración mínima inhibitoria; **EG:** edad gestacional; **EMA:** European Medicines Agency; **EPN:** edad posnatal; **FQ:** fibrosis quística; **IV:** intravenoso; **IPPB:** infecciones de piel y partes blandas; **LCR:** líquido cefalorraquídeo; **NAC:** neumonía adquirida en la comunidad; **RC:** resistente a carbapenems; **UI:** unidades internacionales; **VO:** vía oral.

^(a)La dosis específica en muchas ocasiones es *off-label*, por lo que conviene su uso con precaución.

Tabla 2. Dosis de los principales antibióticos utilizados en Pediatría para el tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos resistentes

Antibiótico	Dosis estándar	Dosis específica ^(a)	Comentarios
Meropenem (IV)	> 1 m: 20 mg/kg/8 h IV (máx.: 2 g/dosis) < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN	En meningitis: 40 mg/kg/8 h IV (máx.: 2 g/dosis) En infecciones por BGN RC (CMI meropenem ≤ 8 mg/l): 40 mg/kg/8 h IV en perfusión de 3 horas (máx.: 2 g/dosis)	Disminuye la concentración plasmática de ácido valproico ^(b)
Imipenem (imipenem-cilastina) (IV)	≥ 3 m: 15-25 mg/kg/6 h < 3 m y ≥ 1,5 kg de peso, edad: 1-3 m: 25 mg/kg/6 h < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN	Utilizar la dosis más elevada en infecciones graves y/o por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	No utilizar en infecciones del SNC Disminuye la concentración plasmática de ácido valproico ^(b) <i>Off-label</i> en < 12 meses de edad
Ertapenem (IV)	> 12 a: 1 g/24 h 3 m-12 a: 15 mg/kg/12 h (máx. 500 mg/dosis)	Considerar 2 g/día y administración c/12h en > 12 años en el tratamiento combinado de BGN RC	Disminuye la concentración plasmática de ácido valproico ^(b) No tiene actividad frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Utilizar en infecciones por BGN RC solo en aislamientos parresistentes en combinación con meropenem (escasa experiencia)
Gentamicina (IV)	> 1 m: 5-7,5 mg/kg/24 h < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN	Considerar 7,5-10 mg/kg/24 h en pacientes con shock, infecciones pulmonares y fibrosis quística	Concentración plasmática objetivo: pico 6-12 µg/ml, valle < 2 µg/ml
Amikacina (IV)	> 1 m: 15-22 mg/kg/24 h < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN	Considerar 22-30 mg/kg/día en pacientes con shock, infecciones pulmonares y fibrosis quística	Concentración plasmática objetivo: pico 20-35 µg/ml, valle < 5 µg/ml
Colistina (colistimetato de sodio) ^(c) (IV)	75 000-150 000 UI/kg/día c/8-12 h (máx.: 10 800 000 UI/día)	Considerar 150 000-250 000 UI/kg/día en pacientes con shock, infecciones pulmonares, ITU grave y fibrosis quística	Se recomienda una dosis de carga de 75 000-150 000 UI/kg en pacientes críticamente graves

Antibiótico	Dosis estándar	Dosis específica ^(a)	Comentarios
Tigeciclina (IV)	≥ 12 a: 50 mg/12 h 8-11 a: 1,2 mg/kg/12 h (máx. 50 mg/12 h)	Considerar dosis de carga y dosis mayores en infecciones pulmonares, ITU grave, bacteriemias o shock: ≥ 12 a: 100-200 mg dosis de carga y después 100 mg/12 h 8-11 a: 2-3 mg/kg dosis de carga (máx. 200 mg) y después 2 mg/kg/12 h (máx. 100 mg/12 h)	Limitado a niños ≥ 8 años con infecciones por bacterias multirresistentes sin otras opciones terapéuticas Evitar su uso en bacteriemia o neumonía, salvo falta de alternativas
Fosfomicina (IV)	> 12 a (> 40 kg): 12-24 g/día c/6-8 h 1-12 a (10-40 kg): 200-400 mg/kg/día c/6-8 h 1-12 m (≤ 10 kg): 200-300 mg/kg/día c/8 h < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN Máx.: 8 g/dosis; 24 g/día	Considerar la dosis más alta en infecciones graves, especialmente en las causadas por microorganismos con sensibilidad moderada	Monitorizar sodio sérico y balance hídrico debido al aporte elevado de sodio (330 mg por cada gramo de fosfomicina)
Aztreonam (IV)	> 1 m: 90-120 mg/kg/día c/6-8 h (máx. 8 g/día) < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN	En infecciones graves y/o infecciones por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> utilizar dosis alta (150-200 mg/kg/día c/6 h)	No utilizar en monoterapia en infecciones por patógenos productores de AmpC o BLEE
Piperacilina-tazobactam (IV)	> 12 a y/o ≥ 40 kg: piperacilina 2-4 g/dosis c/6-8 h 1 m-12 a y/o < 40 kg: piperacilina 350-400 mg/kg/día c/6-8 h < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN Máx.: 16 g/día de piperacilina	Considerar la dosis más alta y administración c/6 h en infecciones graves o con inóculo alto, valorando perfusión extendida en 4 h	En el tratamiento de infecciones por <i>Enterobacteriales</i> productores de BLEE con sensibilidad <i>in vitro</i> documentada, administrar la dosis más alta c/6 h en perfusión extendida en 4 h
Cefepima (IV)	≥ 2 m: 50 mg/kg/dosis c/8 horas (máx. 2000 mg/dosis) < 2 m (<i>off-label</i>): consultar dosis según peso, EG y EPN	Considerar perfusión extendida en 4 h en infecciones graves o con inóculo alto	Aprobado en ≥ 2 meses
Cefiderocol (IV)	Perfusión IV en 3 h: ≥ 3 meses: 60 mg/kg/dosis c/8 h (máx. 2 g/dosis)		Actualmente no aprobado en < 18 años Dosis procedente de ensayos clínicos de fase I y II en niños
Ceftazidima-avibactam (IV)	Perfusión IV en 2 h: 6 m-18 a: < 40 kg: 50 mg/kg de ceftazidima c/8 h; ≥ 40 kg: 2 g de ceftazidima c/8 h 3-6 m: 40 mg/kg de ceftazidima c/8 h	Considerar perfusión en 3 h en infecciones graves	Actualmente aprobado por la FDA y EMA en > 3 meses

Antibiótico	Dosis estándar	Dosis específica ^[a]	Comentarios
Ceftolozano-tazobactam (IV)	Perfusión IV en 1 h: < 18 a: 20 mg/kg de ceftolozano c/8 h (máx. 1 g ceftolozano c/8 h)	Considerar aumentar la dosis en infecciones pulmonares graves: 40 mg/kg de ceftolozano c/8 h (máx. 2 g ceftolozano c/8 h)	Actualmente aprobado por la FDA y EMA a partir del nacimiento

BGN: bacilos gramnegativos; **BLEE:** β-lactamasas de espectro extendido; **CMI:** concentración mínima inhibitoria; **EG:** edad gestacional; **EMA:** European Medicines Agency; **EPN:** edad postnatal; **FDA:** Food and Drug Administration; **ITU:** infección del tracto urinario; **IV:** intravenoso; **RC:** resistente a carbapenems; **UI:** unidades internacionales; **SNC:** sistema nervioso central. ITU grave: asocia sepsis, shock séptico u otras complicaciones (por ejemplo, absceso renal). ^(a)La dosis específica en muchas ocasiones es *off-label*, por lo que conviene su uso con precaución. ^(b)Considerar cambio de fármaco antiepileptico o alternativas a los carbapenémicos, según la gravedad y el foco de la infección, y las características de la epilepsia. ^(c)En España, se comercializa con las dosis calculadas en UI de colistimeta de sodio (CMS). En otros países se calcula como mg de CMS o como mg de actividad de colistina base (ACB). La conversión es la siguiente: 1 000 000 UI de CMS = 80 mg de CMS = 30 mg de ACB.

Figura 1. Patrón de resistencias de los distintos tipos de β -lactamasas. Adaptada de L. Kakoullis *et al.*¹⁷.



Cef: cefalosporinas; **BLEE:** β -lactamasas de espectro extendido; **KPC:** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa; **NDM:** Nueva Delhi metalo- β -lactamasa; **VIM:** metalo- β -lactamasa Verona codificada por integrón; **OXA:** oxacilinasa. El sombreado diferente en las carbapenemasas de clase D se debe a que la resistencia de las mismas frente a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación es variable, dependiendo de la cepa; OXA-48 no tiene actividad intrínseca contra las cefalosporinas de amplio espectro.

los comunitarios con mayor frecuencia sensibilidad a clindamicina y producción de la toxina leucocidina de Panton-Valentine. Sin embargo, en los últimos años, la introducción de clones comunitarios en los hospitales, así como la diseminación de clones hospitalarios en la comunidad, han difuminado estas diferencias.

La resistencia a meticilina en *S. aureus* adquirido en la comunidad en niños empezó a describirse en España en el año 2006. Varios estudios recientes han descrito la prevalencia

de SARM en distintas infecciones en niños en España, que se ha situado entre el 4,4% y el 26,5% (**Tabla 3**).

El estudio COSACO ha evidenciado una prevalencia de colonización por SARM en niños en España del 1,4%, con resistencia a meticilina en el 4,4% de los aislamientos de *S. aureus*⁷. De forma destacable, el 17% de los aislamientos de *S. aureus* presentó resistencia a clindamicina, lo cual aumentó al 26% en el caso de SARM. En el caso de neumonía adquirida en la comunidad

Tabla 3. Prevalencia de SARM en niños en España

Tipo de infección	% SARM
Colonización nasal	4,4% ⁷
Infeción en cualquier localización	8,8-16,2% ²⁰
NAC	26,5% ⁸
Bacteriemia	7,8% ²¹
IPPB	12-13,2% ²²

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; **NAC:** neumonía adquirida en la comunidad; **IPPB:** infecciones de piel y partes blandas.

(NAC), otro estudio encontró resistencia a clindamicina en el 22% de las cepas SARM, frente a un 8,7% en las cepas sensibles a meticilina⁸.

2.1.1. Tratamiento (Tabla 4)

El adecuado control del foco debe considerarse el primer escalón y una prioridad absoluta para un tratamiento eficaz. En caso de bacteriemia persistente a pesar de un tratamiento correcto, debe realizarse una búsqueda activa de focos a distancia.

Los glucopéptidos (vancomicina o teicoplanina) se han posicionado como los antibióticos de referencia para el tratamiento de las infecciones por SARM. Sin embargo, su alta unión a proteínas plasmáticas limita su difusión a tejidos. Por ello, es fundamental la monitorización de las concentraciones plasmáticas, garantizando valores adecuados para el tratamiento de infecciones graves. Desafortunadamente, en los últimos años se ha evidenciado un progresivo aumento de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de estos antibióticos frente a los aislamientos de *S. aureus*. Además, existen dudas sobre el mayor riesgo de fracaso terapéutico en el caso de cepas con CMI de vancomicina $\geq 1,5$ mg/l,

por lo que se recomienda no utilizar vancomicina si la CMI es ≥ 2 mg/l y, para CMI de 1,5 mg/l (E-test), valorar alternativas consultando con un experto.

Entre las opciones disponibles, clindamicina y linezolid inhiben la síntesis de toxinas, por lo que su uso en monoterapia o combinado con otros antibióticos puede ser útil en el caso de infecciones por cepas productoras de toxinas. Linezolid presenta muy buena difusión a tejidos y permite realizar terapia secuencial de vía intravenosa a oral, aunque puede presentar toxicidad hematológica y neurológica en tratamientos prolongados (sobre todo a partir de la tercera semana de tratamiento).

Rifampicina presenta una excelente actividad frente al biofilm, siendo recomendable asociarlo al tratamiento antibiótico de elección en el caso de infecciones por *S. aureus* relacionadas con material protésico. Cotrimoxazol mantiene en la actualidad actividad frente a la mayoría de los aislamientos de SARM. Además, está comercializado en España en solución oral, por lo que es una buena opción en infecciones leves o moderadas o como paso secuencial a vía oral.

En bacteriemia o endocarditis por SARM con CMI de vancomicina $\geq 1,5$ mg/l, una buena opción es daptomicina. Este antibiótico es bactericida, está aprobado en niños mayores de un año y se administra en una sola dosis diaria. Como aspectos negativos, destaca su inactivación por el surfactante pulmonar, por lo que no es apropiado en el caso de neumonías.

Ceftarolina es una cefalosporina de quinta generación aprobada desde el nacimiento para el tratamiento de infección de piel y partes

Tabla 4. Tratamiento de las infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

Infección	Tratamiento de elección	Alternativa
IPPB ^(a)	Clindamicina ^(b) o cotrimoxazol	Linezolid, vancomicina, teicoplanina, ceftarolina o daptomicina
Neumonía ^(c)	Clindamicina ^(b) , vancomicina o linezolid	Ceftarolina, teicoplanina o cotrimoxazol
Bacteriemia y endocarditis ^(d,e)	Vancomicina o daptomicina	Teicoplanina, linezolid o ceftarolina
IOA ^(f)	Clindamicina o cotrimoxazol ^(b)	Vancomicina, linezolid o levofloxacino
SNC	Vancomicina ^(g)	Linezolid

IPPB: infecciones de piel y partes blandas; **IOA:** infección osteoarticular; **SNC:** sistema nervioso central. Considerar el orden de aparición en la tabla como el orden de elección. ^(a)En el caso de IPPB graves, priorizar linezolid o clindamicina. ^(b) Cuando se indique tratamiento oral, no existe solución de clindamicina comercializada en España, por lo que cotrimoxazol constituye una mejor alternativa. ^(c)En el caso de neumonía grave, priorizar linezolid. ^(d)En el caso de bacteriemia persistente, comprobar el buen control del foco y descartar endocarditis infecciosa y tromboembolismos sépticos, así como plantear cambio en el tratamiento antibiótico: si tratamiento previo con vancomicina, valorar cambiar a daptomicina. Si tratamiento con daptomicina, valorar asociar ceftarolina. En el caso de presencia de material protésico, valorar asociar rifampicina. Se define bacteriemia persistente como la persistencia de hemocultivos positivos tras 72 horas o más del inicio de un tratamiento adecuado (incluida la retirada de catéter) o la aparición de tromboembolismos sépticos o metástasis a distancia tras 72 horas de antibioterapia. ^(e)En el caso de endocarditis sobre válvula protésica, se recomienda: (vancomicina o daptomicina) + rifampicina + gentamicina. ^(f)En el caso de infecciones de prótesis osteoarticular con retención del material de osteosíntesis, asociar rifampicina. Algunos autores recomiendan iniciarla en una segunda fase dirigida al tratamiento del biofilm, tras siete días de tratamiento. ^(g)Asociar rifampicina a vancomicina en las infecciones con mantenimiento de material extraño (por ejemplo, válvula de derivación ventricular) y considerarlo en el resto de casos. Rifampicina disminuye la concentración plasmática de linezolid un 30%.

blandas (IPPB) y NAC, con excelente perfil de seguridad y buena actividad frente a SARM, aunque la experiencia en niños es aún limitada.

Dalbavancina y oritavancina son dos nuevos lipoglucopéptidos que han sido aprobados recientemente en adultos para el tratamiento de IPPB por SARM y otros microorganismos gram-positivos. Tedizolid es un nuevo fármaco con una estructura similar a linezolid, con menor toxicidad hematológica, aprobado a partir de 12 años para el tratamiento de las IPPB. Dalbavancina se encuentra en ensayo en fase III en población pediátrica y tedizolid en ensayo de fase III en menores de 12 años.

2.2. *Enterococcus spp.*

A nivel global, se estima que en 2019 se produjeron más de 80 000 muertes atribuidas a infecciones por microorganismos resistentes del género *Enterococcus*². En aislamientos de *E. faecium* procedentes de hemocultivos en pacientes < 18 años en 2011-2012 en 12 países europeos, la prevalencia de resistencia a vancomicina fue del 8,3%. No obstante, según los datos reportados por el ECDC, en los últimos años la resistencia a vancomicina en España en muestras invasivas procedentes de todos los grupos etarios ha sido del 0,1-0,4% para *Enterococcus faecalis* y del 1,2-2,5% para *E. faecium*, con presencia de una tendencia estable.

Los microorganismos de este género se caracterizan por presentar un fenotipo resistente esperado (comúnmente denominado “resistencia intrínseca”) a múltiples antimicrobianos, incluidas casi todas las cefalosporinas, co-trimoxazol, clindamicina y macrólidos, lo que conlleva dificultades en su tratamiento. Aunque también presentan resistencia intrínseca a aminoglucósidos por impermeabilidad de su pared celular frente a estos, la combinación con un inhibidor de la pared celular (por ejemplo, ampicilina), permite la entrada del aminoglucósido y que ejerza su acción bactericida de forma sinérgica, lo cual se recomienda en infecciones graves. Asimismo, también se obtiene sinergismo bactericida con la asociación de ampicilina y ceftriaxona, pero solamente frente a *E. faecalis*.

También pueden adquirir otras resistencias (por ejemplo, a ampicilina, vancomicina, resistencia de alto nivel a aminoglucósidos, etc.), lo que disminuye todavía más las opciones terapéuticas. La resistencia a linezolid y daptomicina en *Enterococcus* spp. actualmente es muy infrecuente y está relacionada principalmente con brotes en instituciones sanitarias o con la exposición previa a los mismos.

E. faecalis es el microorganismo más frecuente y es casi uniformemente sensible a aminopenicilinas, siendo ampicilina o amoxicilina el tratamiento de elección. *E. faecium* es el segundo en frecuencia y suele ser resistente a ampicilina y sensible a vancomicina. *Enterococcus gallinarum* y *Enterococcus casseliflavus*, mucho más infrecuentes, son intrínsecamente resistentes a vancomicina (aunque no a teicoplanina), pero habitualmente sensibles a aminopenicilinas.

E. faecalis y *E. faecium* pueden adquirir resistencia a vancomicina y a teicoplanina mediada por

el gen *vanA*, o bien mediada por el gen *vanB*, que solamente confiere resistencia *in vitro* a la vancomicina, pero no a la teicoplanina. Sin embargo, se ha descrito la emergencia de resistencia a teicoplanina durante el tratamiento con este antimicrobiano, por lo que no se aconseja utilizarlo en estos casos. La resistencia a vancomicina de *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* y *Enterococcus flavescentis* es intrínseca y está mediada por el gen *vanC*, que solo confiere resistencia a vancomicina, pero no a teicoplanina, por lo que podría utilizarse para el tratamiento.

2.2.1. Tratamiento

Ver [tabla 5](#).

2.3. Enterobacteriales productores de β-lactamasas de espectro extendido

En los últimos años, se ha evidenciado un incremento notable en la prevalencia de *Enterobacteriales* productores de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE), tanto a nivel hospitalario como comunitario. Una revisión reciente sobre aislamientos de *Enterobacteriales* productores de BLEE en hemocultivos pediátricos a nivel mundial ha demostrado un incremento de su prevalencia del 3,5% al 8% de 1996 a 2013⁹. También se ha objetivado un aumento de la colonización rectal en niños sanos en Europa (2,9-24%), demostrándose la transmisión entre niños preescolares y la transmisión intrafamiliar. Datos más recientes demuestran una estabilización tras el incremento previo, con una disminución en Europa de la prevalencia en niños de bacteriemias por *Escherichia coli* productor de BLEE y un discreto aumento en el caso de *Klebsiella pneumoniae*¹⁰. Un aspecto relevante cada vez más conocido es la transmisión vertical en madres colonizadas por *Enterobacteriales* productores de BLEE. La co-

Tabla 5. Tratamiento antimicrobiano de infecciones por *Enterococcus* spp.

Antibiótico principal	De elección ^a	Ampicilina ^b		
	Si R a ampicilina	Vancomicina o teicoplanina ^c		
	Si R a ampicilina y glucopéptidos	Daptomicina ^d o linezolid ^e		
Combinación	Infecciones leves	No precisa		
	Infecciones graves (endocarditis, meningitis y bacteriemia)	Ausencia de RAN a aminoglucósidos	Gentamicina (junto a ampicilina o vancomicina)	
	RAN a aminoglucósidos	Si S a ampicilina	Ampicilina + ceftriaxona (solo para a <i>Enterococcus faecalis</i>)	
		Si R a ampicilina ^f	Daptomicina ^d + (ceftarolina, ampicilina ^a o fosfomicina), vancomicina + rifampicina o linezolid ± (fosfomicina o fluoroquinolonas)	

R: resistente; **S:** sensible; **RAN:** resistencia de alto nivel (CMI \geq 500 mg/l de gentamicina). ^aSi infección urinaria: puede tratarse con amoxicilina, fosfomicina, nitrofurantoína o fluoroquinolonas. ^b*Enterococcus faecium* suele ser resistente a ampicilina, por lo que no se recomienda su uso de forma empírica frente a esta especie. ^cEn el caso de CMI de ampicilina \leq 64 mg/l, podría valorarse el tratamiento con dosis altas de ampicilina. Considerar tratamiento combinado en estos casos. ^dDaptomicina no se recomienda en el tratamiento de infecciones respiratorias. Además, presenta baja penetración en el sistema nervioso central. Utilizar dosis altas en infecciones graves. ^eEn el tratamiento de endocarditis, actualmente existe mayor experiencia con daptomicina que con linezolid. ^fLa experiencia con las combinaciones propuestas es escasa, por lo que se recomienda siempre consultar con expertos.

Ionización por estas cepas podría incrementar el riesgo de infecciones por las mismas.

La prevalencia de infecciones por *Enterobacteriales* productores de BLEE en niños en España muestra una tendencia similar a la observada a nivel mundial. Un estudio que evaluó la epidemiología de las infecciones del tracto urinario (ITU) comunitarias en niños < 14 años en España en el año 2016 objetivó una prevalencia de *Enterobacteriales* productores de BLEE del 3,2%. Otro estudio en menores de dos años ingresados por ITU febril comunitaria entre 2005 y 2014 mostró una tasa similar del 3,5%, algo inferior que la descrita en otro estudio que analizó ITU comunitarias por *E. coli* en niños menores de 14 años durante 2015 y 2016 (9,2%). En el caso de aislamientos en hemocultivo y líqui-

docefalorraquídeo en niños, según datos del ECDC, la prevalencia de aislamientos resistentes a cefalosporinas de tercera generación (principalmente mediada por BLEEs) fue del 3-8% en *E. coli* y del 20-30% en el caso de *K. pneumoniae*.

Las BLEE son enzimas que tienen capacidad de hidrolizar y causar resistencia o sensibilidad disminuida a penicilinas, oximino-cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima y cefepima) y monobactámicos (aztreonam), pero no a cefamicinas (cefoxitina) ni carbapenémicos. Generalmente, son inhibidas *in vitro* por varios inhibidores de las β-lactamasas (por ejemplo, ácido clavulánico, tazobactam o avibactam), lo cual ayuda a diferenciarlas fenotípicamente de las β-lactamasas de tipo AmpC, que solamente se inhiben por avibactam. En algunos casos, es-

tas cepas coproducen otras β -lactamasas como OXA-1 o IRT, que producen resistencia a los inhibidores de las β -lactamasas tradicionales.

Actualmente, las más frecuentes en nuestro medio son las de tipo CTX-M. Las cepas productoras de BLEE habitualmente contienen otros genes que confieren resistencia a aminoglucósidos (principalmente, a gentamicina y, más infrecuente, a amikacina), cotrimoxazol o fluoroquinolonas, lo que limita aún más las posibilidades terapéuticas.

2.3.1. Tratamiento (Tabla 6)

La elección del tratamiento antibiótico está basada en el foco y la gravedad de la infección, así como en el estado inmunológico del paciente⁴. Tradicionalmente, los carbapenémicos han sido los antibióticos de elección en infecciones con este perfil de resistencia. Sin embargo, el incremento de la prevalencia de microorganismos resistentes a carbapenémicos ha remarcado la

necesidad de definir antibióticos “ahorradores” de carbapenémicos que aseguren una efectividad similar sin favorecer la selección de cepas resistentes.

Aunque frecuentemente las bacterias productoras de BLEE presentan sensibilidad *in vitro* a piperacilina-tazobactam, se han descrito fracasos terapéuticos, sobre todo en presencia de infecciones con un alto inóculo (por ejemplo, neumonía, abscesos no drenados, etc.). Estudios observacionales han demostrado la eficacia de piperacilina-tazobactam, principalmente en infecciones con bajo inóculo, infecciones no graves y mediante la administración en perfusión extendida⁴.

El ensayo clínico MERINO, que evaluó en adultos la mortalidad a los 30 días del inicio de tratamiento de bacteriemias por *E. coli* y *K. pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de tercera generación, no demostró la no inferioridad de piperacilina-tazobactam frente

Tabla 6. Tratamiento de las infecciones por *Enterobacteriales* productores de β -lactamasas de espectro extendido. Adaptada con permiso de Gutierrez-Gutiérrez B

Características de la infección	Antibióticos	
ITU no grave ^a	Nitrofurantoína, cotrimoxazol, aminoglucósidos, amoxicilina-clavulánico, fosfomicina, fluoroquinolonas o piperacilina-tazobactam	
Infecciones no graves	Foco de inóculo bajo-intermedio ^{b,c}	Piperacilina-tazobactam (dosis alta en perfusión extendida) ^c , ertapenem, fluoroquinolonas o cotrimoxazol
	Foco de inóculo alto o bacteriemia ^{b,d}	Meropenem, imipenem o ertapenem
Infecciones graves (sepsis grave o shock séptico) o inmunosupresión grave	Meropenem o imipenem ^b	

ITU: infecciones del tracto urinario. ^aITU no grave: no asocia sepsis ni otras complicaciones (por ejemplo, absceso renal).

^bConsiderar ajuste a un antibiótico de menor espectro y paso secuencial a vía oral, según el foco de la infección, tras objetivar mejoría clínica y analítica. ^cFoco de inóculo bajo-intermedio: infecciones cutáneas (drenadas en el caso de presentar absceso), infecciones profundas (por ejemplo, intraabdominal) correctamente drenadas o ITU sin obstrucción urinaria. ^dFoco de inóculo alto: neumonía, endocarditis, infecciones del sistema nervioso central e infecciones profundas inadecuadamente drenadas. ^eConsiderar su uso en el caso de CMI de piperacilina-tazobactam ≤ 8 mg/l.

a meropenem¹¹. Sin embargo, varias limitaciones del estudio (entre ellas, la mortalidad principalmente debida a causas no infecciosas, la administración de piperacilina-tazobactam mediante perfusión estándar, etc.) cuestionan la generalización de los resultados. Un subanálisis posterior demostró una mortalidad similar en el caso de bacteriemias de foco urinario e infecciones no graves, coincidiendo con lo demostrado en estudios observacionales previos⁴ y en un ensayo clínico realizado posteriormente que comparó piperacilina-tazobactam frente a ertapenem.

El uso de otros antibióticos (por ejemplo, aminoglucósidos, cotrimoxazol, amoxicilina-clavulánico, fosfomicina o fluoroquinolonas) puede ser una opción en el caso de ITU no grave y como paso secuencial de vía intravenosa a vía oral tras el control inicial del foco infeccioso. En *Enterobacteriales* productores de BLEE, ertapenem también es una buena alternativa a meropenem en algunos casos, que permite disminuir la presión antibiótica sobre *P. aeruginosa*, además de las ventajas que conlleva su administración más espaciada.

Fosfomicina oral es una alternativa recomendada en el tratamiento de la cistitis por *E. coli* BLEE, ya que *K. pneumoniae* y otros gramnegativos son portadores del gen *fosA*, capaz de hidrolizar la fosfomicina y producir fallo terapéutico¹².

2.4. *Enterobacteriales* productores de AmpC

Las β-lactamasas de tipo AmpC pueden ser cromosómicas (inducibles o no inducibles) o plasmídicas (no inducibles). Varios microorganismos con AmpC cromosómico inducible producen de forma basal AmpC en un nivel

bajo, hidrolizando a las penicilinas y las cefalosporinas de primera y segunda generación, incluidas las cefamicinas. Además, los inhibidores clásicos de las β-lactamasas (clavulánico y tazobactam) presentan escasa actividad frente a este grupo de β-lactamasas. El aumento de la producción de la enzima AmpC como resultado de la expresión inducible del gen se puede producir en presencia de ciertos antibióticos (sobre todo, cefalosporinas distintas a ceftazidima y penicilinas) y da como resultado la resistencia a cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos, aunque se mostraran inicialmente sensibles *in vitro*. *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* y la especie recientemente denominada *Klebsiella aerogenes* (antes *Enterobacter aerogenes*), presentan el gen inducible para la producción de AmpC y se considera que tienen riesgo moderado-alto de una hiperproducción inducida clínicamente significativa. Por lo tanto, cuando estas bacterias son aisladas en cultivos clínicos (excluyendo cistitis no complicada), se recomienda evitar el tratamiento con cefalosporinas de tercera generación, aunque se muestren inicialmente susceptibles¹². Otros *Enterobacteriales* que también presentan AmpC cromosómica inducible (*Serratia marcescens*, *Morganella morgannii* y *Providencia spp.*) presentan bajo riesgo de hiperproducción significativa de AmpC (< 5%) según análisis *in vitro* y estudios clínicos.

Las β-lactamasas de tipo AmpC plasmídicas pueden transferirse entre diferentes especies de *Enterobacteriales*, incluidas las que no presentan producción basal de AmpC cromosómica (por ejemplo, *E. coli*, *K. pneumoniae*, etc.), dando lugar a la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación de forma constitutiva.

2.4.1. Tratamiento (Tabla 7)

Cefepima es considerado inductor débil de AmpC y es relativamente estable en presencia de dicha enzima. Se considera el tratamiento de elección en infecciones con una CMI de cefepima ≤ 2 mg/l. En caso de CMI de cefepima > 2 mg/l, se recomienda el tratamiento con carbapenémicos debido al riesgo de co-producción de BLEE y a los peores resultados clínicos demostrados en varios estudios¹². En caso de utilizar carbapenémicos, el tratamiento dirigido con ertapenem podría ayudar a reducir la presión antibiótica frente a *P. aeruginosa*.

Como alternativas a cefepima, pueden plantearse otros antibióticos no β -lactámicos, como fluoroquinolonas, aminoglucósidos o cotrimoxazol, según el foco y la gravedad de la infección, tanto intravenoso como de forma secuencial a vía oral. Piperacilina-tazobactam

es una alternativa razonable en infecciones leves y con bajo inóculo, siempre que la CMI sea ≤ 8 mg/l¹³.

2.5. Bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos

La resistencia creciente entre las bacterias gramnegativas a las cefalosporinas de tercera generación a nivel global ha condicionado un incremento en el uso de carbapenémicos a lo largo de las últimas décadas. Esto ha contribuido de forma directa a la aparición de diferentes mecanismos de resistencia a los carbapenémicos.

El desarrollo de resistencias a los carbapenémicos constituye el escenario más preocupante dentro de las resistencias a antimicrobianos. En el año 2019, se estima que 243 000 muertes en el mundo fueron directamente atribuibles a cepas resistentes a carbapenémicos. Las entrobacterias *E. coli* y *K. pneumoniae*, así como *P.*

Tabla 7. Tratamiento de infecciones por microorganismos con producción inducible de alto riesgo (*Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* y *Klebsiella aerogenes*) o adquirida de AmpC

Características de la infección	Antibióticos
ITU no grave ^{a,b}	Cotrimoxazol, nitrofurantoína, aminoglucósidos, fosfomicina, fluoroquinolonas o piperacilina-tazobactam
Infecciones no graves ^{c,d}	Foco de inóculo intermedio-bajo
	Cefepima ^e , fluoroquinolonas, cotrimoxazol o piperacilina-tazobactam
	Foco de inóculo alto ^f
	Meropenem, imipenem, ertapenem, cefepima ^{e,g} , fluoroquinolonas o cotrimoxazol
Infecciones graves	Meropenem o imipenem ^f

ITU: infección del tracto urinario. ^aITU no grave: no asocia sepsis, shock séptico ni otras complicaciones (por ejemplo, absceso renal). ^bEn el caso de ITU no grave por *Serratia spp.*, *Providencia spp.* o *Morganella morganii*, podría tratarse con cefotaxima o ceftriaxona si se confirma la sensibilidad a estos. Ver clasificación de foco de la infección según el inóculo en el pie de la Tabla 6. ^cConsiderar paso secuencial a vía oral, según el foco de la infección, tras objetivar mejoría clínica y analítica, con cualquiera de las opciones incluidas en el tratamiento de ITU no grave. ^dUtilizar únicamente en aislamientos con CMI de cefepime ≤ 2 mg/l. En infecciones con foco de inóculo intermedio y alto priorizar administrar cada 8 h en perfusión extendida (en 4 h). ^eConsiderar desescalar a cualquiera de las opciones con menor espectro, teniendo en cuenta el foco de la infección, una vez controlada la infección. Consultar con experto previamente. ^fEvitar cefepima en abscesos o infecciones profundas inadecuadamente drenados, endocarditis e infecciones del sistema nervioso central.

aeruginosa y *Acinetobacter baumannii* son las bacterias que más frecuentemente presentan resistencia a los carbapenémicos en la Unión Europea². Actualmente, España es un país de baja prevalencia de *Enterobacteriales* RC, que supusieron el 4,7% del total de aislamientos invasivos de *K. pneumoniae* en el año 2020 (ECDC), pero presenta una tendencia ascendente en los últimos años. La gran mayoría suceden en población adulta, mientras que en niños ocurren, principalmente, en relación con brotes hospitalarios. La carbapenemasa más frecuente en España actualmente es la OXA-48, seguida de las metalo-β-lactamasas (MBL) y *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC). Debido a la baja circulación de estas cepas en niños, su epidemiología no se conoce con exactitud, aunque se ha documentado un predominio de MBL tipo VIM, con un incremento reciente de OXA-48 en algunos centros^{14,15}.

Las infecciones por *Enterobacteriales* RC en Pediatría asocian un alto índice de mortalidad (6-11 veces mayor que en infecciones por *Enterobacteriales* no RC), principalmente en bacteriemias^{3,16}.

Los factores de riesgo asociados a estas infecciones son similares a los descritos para el resto de infecciones por BMR, incluida la exposición previa a carbapenémicos. Cabe destacar que, en un estudio reciente realizado en España, el 13% (31/239) de los niños colonizados por enterobacterias RC desarrolló una infección posteriormente¹⁴, si bien este riesgo de infección podría alcanzar hasta el 45% en pacientes con mayor complejidad o en cuidados críticos.

El mecanismo más frecuente entre las enterobacterias y en *Acinetobacter* spp. es la producción de carbapenemasas, mientras que en el caso de *Pseudomonas* spp. suele producirse

mediante mecanismos no enzimáticos (hiperproducción de bombas de expulsión activa, deficiencias de porinas, etc.)¹⁷.

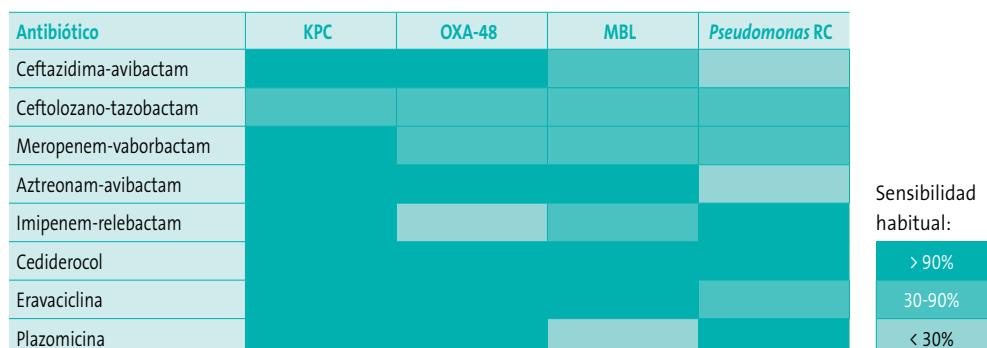
2.5.1. Tratamiento

El tratamiento debe ser individualizado en función de la gravedad del cuadro clínico, el foco de infección y el perfil de sensibilidad de la bacteria aislada. Además del tratamiento antibiótico, es necesario priorizar el control del foco de infección (retirada de dispositivos invasivos, cirugía, etc.). Se recomienda consultar siempre con un experto en enfermedades infecciosas.

2.5.1.1. Enterobacteriales RC

Las nuevas combinaciones de β-lactámicos con inhibidores de las β-lactamasas (ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam e imipenem-relebactam) (Figura 2) son actualmente los tratamientos de elección de las infecciones graves por *Enterobacteriales* RC en adultos. Tradicionalmente, en niños, el uso de pautas optimizadas de meropenem (a doble dosis en perfusión extendida) en combinación con un segundo antibiótico ha posibilitado alcanzar los objetivos farmacodinámicos en el caso de aislamientos con una CMI de meropenem ≤ 8 mg/l y ha demostrado una eficacia adecuada en estudios observacionales. Así, la recomendación en Pediatría en los últimos años era una terapia combinada con al menos dos fármacos activos *in vitro*, principalmente en infecciones graves^{3,16}. Sin embargo, datos recientes de ensayos clínicos y estudios observacionales en adultos han demostrado la no inferioridad o superioridad de la monoterapia con los nuevos agentes descritos, comparado con fármacos clásicos (meropenem, aminoglucósidos, fluo-

Figura 2. Nuevos antibióticos frente a bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos. Adaptado de PD Tamma *et al.*, 2019



MBL: metallo-β-lactamasas (VIM, NDM, IMP); **KPC:** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasasa.

roquinolonas, etc.)¹⁸. Por tanto, consideramos actualmente ceftazidima-avibactam (y, probablemente en un futuro próximo, otros nuevos β-lactámicos conforme adquieran la aprobación pediátrica) el antibiótico de elección en infecciones graves causadas por *Enterobacteriales* RC sensibles al mismo, reservando el uso de los esquemas tradicionales para infecciones no graves, microorganismos resistentes a los nuevos β-lactámicos, situaciones donde la identificación de carbapenemasas no sea posible o en niños menores de tres meses de edad (hasta mayor evidencia).

Ceftazidima-avibactam ha sido evaluada en ensayos de fase I y II en niños, demostrando perfiles de seguridad y eficacia similares a los observados en población adulta, y está aprobado en mayores de tres meses de edad para el tratamiento de infecciones graves. Ceftazidima-avibactam presenta actividad frente a cepas productoras de carbapenemasas tipo OXA-48 y KPC, pero no frente a MBL. Las enterobacterias productoras de MBL que no asocian otro mecanismo de resistencia suelen conser-

var sensibilidad a aztreonam. La combinación de aztreonam con avibactam (actualmente con ceftazidima-avibactam, al no estar comercializada la combinación) ha demostrado su eficacia en cepas productoras de MBL resistentes a aztreonam (por coproducción de otras β-lactamasas). Por ello, podría ser una alternativa frente a este tipo de carbapenemasas¹⁹, como también podría serlo el tratamiento con cefiderocol. Cefiderocol es una nueva cefalosporina siderófora activa frente a la mayoría de carbapenemasas y se encuentra actualmente en fase II de ensayo clínico en niños de > 3 meses; hay experiencia clínica en casos pediátricos aislados sin otras opciones terapéuticas.

Meropenem-vaborbactam presenta actividad frente a las carbapenemasas tipo KPC, pero no frente a OXA-48 o las MBL. Es de interés en las infecciones por enterobacterias productoras de KPC resistentes a ceftazidima-avibactam. Se encuentra aprobado para población adulta y en ensayo en fase I en niños. Por último, imipenem-relebactam, que presenta actividad principalmente frente a KPC y discreta frente a

OXA-48, se encuentra también en fase II/III en población pediátrica.

Debido a los buenos resultados demostrados en adultos, habría que valorar el uso *off-label* o de forma compasiva en población pediátrica de otros β -lactámicos (meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam, cefiderocol, etc.) en infecciones graves, especialmente en aquellas con CMI de meropenem ≥ 4 mg/l o con fracaso terapéutico previo a meropenem y que sean resistentes a ceftazidima-avibactam. Los fármacos no β -lactámicos (por ejemplo, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, colistina, etc.) pueden utilizarse como alternativa en el caso de infecciones no graves.

2.5.1.2. *Pseudomonas* spp. RC

La resistencia a carbapenémicos en *Pseudomonas* spp. muchas veces es debida a mutaciones en las porinas, lo cual confiere resistencia a los carbapenémicos, pero manteniendo sensibilidad a otros β -lactámicos (por ejemplo, ceftazidima, cefepima o aztreonam). En estos casos, el uso de estos antibióticos resulta una opción prioritaria al uso de carbapenémicos o de los nuevos β -lactámicos, con el objetivo de preservar los segundos.

Ceftolozano-tazobactam, aprobado desde el nacimiento para el tratamiento de ITU e infecciones abdominales complicadas, es inactivo frente a todos los tipos de carbapenemas, pero activo frente a *P. aeruginosa* con resistencia a carbapenémicos no mediada por carbapenemas. Ceftazidima-avibactam e imipenem-relebactam pueden resultar de utilidad también en *P. aeruginosa* multirresistente. Cefiderocol se considera una alternativa, si bien se tiende a reservar como fármaco de segunda

línea en el tratamiento de neumonía o bacteriemias por resultados algo más desfavorables en ensayos en adultos.

Al igual que en infecciones por *Enterobacteriales* RC, los regímenes tradicionales pueden ser una opción en los mismos supuestos explicados previamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cassini A, Höglberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis. 2019;19(1):56-66.
2. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;6736(21).
3. Aguilera-Alonso D, Escosa-García L, Saavedra-Lozano J, Cercenado E, Baquero-Artigao F. Carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections in children. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(3):02183-19.
4. Gutiérrez-Gutiérrez B, Rodríguez-Baño J. Current options for the treatment of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in different groups of patients. Clin Microbiol Infect. 2019;25(8):932-42.
5. Tamma PD, Hsu AJ. Defining the role of novel β -lactam agents that target carbapenem-resistant gram-negative organisms. J Pediatric Infect Dis Soc. 2019;8(3):251-60.
6. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, re-

- search, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318-27.
7. Del Rosal T, Echevarría AM, García-Vera C, Escosa-García L, Agud M, Chaves F, et al. *Staphylococcus aureus* nasal colonization in Spanish children. The COSACO nationwide surveillance study. *Infect Drug Resist.* 2020;13:4643-51.
8. Aguilera-Alonso D, Kirchschläger Nieto S, Ara Montojo MF, Sanz Santaefemia FJ, Saavedra-Lozano J, Soto B, et al. *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia in children after 13-valent pneumococcal vaccination (2008-2018): epidemiology, clinical characteristics and outcomes. *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41(5):e235-42.
9. Flokas ME, Karanika S, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in pediatric bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):1-13.
10. Seifert H, von Linstow ML, Janssen H, Dowzicky M. Antimicrobial susceptibility among gram-negative isolates in pediatric patients in Europe from 2013-2018 compared to 2004-2012: results from the ATLAS Surveillance Study. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;58(5):106441.
11. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E. coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance. *J Am Med Assoc.* 2018;320(10):984-94.
12. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of extended-spectrum β-lactamase producing Enterobacteriales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacteriales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P. aeruginosa). *Clin Infect Dis.* 2021;72(7):e169-83.
13. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European Society of Intensive Care Medicine). *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):521-47.
14. González-Rubio R, Parra-Blázquez D, San-Juan-Sanz I, Ruiz-Carrascoso G, Gallego S, Escosa-García L, et al. Evolution of the incidence of colonized and infected patients by VIM carbapenemase-producing bacteria in a pediatric hospital in Spain. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(1):60-7.
15. Ara-Montojo MF, Escosa-García L, Alguacil-Guillén M, Seara N, Zozaya C, Plaza D, et al. Predictors of mortality and clinical characteristics among carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections in Spanish children. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(1):220-5.
16. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, Karandikar MV, Nemati K, Bilker WB, et al. Increased 30-day mortality associated with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(10):1-4.
17. Kakoullis L, Papachristodoulou E, Chra P, Panos G. Mechanisms of antibiotic resistance in important gram-positive and gram-negative pathogens and novel antibiotic solutions. *Antibiotics.* 2021;10(4).
18. Onorato L, Di Caprio G, Signoriello S, Coppola N. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54(6):735-40.

19. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, Bassoulis D, Giordano C, Galfo V, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase-producing Enterobacteriales. *Clin Infect Dis.* 2021;72(11):1871-8.
20. Ferrer-Bergua LG, Borrull Senra AM, Torre D. Tasa de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina. *An Pediatr* 2003.
21. Cobos-Carrascosa E, Soler-Palacín P, Larrosa MN, Bartolomé R, Martín-Nalda A, Antoinette Frick M, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: changes during eighteen years. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(12):1329-34.
22. Daskalaki M, Rojo P, Marin-Ferrer M, Barrios M, Otero JR, Chaves F. Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections among children in an emergency department in Madrid, Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(1):74-7.

Enfermedades exantemáticas víricas

Antonio José Conejo Fernández⁽¹⁾, Marta Cruz Cañete⁽²⁾

⁽¹⁾Servicio de Pediatría. Hospital Vithas Xanit Internacional. Benalmádena, Málaga.

⁽²⁾Servicio de Pediatría. Hospital de Montilla, Córdoba.

Conejo Fernández AJ, Cruz Cañete M. Enfermedades exantemáticas víricas. Protoc diagn ter pediatr. 2023;2:33-49.



RESUMEN

Las enfermedades exantemáticas son un motivo de consulta frecuente en Pediatría y la etiología viral, la más frecuente. Es importante conocer las manifestaciones cutáneas y el resto de características de estas infecciones para poder hacer un adecuado diagnóstico (clínico en la mayoría de los casos) y poder diferenciarlas de otros procesos en los que la instauración de tratamiento médico precoz es vital. En este capítulo revisamos las principales enfermedades exantemáticas víricas de la infancia, dedicando especial atención a las vesiculosas, por su frecuencia y tratamiento específico en determinadas situaciones.

Palabras clave: exantemas víricos; exantema maculopapular; exantema vesicular; exantema purpúrico; varicela; herpes zóster; herpes simple.

VIRAL EXANTHEMATIC DISEASES

ABSTRACT

Viral exanthematic diseases are a common reason for consultation in Pediatric clinic and viruses are their major cause. Knowing their cutaneous manifestations and the rest of their clinical characteristics is important to get an accurate diagnosis and to differentiate them from other severe entities in which early treatment is vital. In this document, we review the main viral exanthematic diseases on childhood, with special attention to vesicular diseases due to their high frequency and specific treatment in certain situations.

Key words: viral exanthems; maculo-papular exanthema; vesicular exanthema; purpuric exanthema; varicella; chickenpox; herpes; zoster; shingles.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades exantemáticas suponen un motivo de consulta frecuente en Pediatría. Su etiología es amplia y abarca procesos infecciosos, reacciones medicamentosas y otras enfermedades como la enfermedad de Kawasaki. Aunque la etiología viral es la más prevalente y generalmente el tratamiento va a ser sintomático, es importante distinguirla de otros procesos en los que la instauración de tratamiento médico precoz es vital, como la enfermedad meningocócica o el síndrome de Stevens-Johnson. En general, los exantemas que deben alertarnos y pueden requerir una actuación más urgente son los petequiales o purpúricos febriles, los exantemas ampollosos y los que comprometen las mucosas, especialmente si lo hacen con lesiones ampollosas^{1,2}.

El diagnóstico de las enfermedades exantemáticas víricas se basa principalmente en la realización de una historia clínica completa y la exploración física del paciente. En la mayoría de las ocasiones no será necesario realizar pruebas complementarias³.

Cualquier exantema petequial o purpúrico requiere valoración y analítica urgente para descartar enfermedad meningocócica. Se puede prescindir de analítica únicamente si se trata de petequias puntiformes y supramamilares en un niño afebril¹.

2. ANAMNESIS^{1,3}

- **Edad:** la mayoría de los exantemas en niños menores de cuatro años son secundarios a **enterovirus (EV)**, **adenovirus**, **parechovirus** y **virus herpes 6 y 7**, mientras que las infec-

ciones por **parvovirus** son más frecuentes en escolares.

- **Antecedentes:** enfermedades exantemáticas pasadas, estado vacunal (gracias a la alta tasa de vacunación infantil en España ha disminuido la incidencia de varicela, sarampión y rubéola, si bien en los últimos años se han registrado distintos brotes en relación con población inmigrante no vacunada y los movimientos antivacunas), ambiente epidémico, viajes, ingesta de fármacos las dos semanas previas y duración del exantema.
- **Clínica acompañante:** la existencia de un periodo prodrómico, la presencia de fiebre (pocos exantemas sin fiebre se deben a una enfermedad grave) y su relación en cuanto a la aparición del exantema y otros síntomas pueden ayudar en el diagnóstico diferencial:
 - Afectación de mucosas: adenovirus, sarampión, varicela.
 - Síntomas respiratorios: adenovirus, sarampión, varicela.
 - Síntomas digestivos: adenovirus, EV.
 - Prurito: parvovirus B19, arbovirus (zika), varicela, herpes zóster.
 - Artralgia-artritis: parvovirus B19, rubéola, arbovirus (chikunguña).
 - Síntomas neurológicos: EV, arbovirus (virus del Nilo occidental).

3. EXPLORACIÓN FÍSICA

Debe realizarse de forma rigurosa y completa, comenzando por el triángulo de evaluación pediátrica. Dentro de la valoración de la piel y las

mucosas, el tipo de lesión o lesiones elementales, su agrupación y distribución y la evolución crono-lógica pueden dar la clave diagnóstica (**Tablas 1**

y 2). Los exantemas vesiculosos (varicela, zóster y herpes simple) se desarrollarán en el texto por su elevada frecuencia y tratamiento específico.

Tabla 1. Lesiones elementales primitivas (aparecen sobre piel sana)⁴

De consistencia sólida
• Mácula o mancha: cambio de coloración, sin infiltración, sin relieve y sin cambio de textura. Se trata, por lo tanto, de lesiones no sobreelevadas e imperceptibles al tacto
• Púrpura: producida por extravasación de hematíes, por lo que no desaparece con la diascopia. Según el tamaño y la profundidad, puede ser: petequia (≤ 2 mm); púrpura propiamente dicha (2-10 mm). Puede estar sobreelevada: "púrpura palpable", como en la vasculitis leucocitoclástica
• Pápula: lesión sólida, elevada (palpable), bien definida, menor de 1 cm. Cura sin dejar cicatriz
• Placa: lesión circunscrita de la piel mayor de 1 cm y palpable, a menudo con modificaciones en la superficie. Casi siempre se forma por confluencia de pápulas
• Habón o roncha: edema tenso en la dermis superficial que produce una elevación de superficie plana, elástica y pruriginosa, de color rojo claro, evanesciente
• Nódulo: lesión sólida, palpable, redondeada o elíptica. Puede estar elevada respecto a la piel normal o solo palparse como una zona de consistencia elástica e indurada
De consistencia líquida
• Vesícula: lesión sobreelevada, superficial y circunscrita, de contenido líquido (desde sangre hasta suero) y menor de 0,5 cm. Si es mayor, se denomina ampolla
• Pústula: lesión sobreelevada con exudado purulento en su interior
• Quiste: cavidad redondeada con una cápsula

Tabla 2. Principales enfermedades exantemáticas víricas^{2,3,5,6}

Enfermedad	Etiología	Exantema y clínica acompañante	Otros
Exantemas maculopapulosos (M-P)			
Sarampión o "1. ^a enfermedad" ^a	<i>Paramyxoviridae</i> Género <i>Morbillivirus</i>	Exantema generalizado M-P morbiliforme rojizo confluyente. Progresión craneo-caudal. Descamación fina (Figura 1) Pródromos: fiebre alta, tos y conjuntivitis. Enantema en cara interna de mejillas patognomónico (manchas de Koplik) (Figura 2) Complicaciones: encefalitis (1/1 000), panencefalitis esclerosante subaguda (1/100 000)	EDO urgente (confirmar diagnóstico ^b) Muy contagiosa (> 90% de los contactos susceptibles). Brotes en no vacunados Exclusión escolar hasta 4-5 días después de la aparición del exantema
Rubeola o "3. ^a enfermedad" ^a	Virus de la rubeola, familia <i>Togaviridae</i>	Exantema generalizado M-P confluyente. Progresión craneo-caudal, 3 días de duración ("sarampión de los 3 días") Infección inespecífica en general banal en la infancia, fiebre de bajo grado, linfadenopatía. Rubeola congénita en 1. ^{er} trimestre del embarazo	EDO urgente (confirmar diagnóstico) Exclusión escolar hasta 7 días después de la aparición del exantema

Enfermedad	Etiología	Exantema y clínica acompañante	Otros
Exantemas maculopapulosos (M-P)			
Eritema infeccioso o “5. ^a enfermedad” ^a	Parvovirus B19	1. ^a fase: rubefacción facial en ambas mejillas (doble bofetada) (Figura 3) 2. ^a fase: exantema reticular generalizado con mayor extensión en brazos, muslos y nalgas (Figura 4) ± fase de recidivas: el exantema reaparece con actividad física, calor y otros desencadenantes No siempre pródromos, inespecíficos	Edad típica: 4-10 años No es causa de exclusión escolar (cuando aparece el exantema y es posible el diagnóstico, no es contagioso)
Exantema súbito, roséola infantil o “6. ^a enfermedad” ^a	Herpes virus 6 Herpes virus 7	Exantema generalizado macular o M-P morbiliforme rosado tenue con afectación principal en tronco (Figura 5) Fiebre alta sin afectación del estado general durante 3-5 días, con aparición de exantema al ceder la fiebre	Edad típica: 6 y 24 meses No es causa de exclusión escolar
Infección por enterovirus	Coxsackie Virus ECHO	Exantema macular o M-P rosado y descendente (más frecuente), petequial o purpúrico, generalmente con afectación palmo-plantar Otros síntomas: fiebre (coincide temporalmente con el exantema), síntomas respiratorios, herpangina, síntomas digestivos y neurológicos (meningitis aséptica y encefalitis)	Cualquier edad, sobre todo lactantes y < 4 años. A < edad, > probabilidad de exantema Verano-otoño Transmisión por vía fecal-oral, pudiéndose excretar durante semanas, y a través de las secreciones respiratorias Diagnóstico si complicaciones por PCR
Infección por VEB	VEB, familia <i>Herpes virus</i>	Cualquier tipo de exantema; el más frecuente es el M-P Afecta más a cara y tronco Típica su aparición tras la ingesta de betalactámicos (Figura 6) Mononucleosis infecciosa	No es causa de exclusión escolar Diagnóstico clínico y serológico
Exantemas purpúricos			
Síndrome papular purpúrico en “guante y calcetín”	Parvovirus B19, otros virus	Exantema simétrico localizado en manos y pies. Afectación palmo-plantar Se acompaña de edema y suele ser doloroso Puede asociar manifestaciones orales, fiebre, artralgias y mialgias (Figura 7)	Pico en adolescentes y adultos jóvenes Autolimitado en 2-3 semanas
Exantema purpúrico secundario a enterovirus	Enterovirus	Exantema petequial puntiforme generalizado Afectación palmo-plantar Fiebre, diarrea	
Exantemas paravirales (bien definidos clínicamente, de causas diversas aunque casi siempre víricas, con pocas manifestaciones acompañantes y de semanas de duración)			
Exantema periflexural asimétrico o exantema laterotorácico unilateral	Etiología incierta; entre los virus postulados: parainfluenza 2 y 3, adenovirus, virus herpes 6 y 7, VEB, parvovirus B19 e influenza	Exantema inicialmente M-P eritematoso, de diseminación centrífuga desde axila o ingle a tronco y cara interna de extremidad Un 70% se extiende, más tenue, a lado contralateral Pico máximo de lesiones a las 2-3 semanas; desaparece a las 4-6 semanas A veces pródromos inespecíficos	Niños de 1 a 5 años, fototipos claros Primavera Tratamiento sintomático (antihistamínicos si prurito, emolientes si descamación residual)

Enfermedad	Etiología	Exantema y clínica acompañante	Otros
Exantemas paravirales (bien definidos clínicamente, de causas diversas aunque casi siempre víricas, con pocas manifestaciones acompañantes y de semanas de duración)			
Acrodermatitis papulosa infantil o síndrome de Gianotti-Crosti	Múltiples virus; antígenos vacunales y otros	Pápulas o papulovesículas de distribución acral y simétrica, en superficie extensora de extremidades, glúteos y cara; no respeta palmas y plantas Al menos 10 días de duración (en general, varias semanas) (Figura 8) Clínica según agente etiológico. Fiebre, linfadenitis y síntomas respiratorios o digestivos previos al exantema	Pico entre 1 y 6 años Primavera y verano No es causa de exclusión escolar

M-P: maculopapuloso; **EDO:** enfermedad de declaración obligatoria; **ECHO:** huérfano citopático entérico humano; **VEB:** virus Epstein-Barr. ^aLos exantemas se fueron designando por orden numérico según se fueron descubriendo: 1.^a enfermedad, sarampión; 2.^a, escarlatina, 3.^a, rubeola o sarampión alemán; 5.^a, megaeritema o eritema infeccioso; y 6.^a, exantema súbito. Pero, ¿y la 4.^a? La 4.^a enfermedad o enfermedad de Dukes-Filatow se vio que no era una entidad nosológica independiente, sino casos de rubeola o escarlatina, por lo que se retiró de la clasificación. ^bIdealmente, con PCR (sangre, exudado nasofaríngeo, exudado faringoamigdalino u orina).

Figura 1. Exantema morbiliforme.



Imagen obtenida en Clinical Key. Fuente: *Measles: a global resurgence*. Lancet Infect Dis 2019;19(4):362-3. ©2019.

Figura 2. Manchas de Koplik en paciente con sarampión.



Imagen obtenida en Clinical Key. Fuente: Rockwell PG. *The Family Physician's Role in the Prevention of Measles*. Am Fam Physician 2019;100(6):329-30. ©2019.

4. PREVENCIÓN

Como la mayoría de los virus, se transmiten a través de las secreciones respiratorias y/o la vía fecal oral, medidas higiénicas básicas empleadas de forma rutinaria, como el lavado frecuente de manos, pueden ayudar a reducir la transmisión.

5. VIRUS VARICELA-ZÓSTER (VVZ)⁸⁻¹⁰

5.1. Etiología

El VVZ es un virus ADN de la familia *Herpesviridae*. Como otros herpesvirus, persiste en forma latente tras la primoinfección en los ganglios

Figura 3. Megaloeritema.



Figura 4. Exantema reticulado por parvovirus B19.



Imagen cortesía de la Dra. Carazo Gallego.

Figura 5. Exantema súbito.



Imagen cortesía de la Dra. Carazo Gallego.

Figura 6. Exantema por virus Epstein-Barr tras la toma de betalactámicos.



Imagen cortesía de la Dra. Carazo Gallego.

Figura 7. Exantema petequial en dorso de manos y pies en paciente pediátrico.



Imagen obtenida en Clinical Key. Fuente: Knöpfel N, Noguera-Morel L, Latour I, Torrelo A. *Viral exanthems in children: a great imitator*. Clin Dermatol 2019;37(3):213-26. Copyright ©2019 Elsevier Inc.

Figura 8. Gianotti-Crosti.



Imagen cortesía de la Dra. Hernández Rupérez.

sensitivos y puede reactivarse en situaciones de inmunosupresión. La primoinfección por el VVZ da lugar al cuadro clínico de la varicela, mientras que la reactivación da lugar al herpes zóster.

5.2. Epidemiología

La varicela es una infección altamente contagiosa de distribución universal. En el periodo prevacunal, la infección se producía en prácticamente todos los niños antes de la adolescencia.

El reservorio es exclusivamente humano. El contagio se produce por contacto directo con el líquido vesicular o las secreciones respiratorias de una persona infectada. El periodo de contagiosidad oscila entre 1-2 días antes del inicio de los síntomas hasta que todas las lesiones están en fase de costra. El periodo de incubación oscila entre 10 y 21 días.

5.3. Patogénesis

Tras la primoinfección por el VVZ a través de la vía respiratoria y la conjuntiva, se replica en el sitio de entrada a nivel nasofaríngeo y en los ganglios linfáticos regionales. La viremia primaria se produce a los 4-6 días de la infección y se disemina a otros órganos (hígado, bazo, etc.), entre ellos, los ganglios sensitivos, donde queda en fase latente de por vida. El VVZ se replica en dichos órganos dando lugar a la viremia secundaria, momento en que afecta a la piel y origina el cuadro clínico característico de la varicela.

Posteriormente, la inmunosupresión del huésped por múltiples causas, entre las que destaca por su frecuencia la inmunosenescencia, permite la formación de viriones que viajan por los nervios sensitivos hacia el dermatoma inervado por el ganglio sensitivo afectado, lo que produce los cuadros de herpes zóster.

5.4. Clínica

5.4.1. Varicela

La afectación cutánea es la primera manifestación clínica en los niños, aunque puede haber un periodo prodrómico de 1-2 días, con malestar general y fiebre, más característico de la infección en adultos. El exantema suele iniciarse en cuero cabelludo, cara o tronco y sigue una extensión centrípeta. Las lesiones evolucionan de pápulas a vesículas y, posteriormente, a costras. Las lesiones vesiculosas típicas tienen un diámetro de entre 1 y 4 mm y presentan un contenido claro, aunque pueden romperse o volverse purulentas. La mayoría de los niños inmunocompetentes afectados presentan en-

tre 250 y 500 lesiones durante la enfermedad. Generalmente, se producen entre dos y cuatro brotes sucesivos, coexistiendo lesiones en distintas fases y adquiriendo la típica imagen “en cielo estrellado”. Se acompaña de prurito y puede afectar a la mucosa respiratoria, genital o conjuntival (**Figuras 9 y 10**).

En adultos, la clínica sistémica es más pronunciada y existe mayor riesgo de complicaciones. Los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar formas graves de varicela, con fiebre alta, gran extensión de las lesiones y alta tasa de complicaciones.

En pacientes vacunados con una o dos dosis puede haber casos leves de varicela conocidos como “varicela de brecha” (o *breakthrough* en inglés), mucho más leve que en el paciente no vacunado: lesiones papulares muy escasas (< 50) que raramente progresan a la fase de vesícula. En vacunados con una sola dosis, estos casos pueden ser más similares a los de la población *naïve*.

5.4.2. Herpes zóster

La afectación suele ser unilateral y no cruza la línea media. Puede ocurrir en cualquier área, aunque las más frecuentemente afectadas son el tronco y la cara. Antes del exantema pueden describirse dolor o parestesias en el área afectada. El exantema, tras una fase maculopapulosa, presenta de forma característica microvesículas de contenido claro y distribución arracimada que progresan a costras (**Figura 11**). Se resuelve en 1-3 semanas. En pacientes con inmunodepresión grave, la afectación puede ser diseminada, con posibles complicaciones neurológicas o respiratorias, entre otras¹¹.

Figura 9. Varicela.



Figura 10. Varicela impetiginizada.



Figura 11. Herpes zóster en niño inmunocompetente.



5.4.3. Varicela neonatal

El desarrollo de varicela en una mujer gestante desde los cinco días antes del parto hasta los dos días posteriores al mismo puede conllevar el contagio del neonato, pero sin la protección que confieren los anticuerpos maternos, que no han dado tiempo a producirse y transmitirse al feto. La infección entonces cursa con afectación diseminada y sistémica, con una mortalidad de en torno al 30%. El intervalo entre el inicio del exantema en la madre y el inicio de la clínica en el neonato oscila generalmente entre nueve y 15 días¹².

5.4.4. Varicela congénita

Se trata de un cuadro infrecuente y grave que puede suceder cuando la infección se produce en una mujer embarazada durante las primeras 20 semanas de gestación. Se acompaña de malformaciones como hipoplasia de miembros, cicatrices extensas, atrofia muscular localizada, encefalitis, atrofia cortical, coriorretinitis, microcefalia y bajo peso. Los pacientes afectados pueden presentar herpes zóster en la primera infancia sin haber presentado los síntomas clásicos de varicela¹².

5.5. Complicaciones

Aunque la varicela es generalmente una enfermedad leve, puede dar lugar a complicaciones en el 2-6% de los casos, a veces graves.

En pacientes inmunocompetentes fuera de los períodos de embarazo y época neonatal, el riesgo de complicaciones es en general bajo durante los primeros tres meses de vida, probablemente debido a la presencia de anticuerpos maternos. El riesgo de varicela grave es mayor en lactantes mayores y adultos que en niños. Las complicaciones más frecuentes se recogen en la **Tabla 3**.

5.6. Diagnóstico

Es clínico en la mayoría de los casos. En casos atípicos, graves o en pacientes inmunodeprimidos, se recomienda el diagnóstico de confirmación. La técnica de elección es la PCR, preferentemente sobre una muestra obtenida de las lesiones cutáneas en fase de vesícula o de costra. La serología es menos específica, aunque puede ayudar en determinados casos.

Tabla 3. Complicaciones de la varicela¹²

Infecciosas	Sobreinfección cutánea Neumonía bacteriana Osteomielitis
Neurológicas	Ataxia cerebelosa aguda Encefalitis, meningitis Vasculitis del SNC
Respiratorias	Neumonitis varicelosa
Hematológicas	Púrpura trombocitopénica idiopática Púrpura fulminante
Otras	Síndrome de Reye Hepatitis

SNC: sistema nervioso central.

En fase aguda, se puede observar un marcado aumento de los títulos de IgG, útil sobre todo para el diagnóstico retrospectivo en fase de convalecencia. La determinación de IgM no se recomienda, en general, ya que los test disponibles presentan una especificidad y sensibilidad subóptimas⁸.

5.7. Tratamiento

El tratamiento de la varicela no complicada en pacientes sin factores de riesgo es exclusivamente sintomático. En cuanto a los antipiréticos, se prefiere el uso de paracetamol, puesto que el uso de ibuprofeno se ha relacionado en algunos estudios con un mayor riesgo de infección invasora por estreptococo β -hemolítico del grupo A (**EBHGA**), aunque el grado de evidencia causa-efecto no está establecido. Se ha de evitar el uso de ácido acetilsalicílico por la asociación con el síndrome de Reye.

También se recomienda el empleo de antihistamínicos de perfil sedativo, como la hidroxicina o la dexclorfeniramina, para la disminución del prurito.

La higiene adecuada es importante para disminuir el riesgo de sobreinfección bacteriana de las lesiones cutáneas.

Es esencial evitar el contacto con personas susceptibles durante el periodo de contagio, especialmente recién nacidos, mujeres embarazadas e inmunodeprimidos.

El tratamiento con aciclovir o valaciclovir no está indicado en pacientes afectos de varicela o herpes zóster inmunocompetentes sin factores de riesgo de varicela grave o complicada. La indicación de iniciar tratamiento se restrin-

ge a aquellos grupos de pacientes que tiene alto riesgo de padecer una varicela moderada o grave.

En los casos leves, el beneficio del tratamiento solo se ha demostrado si este se inicia durante las primeras 24 horas tras la aparición de las primeras lesiones cutáneas. En los pacientes inmunodeprimidos o con complicaciones graves, este beneficio sí parece observarse incluso cuando el tratamiento se inicia hasta 3-5 días después del inicio de los síntomas, siempre que no se hayan producido daños irreversibles. El resto de los supuestos de desarrollan en la **Tabla 4**.

5.8. Profilaxis postexposición¹³

- **Vacuna de la varicela:** de elección en los casos en que no exista contraindicación para la misma, con cualquiera de las vacunas disponibles si se administra en individuos susceptibles con 12 meses de edad o más, en los 3-5 días posteriores al contacto. Se recomiendan dos dosis separadas por un intervalo mínimo de un mes.
- **Inmunoglobulina (IG):** en los casos en que la vacunación esté contraindicada se podrá realizar inmunización pasiva con IG polivalente o, si está disponible, con IG hiperinmune antivaricela tan pronto como sea posible, preferiblemente antes de las 96 horas postexposición. Está indicada en: recién nacido (RN) hijo de madre con varicela entre los cinco días antes y los dos días después del parto; neonato y lactante ingresado hijo de madre susceptible; recién nacido prematuro (RNPT) de < 28 semanas o < 1 000 gramos, aunque la madre tenga antecedentes de varicela o vacunación; inmunodeprimidos; trasplante de médula ósea; embarazadas;

Tabla 4. Recomendaciones de tratamiento de la infección por virus varicela-zóster^{8,10-12}

Varicela o herpes zóster en paciente inmunocompetente	<ul style="list-style-type: none"> Sin factores de riesgo: no indicado Con factores de riesgo^a: aciclovir oral 80 mg/kg/día cada 6 horas durante 5 días. Dosis máxima: 800 mg/dosis
Varicela en paciente inmunocomprometido	Aciclovir IV durante 7-10 días o hasta que no aparezcan lesiones nuevas en 48 horas: <ul style="list-style-type: none"> < 1 año: 30 mg/kg/día cada 8 horas 1-12 años: 1 500 mg/m²/día o 30-45 mg/kg/día cada 8 horas > 12 años: 30-45 mg/kg/día cada 8 horas
Zóster en paciente inmunocomprometido	<ul style="list-style-type: none"> 30 mg/kg/día cada 8 horas vía IV durante 7-10 días
Varicela en embarazada	<ul style="list-style-type: none"> No complicada: aciclovir VO 800 mg 5 dosis al día o valaciclovir VO 1 g/8 horas durante 7 días Grave o complicada: aciclovir IV 10 mg/kg/8 horas durante 7-10 días
Varicela neonatal	<ul style="list-style-type: none"> RNPT (< 28 SEG): aciclovir IV 10-20 mg/kg/8 horas durante 7 días o hasta que no aparezcan lesiones durante 48 horas RNAT: aciclovir IV a la misma dosis solo si enfermedad grave, independientemente de la administración de IGVVZ o IG polivalente. Valorar VO en casos leves
Varicela congénita	<ul style="list-style-type: none"> Aciclovir IV 15 mg/8 horas hasta que se demuestre cese de replicación viral. Eficacia no demostrada

IV: vía intravenosa; **VO:** vía oral; **RNPT:** recién nacido prematuro; **SEG:** semanas de edad gestacional; **RNAT:** recién nacido a término. ^aFactores de riesgo de varicela complicada en pacientes inmunocompetentes: enfermedad cutánea crónica (incluida dermatitis atópica), enfermedad pulmonar crónica, tratamiento prolongado con salicilatos, corticooides de corta duración, de forma intermitente o en aerosol. Considerar en personas > 12 años inmunocompetentes y en casos secundarios en ámbito familiar.

lactantes y niños con enfermedad cutánea extensa y grave.

- Aciclovir:** valorar cuando esté indicada profilaxis y no se pueda usar la vacuna ni la IG. Eficacia controvertida. Iniciar entre el séptimo y el décimo día postexposición a una dosis de 80 mg/kg/día en tres tomas durante siete días.

la localización anatómica en la que se inicie la infección, el estado de inmunidad del huésped y el hecho de que se trate de una primoinfección o una recidiva.

6.2. Epidemiología

El VHS es de distribución universal. Tras la primoinfección, el virus queda de forma latente en los ganglios sensitivos de por vida y aparecen recidivas periódicas ante períodos de inmunosupresión de distinto grado.

6. VIRUS HERPES SIMPLE (VHS)^{14,15}

6.1. Etiología

El VHS es un virus ADN perteneciente a la familia de los **herpesvirus**. Existen dos tipos de VHS, el tipo 1 (VHS-1) y el tipo 2 (VHS-2), que ocasionan diferentes enfermedades en función de

Se transmite por contacto directo con superficies mucocutáneas infectadas y es contagioso hasta que todas las lesiones estén en fase de costra. El único huésped natural es el ser humano. No se han documentado transmisiones a través de superficies.

6.3. Clínica

6.3.1. Gingivoestomatitis herpética

Primoinfección cuando la puerta de entrada es el tejido mucocutáneo de la boca y orofaringe. Generalmente, está causada por el VHS-1, aunque también puede ser ocasionada por el VHS-2. Suele afectar a niños de entre seis meses y cinco años. Se presenta como un cuadro agudo de fiebre elevada, adenopatías dolorosas y aparición de vesículas muy dolorosas en las encías, los labios, la lengua, el paladar, las amígdalas, la faringe y la piel perioral (**Figuras 12 y 13**). El cuadro se resuelve en 1-2 semanas.

6.3.2. Herpes labial recurrente

Es la manifestación más habitual de las recidivas del VHS-1, formando las clásicas ampollas febres o “calenturas”. La localización más habitual de las lesiones es en el borde bermellón del labio, aunque también pueden aparecer en la nariz, la barbillita, la mejilla o la mucosa oral. Algunos niños pueden referir sensación de quemazón, hormigueo, prurito o dolor entre tres y seis horas antes de que aparezcan las vesículas. Las recidivas suelen curar espontáneamente en 6-10 días, aunque se puede valorar iniciar tratamiento con aciclovir tópico durante las primeras horas de síntomas o, en casos graves y frecuentes, terapia de mantenimiento con aciclovir oral. Cuando la mucosa contaminada tiene contacto con otras zonas de la piel, se pueden producir infecciones cutáneas por VHS como el herpes del gladiador o el panadizo herpético.

Figura 12. Gingivoestomatitis herpética en un niño.



Imagen obtenida en Clinical Key. Fuente: Bologna JL, Schaffer JV, Duncan KO, Ko CJ. *Dermatology Essentials*. Elsevier; 2022. pp. 680-97.e7. ©2022.

Figura 13. Gingivoestomatitis herpética en un adolescente.



Imagen obtenida en Clinical Key. Fuente: Bologna JL, Schaffer JV, Duncan KO, Ko CJ. *Dermatology Essentials*. Elsevier; 2022. pp. 680-97.e7. ©2022.

6.3.3. Herpes genital

Generalmente está causado por el VHS-2, aunque también puede ser ocasionado por el VHS-1. Las vesículas evolucionan hacia úlceras superficiales y dolorosas, cubiertas por un exudado amarillo-grisáceo y rodeadas de un borde

eritematoso. Puede asociar fiebre, linfadenopatía regional dolorosa, disuria y excreción de un exudado acuoso y transparente, tanto por vía uretral como vaginal, con resolución tras 2-3 semanas. Las recidivas suelen ser menos dolorosas, con frecuencia asintomáticas, pero igualmente contagiosas. La presencia de herpes genital en niños debe generar sospecha sobre un posible abuso sexual, aunque la causa más frecuente es la autoinoculación.

6.3.4. Herpes neonatal

Se define como la aparición de síntomas en los primeros 42 días de vida, generalmente en las cuatro primeras semanas. En la mayoría de los casos se adquiere a través del canal del parto durante una infección genital materna activa, aunque también hay casos de adquisición intrauterina (muy rara) o postparto (10% de los casos). Presenta tres formas clínicas: enfermedad cutánea-ocular-oral (45%), enfermedad localizada en sistema nervioso central (SNC) (30-35%) y enfermedad diseminada (25%).

La enfermedad cutánea-ocular-oral suele iniciarse entre los 10 y 12 días de vida. Se observan lesiones vesiculosa o ulceradas en boca, ojos (conjuntivitis, blefaroconjuntivitis, queratitis, etc.), etc. Las otras dos formas de presentación, al igual que la infección en inmunodeprimidos o la encefalitis herpética, son cuadros graves que precisan manejo especializado y exceden el objetivo de este documento.

6.4. Diagnóstico

Es fundamentalmente clínico en los casos leves y se recomienda confirmación por PCR en los casos graves o en pacientes inmunodeprimidos.

En el herpes neonatal, el diagnóstico de elección es la PCR en las lesiones cutáneas, en sangre y en líquido cefalorraquídeo (LCR). Se recomienda realización de punción lumbar y estudio ampliado (hemograma, bioquímica, valoración oftalmológica, neuroimagen) en todos los casos para delimitar de forma precisa el grado de afectación¹⁴.

6.5. Tratamiento (Tabla 5)

En casos leves y localizados puede valorarse el uso de aciclovir tópico durante las primeras 24 horas de síntomas, aunque la eficacia es controvertida.

7. BOCA-MANO-PIE¹⁶

Los EV, de la familia *Picornaviridae*, son los responsables de > 90% de los casos de enfermedad boca-mano-pie. El resto de los casos se producen por coxackievirus. La transmisión de los EV se produce por vía fecal-oral, contacto directo con secreciones respiratorias o saliva y por contacto con objetos contaminados. El periodo de incubación oscila entre tres y cinco días, aunque puede llegar a ser de hasta dos semanas, por lo que no se recomienda exclusión escolar. La mayoría de las infecciones se producen en menores de 4-5 años, aunque pueden suceder a cualquier edad.

Los síntomas clásicos son fiebre de bajo grado, malestar general y un exantema maculopapular a veces acompañado de vesículas en las manos, los pies y la región glútea, con afectación palmo-plantar y lesiones ulcerativas de la orofaringe, la boca, la lengua y la región perioral (**Figura 14**). La fiebre, generalmente, desaparece en unas 48-72 horas, mientras que el exantema puede tardar hasta 7-10 días en resolverse. Las complicaciones

Tabla 5. Recomendaciones de tratamiento con aciclovir en la infección por virus herpes simple^{12,14,15}

Gingivoestomatitis herpética	VO: 60 mg/kg/día (máximo 200 mg/dosis) cada 6 horas durante 7 días
Herpes labial recurrente ^a	<ul style="list-style-type: none"> • < 12 años: 30 mg/kg/día cada 8 horas durante 12 meses • ≥ 12 años: 400 mg/12 horas durante 12 meses
Herpes genital	<p>Primeroinfección:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 años: 40-80 mg/kg/día cada 6-8 horas durante 5-14 días VO. Dosis máxima 1 g/día • ≥ 12 años: 1 000-1 200 mg/día divididos en 3-5 dosis/día durante 7-14 días VO. Casos graves: 15 mg/kg/día cada 8 horas durante 5-7 días VI <p>Recurrencias (≥ 12 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg/dosis 5 veces al día durante 5 días • 400-800 mg/12 horas durante 5 días • 400 mg/8 horas durante 5 días • 800 mg/8 horas durante 2 días • Tópico: 6 aplicaciones/día durante 7 días <p>Tratamiento supresor crónico en pacientes con recidivas frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 años: 40-80 mg/kg/día cada 8 horas durante 12 meses • ≥ 12 años: 400 mg/12 horas durante 12 meses
Herpes neonatal (enfermedad cutánea-ocular-oral)	IV: 80 mg/kg/día cada 8 horas durante 14 días
Inmunodeprimidos	<p>VO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 años: 1 000 mg/día en 3-5 dosis durante 7-14 días. Máximo 80 mg/kg/día o 1 g/día <p>IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 años: 30 mg/kg/día cada 8 horas durante 7-14 días^b • ≥ 12 años: 15 mg/kg/día cada 8 horas durante 7-14 días^b

IV: vía intravenosa; **VO:** vía oral. ^aValorar si > 4-5 episodios graves al año. ^bDuración de 21 días en paciente VIH con infección diseminada.

más frecuentes de la infección por EV son las neurológicas (meningitis aseptica, parálisis fláccida aguda, meningoencefalitis y romboencefalitis), sobre todo por EV-A71, EV-A6 y EV-D68. No existe ningún tratamiento específico para la infección por EV en ninguna de sus formas clínicas.

8. MOLLUSCUM CONTAGIOSUM¹⁷

El virus del *Molluscum contagiosum* (MC) es un virus ADN de la familia *Poxviridae*. Se transmite por contacto directo con piel infectada o con

fómites contaminados. Se han descrito casos de transmisión vertical a través del canal del parto. El periodo de incubación es de entre dos y seis semanas, aunque puede llegar hasta los seis meses. No se recomienda exclusión escolar. Las lesiones típicas en pacientes inmunocompetentes son pápulas umbilicadas de entre 2 y 5 mm, rosadas, a veces pediculadas, que pueden ser únicas o múltiples y agrupadas y que ocasionalmente presentan un halo eritematoso. Pueden acompañarse de prurito. Las lesiones son, en ausencia de inmunosupresión, autolimitadas tras un periodo medio variable

Figura 14. Boca-mano-pie.



Imagen obtenida en Clinical Key. Fuente: Howard RM, Frieden J. *Vesicles, pustules, bullae, erosions, and ulcerations*. En: Eichenfield L, Frieden I, Mathes E, Zaenglein A. *Neonatal and Infant Dermatology*. Saunders; 2014. pp. 111-139.e7. ©2015.

de entre seis y nueve meses, aunque pueden persistir hasta 3-4 años. En ocasiones se pueden desarrollar placas eccematosas (dermatitis por molusco o “*eczema molluscorum*”), más frecuente en pacientes con dermatitis atópica (**Figura 15**). Cuando las lesiones están cercanas a su regresión, se ha descrito el llamado fenómeno de BOTE (*beginning of the end*), que hace alusión a un aumento de los signos inflamatorios locales (eritema y tumefacción) que a veces se confunde con una sobreinfección bacteriana. En pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) u otras inmunodeficiencias celulares o combinadas pueden producirse cuadros graves de evolución tórpida o persistente. El diagnóstico suele ser clínico.

Existen multitud de tratamientos posibles, sin que haya evidencia de superioridad de unos frente a otros. La naturaleza autolimitada de las lesiones hace que la decisión de tratar o no tratar las lesiones dependa de muchos factores individuales y no haya recomendaciones universalmente aceptadas para la mayoría de las

Figura 15. *Molluscum contagiosum* y *eczema molluscorum* en niño con dermatitis atópica.



situaciones. Si se trata, algunas de las opciones más usadas son el curetaje, el hidróxido de potasio (KOH) o la cantaridina, entre otras.

9. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DEL SARS-COV-2¹⁸

El porcentaje de casos de COVID-19 con afectación cutánea referido en la literatura oscila entre el 5 y el 20%, aunque su incidencia real es desconocida, sobre todo en la edad pediátrica. Las lesiones perniosiformes son las más frecuentes y características en la población pediátrica, a diferencia de lo que sucede en la

población adulta. Aparecen generalmente en niños mayores de diez años por lo demás sanos. Consisten en máculas, pápulas o placas de distribución acral, casi siempre en los pies, generalmente múltiples, redondeadas, con una delimitación clara a nivel metatarsofalángico y con un tamaño de entre pocos milímetros y algunos centímetros. Es frecuente que se vean afectados varios dedos, así como las palmas, las plantas y los bordes laterales del pie (**Figura 16**). Pueden evolucionar a lesiones ampollosas, costras o purpúricas. Generalmente, son asintomáticas, aunque se describen como dolorosas o pruriginosas en hasta un tercio de los casos. Suelen aparecer de forma tardía tras la infección por SARS-CoV-2, con una media de en torno a 13 días tras la infección. La evolución es siempre benigna, sin necesidad de tratamiento más allá del sintomático (prurito), con resolución completa sin tratamiento entre ocho días y hasta ocho semanas tras la aparición de las lesiones.

Figura 16. Perniosis por COVID.



Imagen cortesía de la Dra. Carazo Gallego.

Otros exantemas típicamente asociados a la COVID-19 son los urticariales, los vesiculosos, los maculopapulosos o las manifestaciones cutáneas asociadas al síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz Contreras J, González Granado I. Exantemas en la infancia. Form Act Pediatr Aten Prim. 2009;2(4):183-90.
2. Silva Rico JC, Torres Hinojal MC. Diagnóstico diferencial de los exantemas. Pediatr Integral. 2014;28(1):22-36.
3. Camacho Arias M, Román Villaizán ML, Ruiz Contreras J. Fiebre y exantema (v.2/2020). En: Guía ABE. Tratamiento de las infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico; 2022 [en línea] [consultado el 31/10/2022]. Disponible en: <https://www.guia-abe.es>
4. Ribera Pibernat M. Bases del diagnóstico dermatológico. En: Ferrández Foraster C. Dermatología clínica. 5.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2019.
5. Fernández García A, Villaverde González S, Echevarría Mayo JE, Cilleruelo Ortega MJ & Ory Manchón FD (2017). Enfermedades exantemáticas virales: aspectos clícoepidemiológicos y de laboratorio. Enferm. infecç. microbiol. clín. (Ed. impr.) 51-57.
6. Knöpfel N, Noguera-Morel L, Latour I, Torrelo A. Viral exanthems in children: a great imitator. Clin Dermatol. 2019;37:213-26.
7. Casanova-Bellido M, Cruz-Hernández M. Diagnóstico diferencial de las enfermedades exantemáticas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 9.^a ed. Madrid: Ed. Ergón; 2006.

8. López A, Harrington T, Marín M. Varicella. En: Hall E, Wodt AP, Hamborsky J, et al. (eds.). Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 14th ed. Washington, D.C.: Public Health Foundation; 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/varicella.html>
9. Freer G, Pistello M. Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies. *New Microbiol.* 2018;41(2):95-105.
10. Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical features of varicella-zoster virus infection. *Viruses.* 2018;10:609-20.
11. Patil A, Goldust M, Wollina O. Herpes zoster: a review of clinical manifestation and management. *Viruses.* 2022;14:192-215.
12. Pediamécum. En: Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría; 2015 [en línea] [consultado el 15/3/2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/aciclovir>
13. Varicela. Manual de vacunas en línea de la AEP. En: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP); 2022 [en línea] [consultado el 17/03/2022]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-41>
14. Leung J, Harrington T, Dooling K. Zoster. En: Hall E, Wodt AP, Hamborsky J, et al. (eds.). Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 14th ed. Washington, D.C.: Public Health Foundation; 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/herpes-zoster.html>
15. Grupo de Trabajo de Infección Neonatal por Virus Herpes de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección neonatal por virus herpes simplex. *An Pediatr (Barc).* 2018;89(1):64. e1-e10.
16. Esposito S, Principi N. Hand, foot and mouth disease: current knowledge on clinical manifestations, epidemiology, aetiology and prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(3):391-8.
17. Meza-Romero R, Navarrete-Decent C, Downey C. Molluscum contagiosum: an update and review of new perspectives in etiology, diagnosis, and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:373-81.
18. Lavery MJ, Bouvier CA, Thompson B. Cutaneous manifestations of COVID-19 in children (and adults): a virus that does not discriminate. *Clin Dermatol.* 2021;39:323-8.

Faringoamigdalitis aguda y sus complicaciones

Laura Otero Pérez⁽¹⁾, Josefa Ares Álvarez⁽²⁾, Roi Piñeiro Pérez⁽³⁾

⁽¹⁾Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra.

⁽²⁾Servicio de Pediatra. Centro de Salud Virxe Peregrina. Pontevedra.

⁽³⁾Servicio de Pediatría. Hospital Universitario General de Villalba. Madrid.

Otero Pérez L, Ares Álvarez J, Piñeiro Pérez R. Faringoamigdalitis aguda y sus complicaciones.

Protoc diagn ter pediatr. 2023;2:51-79.



RESUMEN

La faringoamigdalitis aguda es un proceso agudo febril, de origen generalmente infeccioso, que cursa con inflamación de la mucosa del área faringoamigdalar, con presencia de eritema, edema, exudados, úlceras o vesículas. Es una de las enfermedades más frecuentes en la infancia y adolescencia y la tercera causa de consulta en la práctica pediátrica. La etiología más frecuente es vírica. Entre las causas bacterianas, *Streptococcus pyogenes* es el más frecuente, siendo responsable de un 5-40% de todos los casos en función de la edad. El interés principal del diagnóstico es identificar aquellas faringoamigdalitis causadas por el estreptococo β-hemolítico del grupo A, por el riesgo de complicaciones supurativas y no supurativas, y para optimizar el uso de antibióticos. Las escalas clínicas de predicción son insuficientes para realizar un diagnóstico diferencial entre causas víricas y bacterianas. El diagnóstico se debe sustentar en el test de detección rápida de antígeno estreptocócico, que se realizará en pacientes con sospecha clínica de infección estreptocócica y en ausencia de signos y síntomas de infección vírica. La fenoximetilpenicilina oral dos veces al día es el tratamiento de elección. La principal alternativa terapéutica es amoxicilina, una o dos veces al día. En pacientes sin factores de riesgo, en países con bajo riesgo de fiebre reumática aguda y cuando la erradicación bacteriológica no sea prioritaria, se aceptan pautas cortas de siete días. Las cefalosporinas de primera generación son el tratamiento de elección en niños con reacción retardada no grave a penicilina o amoxicilina. En reacciones alérgicas inmediatas, deben usarse antibióticos no betalactámicos, entre los cuales josamicina y diacetilmidecamicina son las mejores opciones.

Palabras clave: faringoamigdalitis; niños; estreptococo; *Streptococcus pyogenes*; tratamiento; antibióticos.

ACUTE TONSILLOPHARYNGITIS AND ITS COMPLICATIONS

ABSTRACT

Acute tonsillopharyngitis is an acute febrile process, generally of infectious origin, which causes inflammation of the pharyngo-tonsillar area, with the presence of erythema, edema, exudates, ulcers or vesicles. It is one of the most frequent diseases in childhood and adolescence and the third cause of consultation in pediatric practice. Viruses are the most frequent origin. Among bacterial causes, *Streptococcus pyogenes* is the most frequent, being responsible for 5-40% of all cases depending on age. The main interest of the diagnosis is to identify those pharyngotonsillitis caused by Group A Streptococcus (*Streptococcus pyogenes*), due to the risk of suppurative and non-suppurative complications, and to avoid unnecessary antibiotic prescription. Clinical scores are insufficient to make a differential diagnosis between viral and bacterial causes. The diagnosis must be based on microbiological tests, recommended in proposed cases. Oral penicillin prescribed twice a day is the treatment of choice. Amoxicillin, prescribed once or twice a day, is the first alternative. Short courses of seven days are accepted in some cases: patients without risk factors, countries with low risk of acute rheumatic fever and when bacteriological eradication is not a priority. First-generation cephalosporins are the treatment of choice in children with non-immediate reaction to penicillin or amoxicillin. Josamycin and midecamycin are the best options for children with immediate penicillin allergic reactions, when non-beta-lactam antibiotics should be used.

Key words: tonsillopharyngitis; children; *Streptococcus*; *Streptococcus pyogenes*; treatment; antibiotics.

1. INTRODUCCIÓN

La faringoamigdalitis aguda (FAA) es un proceso agudo febril, de origen generalmente infeccioso, que cursa con inflamación de las mucosas del área faringoamigdalar, con presencia de eritema, edema, exudado, úlceras o vesículas^{1,2}.

Es una de las enfermedades más frecuentes en la infancia y en adultos jóvenes. Constituye la tercera causa de consulta en la práctica pediátrica³⁻⁵.

La etiología más frecuente es vírica, aunque es variable según edad, estación del año y área

geográfica. El diagnóstico etiológico tiene interés en las FAA causadas por *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) o estreptococo β-hemolítico del grupo A (EbhGA), por su asociación con posibles complicaciones supurativas y no supurativas¹⁻³.

2. ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La FAA en niños y adolescentes está causada por una gran variedad de agentes patógenos (**Tabla 1**), con una frecuencia que varía según edad, estación del año y área geográfica. En un 12-30% de los casos, según los estudios, no se

Tabla 1. Causas infecciosas de faringoamigdalitis aguda en la infancia

Microorganismos	Síndrome o enfermedad Hallazgos clínicos y epidemiológicos
Virus	
Rhinovirus	Resfriado común Predomina en otoño y primavera
Coronavirus (no SARS-CoV-2)	Resfriado común Predomina en invierno
SARS-CoV-2	Fiebre, rinitis, tos, odinofagia, cefalea, mialgias Pandémico
Enterovirus	Herpangina (Coxsackie A) Síndrome boca-mano-pie (Coxsackie A, enterovirus A71)
Adenovirus	Fiebre faringoconjuntival Predomina en invierno y primavera
VEB	Mononucleosis infecciosa: fiebre, fatiga, faringitis y adenopatías, hepatosplenomegalia y erupción asociada a amoxicilina/ampicilina Predomina en invierno El edema periorbitario o palpebral, como síntoma de infección primaria por VEB, parece ser exclusivo de los niños
Herpes simple tipos 1 y 2	Gingivoestomatitis (primoinfección) Vesículas y úlceras superficiales en el paladar Puede cursar con exudado faríngeo Adolescentes sexualmente activos; en el 10-40%, lesión ulcerativa en labios
Influenza A y B	Gripe: fiebre, mialgias, cefalea y tos
Parainfluenza	Resfriado común, crup
Citomegalovirus	Síndrome mononucleósico Faringitis menos evidente que VEB y mayor elevación de transaminasas
VRS	Bronquitis, resfriado común. Síntomas nasales predominantes Epidemias en invierno
Metapneumovirus	Resfriado común, bronquiolitis, neumonía
VIH	Infección aguda primaria: fiebre, mialgias, artralgias, exantema maculopapular no pruriginoso, que se sigue de linfadenopatía y ulceraciones mucosas sin exudado
Bacterias	
Streptococcus betahemolítico grupo A	Faringitis, escarlatina
Streptococcus betahemolítico grupos C y G	Faringitis No relación con fiebre reumática
Fusobacterium necrophorum	Fiebre, odinofagia, disfagia, tumefacción y rigidez de cuello unilateral que puede progresar a un síndrome de Lemierre (tromboflebitis séptica de la vena yugular interna) Absceso periamigdalino Afecta principalmente adolescentes y adultos jóvenes

Microorganismos	Síndrome o enfermedad Hallazgos clínicos y epidemiológicos
Bacterias	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Faringitis Contacto oral-genital en adolescentes sexualmente activos
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteria Membranas faringoamigdalares En áreas donde los programas de vacunación no están bien establecidos o han fallado
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Faringitis, que pueden cursar con exudados Hasta el 50% de los infectados tendrá exantema escarlatiniforme (superficie de extensión de brazos y piernas) no afecta palmas y plantas y extensión centrípeta Más frecuente en adolescentes
<i>Yersinia enterocolítica</i>	Faringitis, enterocolitis Puede cursar con exudados faríngeos
<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia faríngea Consumo de carne poco cocinada de animales silvestres o agua contaminada
Anaerobios mixtos	Angina de Vicent: gingivitis ulcerosa necrosante aguda
Bacterias atípicas	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Traqueobronquitis, neumonía, faringitis
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Bronquitis, neumonía, faringitis
<i>Chlamydia psittaci</i>	Psitacosis Enfermedad respiratoria aguda, neumonía

VEB: virus de Epstein-Barr; **VRS:** virus respiratorio sincitial; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

identifica un agente causal, a pesar de utilizar técnicas moleculares^{1-3,6,7}.

La mayoría de las FAA son víricas en todos los grupos de edad, pero cobran especial relevancia en los menores de tres años. Entre los coronavirus, adquiere especial relevancia el SARS-CoV-2 por la situación de pandemia iniciada en 2020. Por lo general, todos ellos presentan una evolución benigna y autolimitada^{2,6,8,9}.

Entre las causas bacterianas, el EbhGA es el responsable del 20-40% de las FAA que se observan en niños de entre tres y 13 años, del 5-10% en niños de entre dos y tres años y solo del 3-7% en menores de dos años^{1,10}. Considerando el

grupo entre tres y 19 años, la prevalencia total de FAA por EbhGA en estudios recientes fue del 10,3-10,8%¹¹. Aunque la FAA por EbhGA es rara en menores de dos años e insólita en menores de 18 meses, hay que valorar dicha posibilidad en niños pequeños que asisten a escuelas infantiles o tienen hermanos mayores. Se debe considerar la posibilidad de que muchas de estas FAA puedan corresponder, en realidad, a portadores de EbhGA que, al mismo tiempo, padecen una infección vírica del tracto respiratorio superior^{1,8,10,12-14}. En climas templados, la mayor incidencia tiene lugar en invierno y al comienzo de la primavera^{1,2,8,14,15}. Se transmite principalmente a través del contacto directo de persona a persona, por las gotitas respiratorias

exhaladas o secreciones nasales de personas infectadas^{1,16}.

Las infecciones asociadas con otros estreptococos, como los grupos C o G, son más leves que las producidas por el EbhGA y las complicaciones son todavía más infrecuentes. Son bacterias que se pueden encontrar en la microbiota faríngea normal; sin embargo, en determinadas condiciones se pueden convertir en patógenas. El grupo C suele tener una presentación endémica, con picos de incidencia en mayo y octubre^{17,18}. El grupo G puede ocasionar brotes epidémicos por ingestión de alimentos contaminados, entre ellos, ensaladas, especialmente elaboradas con huevos, y productos lácteos¹⁸. Aunque comparten la mayoría de los factores de virulencia del EbhGA, no presentan riesgo de fiebre reumática aguda (FRA), por lo que la mayoría de las sociedades científicas recomiendan no prescribir antibióticos salvo persistencia de la clínica^{19,20}.

Entre otras causas bacterianas de FAA, destaca la producida por *Fusobacterium necrophorum*, una bacteria anaerobia obligada, Gram negativo, que habitualmente forma parte de la microbiota de la faringe y el tracto digestivo. Tiene una mayor prevalencia en adolescentes (13,5% en pacientes de 14 a 20 años), con manifestaciones clínicas similares a las producidas por EbhGA. Es el principal agente causal del síndrome de Lemierre²¹.

Otros organismos menos frecuentes que pueden producir cuadros de FAA son el *Arcanobacterium hemolyticum*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae* y las bacterias atípicas, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*, que se relacionan sobre todo con faringitis en adolescentes.

3. CLÍNICA

Los síntomas de la FAA no permiten diferenciar de forma clara entre origen vírico y bacteriano, debido a la amplia superposición de la semiología entre ambas^{1,22}. La presencia de ciertas manifestaciones puede sugerir un diagnóstico presuntivo de EbhGA, permitiendo un tratamiento antibiótico más certero y razonado (**Tabla 2**). Sin embargo, ningún signo ni síntoma es patognomónico de la FAA por EbhGA^{2,23,24}.

En niños mayores de tres años, la FAA por EbhGA tiene generalmente un inicio brusco. La odinofagia puede acompañarse de fiebre, cefalea, malestar general, dolor abdominal, náuseas y vómitos, lo que puede conducir a una ingesta oral deficiente. En la exploración, las amígdalas pueden aparecer eritematosas e hipertróficas, con exudado pultáceo o confluyente blanquecino-amarillento. Además, son habituales adenopatías cervicales anteriores dolorosas, petequias en paladar, úvula inflamada y erupción escarlatiniforme^{1,2,14}.

La existencia de petequias en el paladar blando no es exclusiva de la FAA por EbhGA, pues también puede aparecer en la rubeola, en las infecciones por herpes simple y virus de Epstein-Barr, por fragilidad capilar o por vómitos. La presencia de pequeñas pápulas eritematosas, con centro pálido (lesiones “dónut”), tanto en paladar blando como en paladar duro son muy características de las FAA por EbhGA^{1,2,24}.

Los síntomas de la FAA por EbhGA se resuelven generalmente de forma espontánea, incluso sin tratamiento antibiótico, en un periodo de tres a cinco días, pero persiste el riesgo potencial de que se presenten complicaciones a medio

Tabla 2. Hallazgos clínicos y epidemiológicos orientativos de faringitis viral vs. estreptocócica y cocientes de probabilidad para FAA por EbhGA de algunos hallazgos

Sugestivos de infección por EbhGA	Sugestivos de infección vírica
Dolor de garganta de comienzo brusco	Conjuntivitis
Odinofagia	Rinorrea
Fiebre	Afonía
Exantema escarlatiniforme	Tos
Cefalea	Diarrea
Náuseas, vómitos, dolor abdominal	Exantemas o enantemas característicos de síndromes víricos
Eritema	Hepatoesplenomegalia
Exudados faringoamigdalares	Adenopatías generalizadas
Petequias en el paladar blando	Sugestivos de complicaciones de faringitis
Pequeñas pápulas eritematosas y anulares, con centro pálido (lesiones "dónut"), en paladar blando y/o duro	Disfagia
Úvula roja y edematosas	Estridor
Adenopatías cervicales anteriores, aumentadas de tamaño ($> 1 \text{ cm}$) y dolorosas	Babeo
Edad: 5-15 años	Disfonía progresiva
Presentación en invierno o principios de la primavera (en climas templados)	Tumefacción marcada del cuello
Historia de exposición a enfermos con FAA en las 2 semanas previas	Dificultad respiratoria
En < 3 años, eritema e inflamación faringoamigdalar, rinitis seromucosa, fiebre moderada, adenopatía submaxilar dolorosa al tacto y en ocasiones lesiones impetiginizadas en narinas y OMA	Pseudomembranas faríngeas
	Inestabilidad hemodinámica
	Viaje o exposición a individuos de regiones con difteria endémica
	Falta de inmunización frente a difteria

EbhGA: estreptococo β -hemolítico del grupo A; **FAA:** faringoamigdalitis aguda; LR: likelihood ratio o cociente de probabilidad; **OMA:** otitis media aguda.

y largo plazo (**Tabla 3**) si no se ha administrado antibioterapia^{1,14}.

En menores de tres años, la FAA por EbhGA es menos frecuente y se manifiesta de un modo distinto. El inicio suele ser insidioso, con inflamación faringoamigdalar, congestión nasal y rinorrea persistente, fiebre moderada, adenopatía cervical anterior dolorosa, inapetencia y, en ocasiones, lesiones impetiginizadas en narinas y otitis media aguda^{1,2,11,16}. A este

complejo de síntomas se le conoce con el nombre de fiebre estreptocócica, nasofaringitis estreptocócica o estreptococosis, clínicamente difícil de distinguir de las infecciones virales, tan frecuentes en este grupo de edad^{1,2,10}. En lactantes, menores de un año, la irritabilidad, la disminución del apetito y la febrícula pueden ser síntomas de una infección por *S. pyogenes* en un contexto epidemiológico adecuado (hermanos mayores o contactos de guardería con infección por EbhGA)¹⁴.

Tabla 3. Complicaciones de la FAA por EbhGA

Complicaciones no supurativas
Fiebre reumática aguda
Glomerulonefritis postestreptocócica
Eritema nodoso
Púrpura anafilactoide
Psoriasis en gotas
Artritis reactiva
Shock tóxico estreptocócico
Síndrome PANDAS
Complicaciones supurativas
OMA, sinusitis aguda
Absceso periamigdalino, retrofaríngeo
Mastoiditis aguda
Adenitis cervical supurada
Neumonía estreptocócica
Fascitis necrosante
Bacteriemia metastásica: absceso cerebral, trombosis de senos venosos intracraeales, meningitis, endocarditis, osteomielitis, artritis o absceso hepático
Síndrome de Lemierre (asociado fundamentalmente a <i>Fusobacterium necrophorum</i>)

EbhGA: estreptococo β -hemolítico del grupo A; **FAA:** faringoamigdalitis aguda; **OMA:** otitis media aguda; **PANDAS:** *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus* (síndrome neuropsiquiátrico autoinmune asociado a infección por EbhGA en la edad pediátrica).

Otra forma de presentación de la infección por EbhGA es la escarlatina, debida a cepas productoras de toxinas eritrogénicas (generalmente, tipos A, B o C). Cursa con un exantema micropapuloso que blanquea a la presión, más llamativo en los pliegues (signo de Pastia), lengua aframbuesada y descamación durante el periodo de convalecencia. Las palmas y plantas generalmente están preservadas, así como el triángulo nasogeniano (facies de Filatov)^{1,25}.

La FAA ocasionada por estreptococos del grupo C y G es indistinguible clínicamente de la producida por EbhGA, pero en general es de curso más leve¹⁸. Es frecuente que los pacientes se encuentren asintomáticos en el momento en que se obtienen los resultados de los cultivos y no será preciso instaurar tratamiento antibiótico^{19,20}.

La presentación clásica de la FAA por *Fusobacterium necrophorum* incluye odinofagia, seguida de fiebre alta, escalofríos y linfadenopatía cervical unilateral. Es más frecuente en varones adolescentes sanos. Estudios recientes informan de tasas de prevalencia relativamente elevada en niños mayores de 14 años y adolescentes jóvenes y está especialmente involucrado en la amigdalitis recurrente^{21,26}. Se debe tener un alto índice de sospecha, ya que puede complicarse con la aparición del síndrome de Lemierre y bacteriemia²⁷.

La clínica de la FAA producida por *Arcanobacterium haemolyticum* incluye eritema faríngeo, exudado, fiebre y linfadenopatía, muy similar a la FAA por EbhGA. El exantema aparece en el 50% de los casos y es de tipo escarlatiniforme, macular o maculopapular, más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes²⁸. Comienza en región distal de extremidades inferiores, de forma típica en superficies extensoras, respetando palmas y plantas y progresando de forma centrípeta. Es raro que presente complicaciones¹⁸.

Las bacterias atípicas, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*, se han identificado como causa de FAA en todos los grupos de edad, especialmente *Mycoplasma*²⁹. En niños, se han descrito series de casos que incluyen disfagia (25-36%), hipertrrofia amigdalar (76-83%),

adenopatía cervical (50%) y exudado (25-39%). Es frecuente que los pacientes presenten una historia de faringitis recurrentes¹⁸.

A cualquier edad, la presencia de rinorrea, conjuntivitis, tos, afonía, aftas, lesiones ulcerosas, vesículas o diarrea es sugestiva de etiología vírica, sobre todo por rhinovirus/enterovirus y coronavirus^{1,14,22}. La sintomatología catarral es rara en pacientes con FAA por EbhGA y tiene un valor predictivo negativo del 86%, lo que hace que estos síntomas sean útiles para no considerar un origen estreptocócico de la FAA¹⁵.

Entre las FAA víricas en niños menores de tres años destaca la ocasionada por adenovirus, que se identifica en un 5-25% de los casos^{6,18}. La transmisión es por vía respiratoria y fecal-oral. Los casos ocurren durante todo el año, pero las tasas más altas ocurren en primavera e invierno. El cuadro típico característico se denomina fiebre faringoconjuntival o faringitis adenoviral. Ambas se caracterizan por fiebre muy elevada (de hasta seis días de duración), inflamación y exudado faringoamigdalar (50%), odinofagia marcada, adenitis cervical bilateral (32%), conjuntivitis folicular benigna (17%), rinorrea y tos. Se puede encontrar una leucocitosis importante y una proteína C reactiva elevada^{30,31}. Es altamente contagiosa y se han descrito brotes en campamentos de verano en asociación con piscinas o lagos. Los serotipos 3 y 7 de la especie B de adenovirus son los aislamientos más frecuentes, pero se han implicado múltiples serotipos de las especies B, C, D y E³⁰⁻³².

Cabe destacar también la FAA por SARS-CoV-2, nuevo coronavirus aparecido en 2019, causante de la pandemia de COVID-19. El dolor de garganta y el eritema faríngeo ocurren en casi la

mitad de los niños sintomáticos con infección por SARS-CoV-2³². Puede acompañarse a menudo de fiebre, tos, congestión nasal, cefalea y, con menos frecuencia, diarrea, vómitos y disnea³³.

La mononucleosis infecciosa causada por el virus de Epstein-Barr, enfermedad clásica de la adolescencia, se caracteriza por fiebre, faringoamigdalitis, adenopatías laterocervicales (75%) y hepatoesplenomegalia (35%). En ocasiones, también se asocia a astenia y edema periorbitario, que se presenta casi exclusivamente en niños^{18,34}. Otros síntomas asociados son tos, mialgias, artralgias y náuseas. En la analítica de sangre, la presencia de linfocitosis con linfocitos activados (50% de linfocitos y > 10% de linfocitos atípicos: especificidad 0,99; LR + 54 [IC del 95%: 8,4-189]), con o sin hipertransaminasemia, sugieren el diagnóstico³⁵. En pacientes tratados con ampicilina, amoxicilina u otros antibióticos puede desarrollarse un exantema maculopapuloso característico. Se debe confirmar mediante la detección de anticuerpos heterófilos o test de Paul-Bunnell (monotest), más fiable en mayores de cuatro años, mediante detección de anticuerpos IgM en pruebas serológicas o mediante técnicas de biología molecular^{1,14,35}.

3.1. Complicaciones de la FAA por EbhGA

Las complicaciones no supurativas son raras en países desarrollados, pero representan un problema de salud relevante en países en vías de desarrollo^{5,8,16,36,37}.

La **FRA** es muy poco frecuente en los países del primer mundo, aunque persiste en comunidades indígenas en algunos países desarrollados como Nueva Zelanda y Australia³⁸. Tiene una

incidencia anual inferior a un caso por cada 100 000 habitantes¹ y es excepcional en menores de tres años, antes de la madurez completa del sistema inmunitario^{1,2,8}. Las tasas de incidencia disminuyeron de forma drástica durante el siglo XX, coincidiendo con las mejoras en las condiciones higiénicas-sanitarias y, más tarde, con el uso generalizado de antibióticos para tratar las infecciones estreptocócicas³⁸. Se manifiesta entre dos y cuatro semanas después de una FAA por EbhGA y puede presentarse con artritis, carditis, corea, nódulos subcutáneos y eritema marginado (**Tabla 4**). La afectación cardiaca en forma de valvulopatía crónica se mantiene, junto con la enfermedad de Kawasaki, como la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en niños de cualquier edad en países en vías de desarrollo^{1,37}. Entre las situaciones que aumentan el riesgo de desarrollar

una FRA, destacan: antecedentes personales de FRA, edad entre 5 y 25 años asociada a algunas condiciones ambientales desfavorables (sociales, higiénicas, económicas, promiscuidad), epidemias bacterianas por cepas reumatógenicas, antecedentes de faringitis recurrente por EbhGA o residencia en regiones endémicas de estreptococos, como África, islas del Pacífico o grupos en países como Nueva Zelanda o Australia, además de cierta susceptibilidad genética³⁹. Se considera que existe bajo riesgo de FRA cuando la incidencia en la población es menor de 2/100 000 niños-año (edad, 5-14 años) o menor o igual a 1/1 000 personas-año (cualquier edad)².

La **glomerulonefritis postestreptocócica (GNPE)** se asocia a la infección por cepas nefritogénicas específicas del EbhGA como, por

Tabla 4. Criterios de Jones revisados para el diagnóstico de fiebre reumática en población con evidencia previa de infección por *Streptococcus pyogenes*

	Población de bajo riesgo	Población de riesgo moderado-alto
Criterios mayores	Carditis clínica o subclínica ^a Artritis: poliartritis Corea Eritema marginado Nódulos subcutáneos	Carditis clínica o subclínica ^a Artritis: monoartritis o poliartritis o poliartralgia ^b Corea Eritema marginado Nódulos subcutáneos
Criterios menores	Polartralgia Fiebre ≥ 38,5 °C VSG > 60 mm 1. ^a hora y/o PCR ≥ 3 mg/dl Intervalo PR alargado	Monoartralgia Fiebre > 38 °C VSG > 30 mm 1. ^a hora y/o PCR ≥ 3 mg/dl Intervalo PR alargado
Valoración:	2 manifestaciones mayores o bien 1 mayor + 2 menores: FR primer episodio 2 manifestaciones mayores o 1 mayor + dos menores o 3 menores: FR recurrente	

PCR: proteína C reactiva; **FR:** fiebre reumática; **VSG:** velocidad de sedimentación globular. ^aSubclínica: valvulitis mitral o aorta por ECO/Doppler. ^bEs criterio mayor después de la exclusión de otras causas. Las manifestaciones articulares pueden considerarse criterio mayor o menor pero no ambas en el mismo paciente.

ejemplo, los tipos 12 y 49. La presentación clínica puede variar desde hematuria microscópica asintomática hasta síndrome nefrítico agudo, caracterizado por hematuria, proteinuria (que puede alcanzar el rango nefrótico), edema, hipertensión arterial e insuficiencia renal aguda. Rara vez es consecuencia directa de la faringitis por EbhGA y no hay evidencia de que los antibióticos puedan prevenir su aparición. El pronóstico es generalmente favorable³⁷.

El **síndrome PANDAS** (del inglés *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus*) y los trastornos obsesivos-compulsivos o tics desencadenados tras una infección estreptocócica presentan una asociación controvertida con el EbhGA². La literatura más actual⁴⁰ propone este cuadro como un subtipo de un síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo pediátrico (PANS) que tiene múltiples etiologías, incluidas las genéticas e inmunológicas, y que se puede presentar con o sin infecciones previas. De esta forma, no todos los casos de PANS tendrán una infección estreptocócica subyacente, pero sí todos los episodios de PANDAS se asocian a una infección previa por EbhGA.

La **psoriasis guttata** es una reacción inmunitaria anormal caracterizada por la aparición brusca de pequeñas lesiones cutáneas redondeadas, provocadas por una infiltración de células inflamatorias y la proliferación de queratinocitos. En el 56-97% de los casos, la FAA por EbhGA precede a la formación de la lesión¹⁶.

Las complicaciones supurativas locales también son raras en los países del primer mundo tras un tratamiento antibiótico y una adherencia adecuada al mismo. Se estima su aparición en un 1-2% de niños con FAA estreptocócica

tratada de forma inapropiada o no tratada^{1,2,8,37}. La mayoría ocurre por afectación de los tejidos contiguos o de estructuras en las que drenan los linfáticos locales^{1,5,18}.

En el **abceso periamigdalino** es típico el dolor intenso y unilateral con desplazamiento de la úvula y de la amígdala afectada hacia la línea media, así como la aparición de trismo y disfagia. La infección en estos casos suele implicar una flora polimicrobiana, con la participación de microorganismos anaerobios como *Fusobacterium* spp. o *Prevotella* spp. La instauración precoz de antibioterapia endovenosa durante la fase inicial puede evitar la necesidad de drenaje quirúrgico, que es el tratamiento de elección en el absceso ya formado, sobre todo si existe compromiso respiratorio o si no hay mejoría tras 48-72 horas de antibioterapia oral^{1,7,37}.

La **fascitis necrotizante** puede atribuirse a una diseminación hematogena del EbhGA desde la orofaringe. Generalmente, se presenta con dolor intenso en la zona afectada, donde puede existir un eritema local o difuso, aunque no en todos los casos. El dolor se incrementa de forma rápida y puede asociarse a fiebre, taquicardia, malestar general y mialgias. La exploración quirúrgica es fundamental para el diagnóstico y tratamiento³⁷.

4. DIAGNÓSTICO

La semiología de las FAA víricas y bacterianas es tan similar que hace imposible un diagnóstico preciso basado únicamente en la clínica. Por otro lado, el interés principal ante un niño con una FAA radica en conocer si es o no atribuible al EbhGA, ya que es el objetivo del tratamiento

antibiótico. Se han elaborado diferentes escalas de predicción clínica (**Tabla 5**) que establecen una probabilidad de riesgo de etiología estreptocócica^{5,16}. Sin embargo, en el mejor de los casos, solo un 65% de los que alcanzan la máxima puntuación tendrían realmente una FAA estreptocócica. Iniciar antibioterapia empírica en función de estos criterios sería inadecuado en uno de cada tres niños^{8,24}. Deberían considerarse para tal fin cuando no haya disponibilidad de una prueba diagnóstica microbiológica o en pacientes con un elevado riesgo de padecer FRA^{8,24}. En cualquier otra situación, estos criterios podrían servir para seleccionar a los candidatos para realizar las pruebas microbiológicas, y no para decidir si se prescriben

o no antibióticos^{8,23,24,41}. Sin embargo, no existe unanimidad entre diferentes guías nacionales en la mejor opción a recomendar^{20,24,42-44}.

Se ha comprobado que, sin utilizar una prueba microbiológica, experimentados profesionales equivocan el diagnóstico de FAA estreptocócica hasta en un 20-25% de los pacientes^{24,45,46}. Los criterios de McIsaac en una población de 0-14 años presentaban un cociente de probabilidad positiva de solo 1,04 y negativa de 0,9, con un valor predictivo positivo del 42,7%⁴⁵. Esto significa que, sin aplicar ninguna prueba microbiológica, obtendríamos una tasa de prescripción de antibióticos excesiva, además de realizar un uso inadecuada de los mismos⁴⁷⁻⁴⁹.

Tabla 5. Escalas clínicas de predicción en la FAA por EbhGA

Criterios clínicos	Centor	McIsaac	FeverPAIN
Fiebre > 38 °C	+1	+1	+1
Ausencia de tos	+1	+1	
Ausencia de tos o coriza			+1
Exudado amigdalar	+1		+1
Inflamación o exudado amigdalar		+1	
Inflamación amigdalar importante			+1
Adenopatías laterocervicales dolorosas	+1	+1	
Edad			
≥ 3 – 14 años		+1	
≥ 15 – 44 años		0	
≥ 45 años		-1	
Visita rápida al médico (≤ 3 días)			+1
Puntuación		Puntuación	Puntuación
Probabilidad estimada de cultivo positivo para EbhGA		0: 2,5%	0: 1-2,5%
		1: 6-6,9%	2-3: 34-40%
		2: 14,1-16,6%	4-5: 62-65%
		3: 30,1-34,1%	3: 28-35%
		4: 55,7%	≥ 4: 51-53%

EbhGA: estreptococo β-hemolítico del grupo A; FAA: faringoamigdalitis aguda.

En resumen, las escalas de predicción clínica para el diagnóstico de FAA estreptocócica no permiten obviar la necesidad de pruebas microbiológicas en niños debido a una sensibilidad (66-94%) y especificidad (40-88%) insuficientes, y no deben ser utilizadas de forma exclusiva para tomar la decisión de instaurar antibioterapia empírica. Actualmente, la inconsistencia en los resultados de los diferentes estudios y hallazgos, en muchos de ellos sin significación estadística, hacen imposible llegar a una conclusión definitiva sobre su utilidad en la selección de los pacientes a los cuales hay que realizar pruebas microbiológicas⁴⁴.

En el documento de actualización del consenso de FAA de 2011¹ se ha elaborado una propuesta, en la misma línea de la guía clínica de la Infectious Diseases Society of America²⁰, en la que se indica a quién y en qué situaciones se deben realizar pruebas de diagnóstico microbiológico (**Tabla 6**), en base a una serie de criterios clínicos y epidemiológicos^{9,24}.

El diagnóstico microbiológico en los niños con FAA estreptocócica se puede realizar median-

te el cultivo del exudado faringoamigdalino o el test de detección rápida de antígeno estreptocócico (TDRA). Ninguno de los dos consigue diferenciar de forma definitiva la infección aguda del estado de portador en un niño que presenta una faringitis vírica intercurrente. Sin embargo, en pacientes que están bien seleccionados por criterios clínicos y epidemiológicos sugerentes de infección estreptocócica, estas pruebas son el mejor argumento para iniciar o no un tratamiento antibiótico.

Para la obtención de la muestra faringoamigdalina, se debe frotar con el hisopo la pared posterior de la faringe y ambas amígdalas, incidiendo en las zonas más hiperémicas o con exudado y evitando que el hisopo toque úvula, paladar blando, superficie lingual y que se contamine con saliva, ya que se diluye el inóculo con flora comensal^{1,7,8,50}. La cantidad del inóculo obtenido condiciona más los resultados del TDRA que los del cultivo tradicional, por lo que para evitar falsos negativos es esencial recoger la muestra de forma adecuada⁵⁰.

Tabla 6. Casos en los que se deben solicitar pruebas microbiológicas

- Mayores de 3 años con clínica de FAA, en ausencia de síntomas sugestivos de infección vírica: rinitis, estridor, vesículas, úlceras en paladar, etc. Calidad de la evidencia: I. Fuerza de la recomendación a favor: A
- Menores de 3 años con clínica de FAA y contacto estrecho con pacientes con FAA por EbhGA confirmada o con signos muy predictivos de etiología estreptocócica, como exantema escarlatiniforme o clínica de estreptococosis. Calidad de la evidencia: II. Fuerza de la recomendación a favor: A
- Sospecha de FRA o GNPE. FAA en pacientes con FRA y en sus convivientes. Contactos domiciliarios de pacientes con diagnóstico reciente de GNPE. Calidad de la evidencia: II. Fuerza de la recomendación a favor: B
- FAA y elevada tasa de enfermedad estreptocócica invasiva. Contactos de pacientes con enfermedad estreptocócica invasiva. Calidad de la evidencia: II. Fuerza de la recomendación a favor: B
- Contactos domiciliarios de pacientes con FAA, en caso de transmisión intrafamiliar repetida. Calidad de la evidencia: II. Fuerza de la recomendación a favor: A

TDRA: test de detección rápida de antígeno; **EbhGA:** estreptococo β-hemolítico del grupo A; **FAA:** faringoamigdalitis aguda; **FRA:** fiebre reumática aguda; **GNPE:** glomerulonefritis aguda postestreptocócica. Nota: cada centro debe validar la prueba de diagnóstico rápido que emplea, ya que la sensibilidad puede modificarse en función de diversas variables.

La FAA por EbhGA también puede confirmarse mediante los niveles de anticuerpos antiestreptolisina O (ASLO). Sin embargo, la respuesta de anticuerpos no se produce hasta 2-3 semanas después de la infección, se mantiene durante un tiempo muy variable y puede no aparecer en aquellos niños en los que se haya realizado un tratamiento antibiótico precoz. Por todo ello, no se considera una prueba complementaria útil en el diagnóstico de la FAA en la actualidad^{8,14}.

El TDRA se basa en la extracción ácida o enzimática del antígeno carbohidrato específico de la pared celular del EbhGA, y en la posterior detección de este mediante anticuerpos específicos. La principal ventaja del TDRA es su rapidez, ya que se dispone del resultado en 5-10 minutos, lo que facilita la toma de decisiones. En pacientes bien seleccionados, y tras una correcta obtención de las muestras, el TDRA tiene una elevada especificidad, próxima al 95%, y una sensibilidad que puede variar entre el 70% y el 95%, por lo que sus valores predictivos positivos y negativos también son muy altos^{1,5,51}. Sin embargo, su rendimiento también depende de la prevalencia de EbhGA en la población⁵¹.

Con base en su alta especificidad, si el test es positivo, se acepta que el paciente presenta una FAA por EbhGA, no siendo precisa la confirmación mediante el cultivo de la muestra faringoamigdalar^{1,8,20}. Son pocas las posibilidades de falsos positivos. La presencia de *Streptococcus milleri*, una bacteria comensal en orofaringe que expresa antígeno A y que en el cultivo no presenta hemólisis o es alfahemolítica, puede originar falsos positivos, de ahí la importancia de una buena recogida de la muestra. Otro posible falso positivo sería en pacientes con FAA poco después de completar tratamiento antibiótico, ya que no permite diferenciar entre

cepas viables y no viables de EbhGA. Por este motivo, en caso de reinfección reciente (inferior a un mes, si bien hay evidencias que apuntan que este tiempo podría ser menor) o sospecha de fallo del tratamiento, si el TDRA es positivo se propone la confirmación mediante cultivo faringoamigdalar⁵⁰.

En la misma línea, si la técnica de recogida de la muestra faríngea ha sido correcta, un resultado negativo tampoco precisa del cultivo, ya que el valor predictivo negativo es muy cercano al 95%. Podría valorarse en el caso de una alta sospecha clínica de FAA por EbhGA (por ejemplo, 4-5 puntos en la escala de McIsaac)^{8,20,24}.

Se ha demostrado que la utilización apropiada del TDRA en niños con criterios clínicos de FAA estreptocócica consigue reducciones de la prescripción antibiótica del 25-42%⁵¹⁻⁵³. Agregar el TDRA al diagnóstico en pacientes con una puntuación de Centor 3-4 aumentó el valor predictivo positivo del 49% al 93%²³.

Por otro lado, la existencia de niños portadores de EbhGA, asintomáticos o con infecciones víricas, obliga a utilizar los TDRA de forma razonada, ya que un objetivo importante de las mismas es el uso apropiado de los antibióticos^{22,54}. Los profesionales deben comprender que los valores de puntuación bajos en las escalas predictivas y/o la presencia de sintomatología viral son muy útiles para determinar quién no debe someterse a pruebas microbiológicas. Es decir, reformular el proceso de toma de decisiones, no realizar TDRA a los pacientes con baja sospecha de FAA estreptocócica, en lugar de realizarlos para descartar dicha etiología en un número elevado de pacientes. Esta práctica podría conducir a pruebas más apropiadas y menos cursos de tratamiento antibiótico inadecuados^{22,54}.

Tienen un interés especial los niños menores de tres años. En general, se estima, en la mayoría de los estudios, que la incidencia a esta edad es menor de un 10% y dado que la fiebre reumática es altamente improbable por la inmadurez del sistema inmune, sobre todo en países desarrollados, la indicación de pruebas microbiológicas debe individualizarse y realizarse solo en el caso de una clínica compatible con estreptococosis y determinados factores de riesgo^{20,24,55}. A pesar de que el estado de portador puede llegar a un 10-20% en pacientes con infecciones víricas en estas edades^{13,25}, hay que ponderar la posibilidad de desarrollar una enfermedad invasiva por EbhGA que conlleva una elevada tasa de morbilidad^{25,55}. En estos casos, puesto que el rendimiento de las pruebas microbiológicas es menor, se aconseja tomar muestra en faringe y narinas^{10,24}.

En conclusión, el TDRA se debe utilizar para un diagnóstico preciso y un tratamiento ágil de la FAA por EbhGA. En entornos de baja incidencia de FRA, ante un resultado negativo del TDRA es posible vigilar la evolución clínica sin necesidad de confirmar dicho resultado con un cultivo ni tampoco iniciar tratamiento antibiótico, salvo en algunos de los casos comentados anteriormente (riesgo elevado de FRA o

alta puntuación en las escalas de predicción clínica)^{20,24,51,56,57}.

El cultivo faríngeo es la prueba de referencia para el diagnóstico definitivo⁵⁸. En condiciones ideales, la sensibilidad que aporta es del 90-95% y la especificidad, cercana al 99%. Su mayor inconveniente es que los resultados se obtienen en un plazo de 24-48 horas. Tampoco la cuantificación del número de colonias de EbhGA es útil para diferenciar entre infección aguda y portador, ya que un escaso número de colonias se puede relacionar también con una infección verdadera. Las principales ventajas del cultivo son el aislamiento, la identificación y la determinación de la sensibilidad antimicrobiana del EbhGA y/o de otras bacterias causantes de la FAA, la vigilancia de la evolución de las resistencias antimicrobianas y que permite conocer las características de los clones circulantes en cada periodo de tiempo^{1,20,25,50,58}. En la **Tabla 7** se resumen las situaciones en las que está indicado tomar muestra para cultivo.

En la actualidad, se dispone, además, de distintas pruebas moleculares: sondas de ADN, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e hibridación fluorescente *in situ* para la detección de

Tabla 7. Indicaciones para solicitar cultivo de exudado faríngeo

- Sospecha clínica de FAA en ausencia de sintomatología viral y cuando no exista la posibilidad de realizar TDRA
- TDRA negativo y presencia de alguno de los siguientes:
 1. Antecedentes de FRA (excepcional en países desarrollados) o GNPE, tanto en niños con FAA como en contactos domiciliarios
 2. Mayor incidencia en la comunidad de enfermedad estreptocócica invasiva o contacto confirmado con la misma
 3. Alta sospecha de origen bacteriano de la FAA (McIsaac 4-5) a pesar de TDRA negativo (valorar cultivos específicos)
 4. Baja sensibilidad demostrada del TDRA en el centro que realiza la prueba
- Para valorar el estado de portador

TDRA: test de detección rápida de antígeno; **FRA:** fiebre reumática aguda; **GNPE:** glomerulonefritis postestreptocócica.

secuencias de ADN específicas del EbhGA. Estas pruebas permiten la identificación del EbhGA aun cuando solo se disponga de una pequeña cantidad de la secuencia diana para ser amplificada²⁴. La Food and Drug Administration ha aprobado en los últimos años pruebas moleculares de baja complejidad que pueden ser realizadas por personal no cualificado en el lugar de atención al paciente. Entre sus ventajas, ofrecen tiempos de respuesta inferiores a 30 minutos y tienen menor riesgo de contaminación que técnicas predecesoras, de mayor complejidad^{24,59}. Rao *et al.*⁵⁹ evaluaron el impacto de la PCR, comprobando su elevada sensibilidad (95.5%) y especificidad (99.3%) y un uso de antibióticos más apropiado en comparación con el TDRA. Algunos centros han incorporado la PCR como prueba inicial para el diagnóstico de EbhGA o como prueba de confirmación cuando el TDRA es negativo⁶⁰. Sin embargo, las pruebas de biología molecular también presentan desventajas. En primer lugar, se produce un sobrediagnóstico de pacientes colonizados, por lo que resulta clave una cuidadosa selección de aquellos niños a los que se les realice⁶¹. En segundo lugar, debido a su elevado coste, es importante, de forma previa a su implantación, realizar estudios farmacoeconómicos en diferentes entornos clínicos y el análisis de los beneficios clínicos que puede conllevar su práctica más generalizada²⁴.

5. TRATAMIENTO

Aunque no exento de controversia, los antibióticos solo proporcionan un beneficio modesto en el tratamiento de la odinofagia, aunque su efecto es mayor en los pacientes con FAA por EbhGA. El inicio del tratamiento antibiótico en países desarrollados ha demostrado^{20,42,62}:

- Reducción de la duración de los síntomas y aceleración de la tasa de recuperación, aunque de forma espontánea sin tratamiento se resuelven en alrededor de tres a cinco días.
- Reducción del tiempo de contagio. Está demostrado que el EbhGA desaparece de la faringe en el 80-90% de los casos después de 24 horas de terapia antibiótica. De lo contrario, puede permanecer durante 3-4 semanas desde la aparición de los síntomas en un 50% de los casos.
- Prevención de las complicaciones supurativas. En cuanto a las complicaciones no supurativas, no hay evidencia suficiente y de suficiente calidad que permita concluir que el tratamiento antibiótico evita el desarrollo de una GNPE o un PANDAS. Sin embargo, si es eficaz para prevenir la FRA dentro de los nueve días posteriores al inicio de la enfermedad, sobre todo en los niños y en países en desarrollo^{56,62}.

La mayoría de las guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas recomiendan iniciar tratamiento antibiótico en la actualidad solo en las FAA por EbhGA confirmadas mediante pruebas microbiológicas^{8,20,24,41,50,52,63,64}. Si el TDRA es negativo (en función de la sensibilidad del test utilizado y/o la presencia de factores de riesgo) o no está disponible, se recomienda obtener cultivo e iniciar tratamiento solo si la sospecha clínica es alta (4-5 puntos de los criterios de McIsaac)^{1,8,20,24}. En la **Tabla 8** se exponen los criterios para iniciar tratamiento antibiótico en la FAA, en la **Tabla 9** se resumen los antibióticos recomendados y en la **Figura 1** se plantea un diagrama de flujo de toma de decisiones.

Desde hace más de 50 años, el EbhGA es universalmente susceptible a betalactámicos. La

Tabla 8. Criterios para iniciar tratamiento antibiótico en la FAA

- Casos confirmados mediante TDRA o cultivo
- Casos de alta sospecha de origen bacteriano de la FAA (4-5 puntos de los criterios de McIsaac), en caso de TDRA negativo o no disponibilidad de la prueba y a la espera de los resultados del cultivo
- Presencia de un cuadro de FAA en el contexto familiar cuando se ha confirmado el origen estreptocócico en alguno de los convivientes, con independencia de los resultados de las pruebas microbiológicas
- Aunque es excepcional en nuestro medio, si existen antecedentes de FRA en el niño o en algún familiar conviviente

FAA: faringoamigdalitis aguda; **TDRA:** técnicas de detección rápida de antígeno estreptocócico; **FRA:** fiebre reumática aguda.

Tabla 9. Tratamiento de la FAA estreptocócica

Primera elección:

Fenoximetilpenicilina potásica o benzatina durante 7-10 días:

- Peso < 27 kg: 250 mg cada 12 horas
- Peso ≥ 27 kg: 500 mg cada 12 horas

Primera alternativa:

Amoxicilina durante 7-10 días:

- 40-50 mg/kg/día cada 12 o 24 horas (máximo 500 mg cada 12 horas o 1 g cada 24 horas)

En caso de no cumplimiento vía oral:

Penicilina G benzatina, inyección única IM profunda:

- Peso < 27 kg: 600 000 U
- Peso ≥ 27 kg: 1 200 000 U

Alergia a penicilina (reacción retardada)

Cefadroxilo durante 5-10 días:

- 30 mg/kg/día cada 12 horas (máximo 2 g cada 24 horas)

Alergia a penicilina (reacción inmediata o acelerada)

Mejores opciones:

- Josamicina: 30-50 mg/kg/día, cada 12 horas, 7-10 días (máx. 1 g cada 24 horas)
- Diacetilmidecamicina: 35-50 mg/kg/día, cada 12 horas, 7-10 días (máx. 1,8 g cada 24 horas)

Otras opciones:

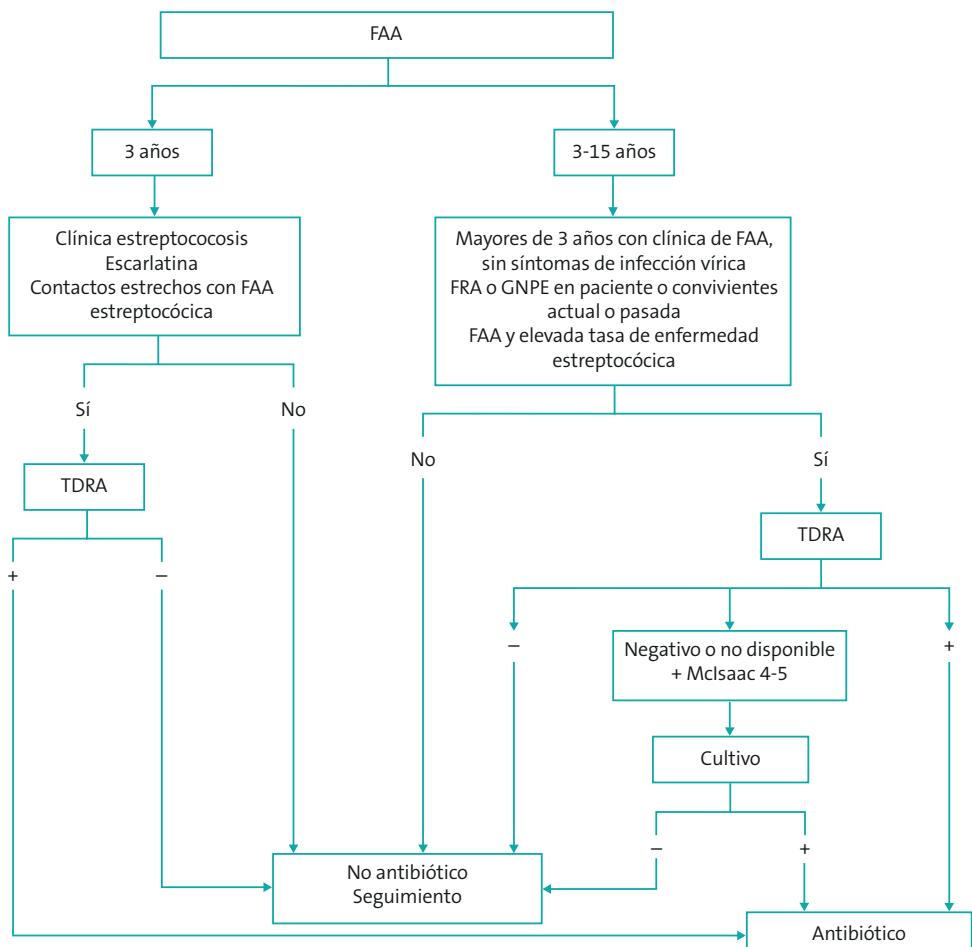
- Azitromicina 20 mg/kg/día cada 24 horas, 3 días (máx. 500 mg cada 24 horas)
- Clindamicina: 8-30 mg/kg/día, cada 6-8 horas, 7-10 días (máx. 1,8 g cada 24 horas)

FAA: faringoamigdalitis aguda.

fenoximetilpenicilina por vía oral es el antibiótico de primera elección más recomendado en las guías clínicas para el tratamiento de la FAA estreptocócica^{1,8,5,14,16,65}. La amoxicilina a 50 mg/kg/día, en una o dos dosis diarias, constituye la primera alternativa terapéutica^{1,5,20,24,42,65}.

Es equivalente en cuanto a eficacia clínica y bacteriológica, e incluso superior en la prevención de FAA recurrente, probablemente por su mejor palatabilidad, tolerancia y absorción gastrointestinal. Se trata de antibióticos seguros, eficaces, de espectro reducido, con buena

Figura 1. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la faringoamigdalitis aguda en pediatría



disponibilidad y bajo coste, y cumplen los objetivos actuales del tratamiento.

Aunque la penicilina sigue siendo considerada desde hace años como el tratamiento de elección, varias publicaciones muestran su infratratamiento en niños diagnosticados de FAA estreptocócica. Estudios de hace 20 años en Atención Primaria y servicios de Urgencias mostraban un

uso mayoritario de amoxicilina (30-54%), frente a tan solo un 5% de penicilinas^{49,66}. Estudios más recientes, en ámbitos similares, revelan una distribución más óptima, con un consumo de amoxicilina vs. penicilina del 39% vs. 24% (2012)⁴⁸ y 33% vs. 65% (2016), con una mayor adecuación a las recomendaciones del último consenso nacional publicado⁵⁵. Los resultados de la encuesta ABES sobre el uso empírico de

antibióticos en niños en España⁶⁷ revelan que el 96% de los profesionales seleccionaron penicilina o amoxicilina como tratamiento de elección de la FAA de probable origen bacteriano (penicilina 51,6% vs. amoxicilina 44,4%). Es posible que se refleje un cambio en el manejo y adecuado uso de la prescripción antibiótica, sin embargo, en España la prescripción de penicilinas de espectro reducido es 20-60 veces menor que en otros países europeos como Alemania, Suecia⁶⁸ o Dinamarca⁶⁹.

La administración de penicilina G benzatina por vía intramuscular profunda, en dosis única, es dolorosa y se reserva para casos en los que no es posible la vía oral o no se puede asegurar el cumplimiento terapéutico^{1,8,24}.

Desde hace años, la pauta clásica es penicilina oral durante diez días⁷⁰. Sugerida por la American Heart Association en 1953, consigue alcanzar la máxima erradicación del EbhGA. Sin embargo, muchos de los regímenes de dosificación no se basan en ensayos clínicos controlados aleatorizados. Estudios dirigidos a mejorar la tasa de cumplimiento concluyen que la pauta de dos dosis diarias es igual de efectiva que aquellas con mayor número de dosis⁷¹. Asimismo, las pautas de amoxicilina en dosis única diaria presentan eficacias similares a la de dos dosis diarias⁷².

Cursos más cortos de antibioterapia han demostrado resultados comparables, incluidos el tiempo de desaparición de la fiebre y la odinofagia, el riesgo de fracaso temprano clínico y bacteriológico, la recurrencia clínica y bacteriológica tardía y el riesgo de complicaciones^{8,20,24,42,73,74}. La evidencia que da soporte a la pauta de diez días es poco sólida en la actualidad, aconsejándose solo en FAA por EbhGA

de repetición, brotes de escarlatina, hipertrofia amigdalar severa, convivencia con enfermos con FRA o pacientes inmunodeprimidos. Por lo tanto, teniendo en cuenta la baja incidencia de FRA en la mayoría de los países desarrollados, con la intención de reducir el desarrollo de resistencias antimicrobianas, minimizar el riesgo de efectos adversos y favorecer el cumplimiento terapéutico se proponen pautas más cortas de siete días, suficientes para conseguir la resolución clínica y evitar la FRA y cuyo uso podría ser adecuado en la mayoría de los casos, cuando la erradicación no fuera prioritaria^{8,16,24,75}.

La superioridad de las cefalosporinas orales, objetivada en algunos estudios, finalmente no es estadísticamente significativa y requiere un alto número de pacientes que es necesario tratar para obtener un beneficio adicional, además de ser antibióticos de mayor espectro y coste^{1,7,16,76}. La duración recomendada con cefalosporinas de primera generación sigue las mismas directrices que la penicilina y amoxicilina, aunque pautas de cinco días demostraron una eficacia clínica y bacteriológica equiparable, siendo una alternativa en casos de mal cumplimiento^{43,62,65}.

Los macrólidos siguen siendo la primera alternativa a los betalactámicos: claritromicina, josamicina y diacetilmidecamicina se recomiendan durante 7-10 días^{24,77}. La azitromicina permite ciclos más cortos, ya que, debido a sus características farmacocinéticas, persiste en el tejido amigdalar durante más tiempo. Se recomienda administrar una dosis de 20 mg/kg/día durante 3 días⁷⁸.

En caso de reacción alérgica inmediata mediada por IgE o anafilaxia y en reacción retardada grave (anemia hemolítica, síndrome de

Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, etc.) tras la administración de penicilina y derivados deben utilizarse antibióticos no betalactámicos^{8,24,77}. En España, la resistencia del EbhGA a los macrólidos llega en algunas series a un 24-27%^{79,80}, aunque en la actualidad se sitúa en el 3-10% y con un predominio de fenotipo M del 82,4% resistentes solo a macrólidos de 14 (eritromicina y claritromicina) y 15 átomos (azitromicina)^{79,81,82}. Los macrólidos de 16 átomos de carbono (josamicina y diacetilmidecamicina) y clindamicina tienen menores resistencias a EbhGA (fenotipo M). En los últimos años, han aumentado las cepas de EbhGA con fenotipo MLS, con resistencia cruzada a todos los macrólidos y clindamicina. De esta forma, es importante recoger cultivo en todos los pacientes alérgicos por la posibilidad de fracaso terapéutico por cepas resistentes a macrólidos con fenotipo MLS, debiendo, en estos casos, guiarse siempre el tratamiento por el antibiograma^{1,8,24,77}.

La clindamicina es otra de las alternativas propuestas para el tratamiento de las FAA por EbhGA en pacientes alérgicos y también se propone en las FAA recurrentes o tratamiento de portadores cuando está indicado^{24,62,65}. Sin embargo, no está comercializada en suspensión y es peor tolerada.

Si la reacción alérgica a la penicilina o amoxicilina fue retardada no grave, se recomienda el uso de cefalosporinas por vía oral, como cefadroxilo. Se trata de una cefalosporina de primera generación con espectro de actividad reducida, buena tolerancia y biodisponibilidad, con una semivida relativamente larga que permite su dosificación cada 12 horas. El riesgo de reactividad cruzada entre penicilina y amoxicilina con cefalosporinas de primera generación es

bajo ($\leq 1\%$)⁷⁷. La cefuroxima, cefalosporina de segunda generación, presenta una menor reactividad cruzada con penicilina que cefadroxilo y puede ser una alternativa muy segura⁷⁷. Ambas son opciones posibles en casos de recaídas frecuentes de FAA por EbhGA^{1,8,24}.

Se ha observado una prescripción frecuente de amoxicilina-clavulánico en el tratamiento de la FAA estreptocócica en centros sanitarios, consultas de Atención Primaria y servicios de Urgencias, que llega a porcentajes del 11-25% en diferentes estudios multicéntricos nacionales^{49,66}. Sin embargo, la adición de ácido clavulánico no ofrece ninguna ventaja frente al EbhGA, ya que no es productor de betalactamasas y, además, aumenta el riesgo de efectos adversos como la hepatotoxicidad⁸. Por lo tanto, esta combinación no es nunca de primera elección^{1,8,24,55}.

En menores de tres años, aunque la FAA por EbhGA es poco frecuente, si está indicada, se recomienda utilizar la misma antibioterapia, dosificación y duración que en niños mayores²⁴.

6. EVOLUCIÓN

La mayoría de los niños presenta mejoría clínica en las primeras 48 horas tras la instauración de un tratamiento antibiótico adecuado y bien cumplimentado^{1,8,20}. En caso de mala evolución, se debe distinguir entre fracaso clínico y bacteriológico del tratamiento.

El fracaso clínico es raro en niños y consiste en la persistencia de signos y síntomas de FAA, con persistencia del EbhGA en la faringe, tras la prescripción de un tratamiento adecuado. Entre las causas más frecuentes se encuentran:

- Presencia de una FAA vírica en portadores crónicos de EbhGA¹¹, por lo que debe evitarse realizar pruebas microbiológicas a pacientes cuyos síntomas sean compatibles con infecciones víricas.
- Mal cumplimiento terapéutico.
- Infección recurrente, bien por la misma cepa del cuadro inicial o por otra diferente.
- Infección persistente a pesar de una adecuada adherencia al tratamiento o fracaso terapéutico.
- Desarrollo de una complicación supurativa local.

El diagnóstico diferencial entre ellos se basa fundamentalmente en la anamnesis, exploración del paciente y ambiente epidemiológico. En la mayoría de los supuestos anteriores, se puede volver a tratar con un nuevo ciclo del mismo antibiótico, o administrar una dosis única de penicilina benzatina intramuscular con el objeto de descartar el incumplimiento terapéutico. Es recomendable indagar las razones de la no adherencia al tratamiento y tener en cuenta las preferencias del paciente⁶².

Para los pacientes con infección persistente o con recurrencia inicial, se puede plantear el tratamiento con un antibiótico de mayor estabilidad a betalactamasas^{62,73}.

En cuanto a las complicaciones supurativas, una vez diagnosticadas, se plantearán regímenes terapéuticos concretos, que se resumen en la **Tabla 10**.

El fracaso bacteriológico del tratamiento se refiere a la persistencia de EbhGA en la faringe de

niños asintomáticos, tras un tratamiento adecuado y bien cumplimentado^{1,8}. La prevalencia del estado de portador puede durar meses. En la actualidad, se sigue considerando que el fracaso en la erradicación bacteriológica y el estado de portador asintomático tienen un riesgo mínimo de complicaciones o contagio, por lo que no se recomienda iniciar antibioterapia, salvo en los casos concretos definidos en la **Tabla 11**. De hecho, con la intención de evitar diagnósticos y tratamientos inapropiados, se mantiene la indicación de no realizar pruebas microbiológicas a niños asintomáticos, ni confirmar la erradicación de EbhGA en niños tratados, siempre que la evolución clínica haya sido favorable y no existan factores de riesgo^{1,24}.

En aquellos casos de portadores que precisan tratamiento, no hay suficiente evidencia científica para recomendar un tratamiento de elección específico (**Tabla 12**). La penicilina aislada, vía oral o intramuscular, es ineficaz. No obstante, sí hay acuerdo en seleccionar un antibiótico con actividad frente a betalactamasas, ya que en algunos estudios se observó que muestran una mayor tasa de erradicación del EbhGA. Los antibióticos planteados son clindamicina, fenoximetilpenicilina más rifampicina, amoxicilina-clavulánico y cefadroxilo. La azitromicina en dosis altas se ha mostrado como una opción muy efectiva en algún estudio por su excelente concentración intracelular, siempre que no haya sido administrada previamente y se confirme su sensibilidad.

La amigdalectomía es una alternativa a valorar de forma individualizada y, para ello, se deben considerar la edad del paciente, la frecuencia y gravedad de las infecciones, el número de cursos antibióticos realizados y las preferencias o necesidades de los pacientes y sus familias. En

Tabla 10. Tratamiento de las complicaciones de la infección por EbhGA

<p>Absceso periamigdalino (flora mixta): cobertura frente a <i>Staphylococcus aureus</i>, EbhGA y anaerobios:</p> <ul style="list-style-type: none">• Antibióticos endovenosos, sin drenaje si clínicamente posible• Amoxicilina-ácido clavulánico: 100 mg/kg/día cada 6 horas, hasta que el paciente se encuentre afebril y con mejoría clínica• Clindamicina: 40 mg/kg/día cada 8 horas• Se puede continuar el tratamiento por vía oral hasta completar 14 días <p>Si en 48-72 horas no hay respuesta: drenaje quirúrgico</p> <p>Drenaje quirúrgico inmediato: compromiso vías respiratorias, complicaciones, comorbilidades</p>
<p>Enfermedad invasiva:</p> <ul style="list-style-type: none">• Penicilina G sódica intravenosa: 200 000-400 000 U/kg/día, cada 6 horas• Más clindamicina intravenosa: 40 mg/kg/día cada 8 horas• Exploración quirúrgica si sospecha de fascitis necrosante
<p>Tratamiento FR</p> <p>Erradicación de la infección estreptocócica:</p> <ul style="list-style-type: none">• El expuesto en Tabla 7 durante 10 días• Prevención de recurrencias <p>Artritis/carditis sin cardiomegalia o FCC:</p> <ul style="list-style-type: none">• Naproxeno: 10-20 mg/kg/día, cada 12 horas o• Salicilatos: 50-60 mg/kg/día cada 6 horas <p>Carditis con cardiomegalia o FCC:</p> <ul style="list-style-type: none">• Prednisona 2 mg/kg/día 2 semanas (máximo 80 mg/día, bajada gradual)• Tratamiento de la insuficiencia cardíaca y otras complicaciones <p>Corea:</p> <ul style="list-style-type: none">• Carbamazepina (en casos graves, suele ser limitada)
<p>Profilaxis secundaria de la FR</p> <ul style="list-style-type: none">• Penicilina G benzatina intramuscular cada 3-4 semanas:<ul style="list-style-type: none">- < 12 años: 600 000 U, dosis única- ≥ 12 años: 1 200 000 U, dosis única• Fenoximetilpenicilina:<ul style="list-style-type: none">- 250 mg cada 12 horas, oral• Alérgicos a penicilina:<ul style="list-style-type: none">- Azitromicina 5 mg/kg/día cada 24 horas oral (máximo 250 mg/día)• Duración:<ul style="list-style-type: none">- FR sin carditis: 5 años o hasta 21 años (el más largo)- FR con carditis sin valvulitis residual: 10 años o hasta 21 años (el más largo)- FR con carditis y valvulitis residual: 10 años o hasta 40 años (el más largo)

EbhGA: estreptococo β-hemolítico del grupo A; **FR:** fiebre reumática.

Tabla 11. Indicaciones de tratamiento del fracaso terapéutico bacteriológico y del estado de portador de EbhGA

- Antecedente de fiebre reumática en el niño o convivientes
- Brotes intrafamiliares recurrentes de FAA por EbhGA
- Enfermedad invasiva por EbhGA en el niño o convivientes
- Portadores que viven en instituciones cerradas o con personas inmunodepriorizadas
- Cuando se contempla realizar una amigdalectomía como último recurso de tratamiento

EbhGA: estreptococo β -hemolítico del grupo A; **FAA:** faringoamigdalitis aguda.

Tabla 12. Tratamiento del estado de portador de EbhGA

Pautas más recomendadas:

Clindamicina 10 días:

- 8-30 mg/kg/día, cada 6-8 horas (máx. 1,8 g en 24 horas)

Amoxicilina-clavulánico (relación 4:1) 10 días:

- 40 mg/kg/día cada 8 horas (máx. 1,5 g en 24 horas)

Fenoximetilpenicilina durante 10 días:

- < 27 kg: 250 mg cada 12 horas

- \geq 27 kg: 500 mg cada 12 horas

+ rifampicina durante los últimos 4 días:

- 20 mg/kg/día cada 12 horas (máximo 600 mg en 24 horas)

Otras pautas:

Cefadroxilo durante 10 días:

- 30 mg/kg/día cada 12 horas (máx. 2 g en 24 horas)

+ rifampicina durante los últimos 4 días:

- 20 mg/kg/día cada 12 horas (máx. 600 mg en 24 horas)

Azitromicina durante 3 días:

- 20 mg/kg/día cada 24 horas (máx. 500 mg en 24 horas)

EbhGA: estreptococo β -hemolítico del grupo A.

general, se recomienda cuando existen más de siete episodios de FAA por EbhGA documentadas y bien tratadas en un año, más de cinco en cada uno de los dos años anteriores o más de tres en cada uno de los tres años anteriores^{1,24,62}. En cada episodio debe presentarse al menos

uno de los siguientes cuatro criterios: fiebre $>$ 38,3 °C, adenopatía cervical, exudados amigdalares o evidencia de infección por EbhGA^{7,62}.

En las FAA de repetición con cultivos persistentemente negativos debe plantearse el diagnóstico del síndrome PFAPA (fiebre periódica, adenopatías, faringitis y aftas)¹⁴.

7. PREVENCIÓN

Históricamente, la prevención en relación con las FAA por EbhGA radicaba en evitar las complicaciones no supurativas, concretamente la FRA, ya que la GNPE no depende de haber iniciado o no el tratamiento del episodio agudo. El tratamiento de las FAA estreptocócicas es eficaz para evitar el desarrollo de la FRA, sin embargo, un tercio o más de los casos se presentan después de infecciones estreptocócicas silentes o lo suficientemente leves como para no requerir atención médica. Los pacientes con FRA tienen un alto riesgo de desarrollar episodios recurrentes después de cada FAA estreptocócica y requieren profilaxis continua para prevenir estas infecciones. El régimen recomendado en la mayor parte de los países consiste en una inyección de penicilina G benzatina intramuscular profunda cada cuatro semanas (**Tabla 10**). Se puede valorar pasar a tratamiento oral si disminuye el riesgo de nuevas infecciones. La duración óptima del tratamiento es controvertida. A medida que aumenta la edad y disminuyen los episodios, el riesgo de recurrencia de FRA disminuye. Por lo tanto, en adultos sin patología cardiaca y en un contexto epidemiológico de bajo riesgo, se puede indicar su interrupción.

En cuanto a la prevención primaria de las infecciones por EbhGA y de la FRA, los esfuerzos

actuales de investigación se dirigen hacia el desarrollo de una vacuna segura y eficaz. Se conoce que hasta un 65% de las nuevas infecciones por EbhGA no se asociaron a sintomatología alguna, pero sí a una respuesta de anticuerpos. Este hecho obliga a centrarse tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos y siembra cierta incertidumbre entre la respuesta inmune inducida y el desarrollo de complicaciones no supurativas en ausencia de infección clínica^{62,83}.

8. CONCLUSIONES

1. La etiología más frecuente de la faringoamigdalitis aguda es vírica. Entre las causas bacterianas, el principal agente responsable es el estreptococo β-hemolítico del grupo A (EbhGA).
2. Para ayudar al diagnóstico etiológico son de utilidad las escalas de predicción clínica, que permiten seleccionar a los pacientes a los que se deben realizar los estudios microbiológicos.
3. Solo las pruebas microbiológicas son fiables para confirmar el diagnóstico de faringoamigdalitis aguda por EbhGA. Sin el empleo de las mismas, dada la poca especificidad de los síntomas, se tiende al sobrediagnóstico de faringoamigdalitis estreptocócica, con la consiguiente prescripción innecesaria de antibióticos.
4. Los objetivos del tratamiento son: acelerar la resolución de los síntomas, disminuir el tiempo de contagio y prevenir las complicaciones supurativas locales y no supurativas, fundamentalmente la fiebre reumática en países de bajos recursos.
5. Idealmente, solo deben tratarse los casos confirmados. En caso de un test de detección rápida de antígeno estreptocócico negativo o de no disponibilidad de la prueba, se recomienda obtener cultivo en niños con ciertos factores de riesgo y, solo si la sospecha clínica es alta, iniciar tratamiento a la espera de los resultados.
6. Penicilina en dos dosis diarias y durante 7-10 días es el tratamiento de elección de la faringoamigdalitis estreptocócica. Amoxicilina en una o dos dosis diarias y durante el mismo tiempo sería la primera alternativa terapéutica. Pautas cortas de siete días se consideran efectivas en la mayoría de los casos si no existen factores de riesgo, en países con baja incidencia de fiebre reumática y cuando la erradicación bacteriológica no sea prioritaria.
7. Las cefalosporinas de primera generación son el tratamiento de elección en niños con reacción retardada no grave a penicilina o amoxicilina. En reacciones alérgicas inmediatas deben usarse antibióticos no betalactámicos, de los que josamicina y diace tilmidecamicina son las mejores opciones.
8. Amoxicilina-clavulánico no está indicado de forma empírica en ningún caso en el tratamiento de la FAA estreptocócica ya que el EbhGA no es productor de betalactamasas.
9. Las opciones terapéuticas en el tratamiento del fracaso terapéutico bacteriológico y en el estado de portador son: clindamicina, fenoximetilpenicilina más rifampicina, amoxicilina/clavulánico y cefadroxilo.
10. En menores de tres años, dada la escasa incidencia de infección estreptocócica, no

está justificada la búsqueda microbiológica del EbhGA, salvo en determinados casos. En la sospecha de estreptococosis, sería aconsejable tomar dos muestras para el test de detección rápida de antígeno estreptocócico: exudado nasal y faringoamigdalino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Piñeiro Pérez R, Hijano Bandera F, Álvez González F, Fernández Landaluce A, Silva Rico JC, Pérez Cánovas C, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. An Pediatría. 2011;75:342.e1-342.e13.
2. Alvez F. Infecciones estreptocócicas. Escarlatina. Fiebre reumática. En: García García JJ, Cruz Martínez O, Mintegi Raso S, Moreno Villares JM (eds.). Manual de Pediatría M. Cruz. 4.^a ed. Madrid: Ergon; 2020. pp. 482-8.
3. Matas L, Méndez M, Rodrigo C, Ausina V. Diagnóstico de las faringitis estreptocócicas. Enferm Infect Microbiol Clin. 2008;26:14-8.
4. Ebell MH. Diagnosis of streptococcal pharyngitis. En: Point-of-Care Guides - American Family Physician [en línea] [consultado el 03/05/2022]. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2014/0615/p976.html#afp20140615p976-b8>
5. Kociolek LK, Shulman ST. Pharyngitis. Ann Intern Med. 2012;157.
6. Ivaska L, Niemelä J, Lempainen J, Österback R, Waris M, Vuorinen T, et al. Aetiology of febrile pharyngitis in children: potential of myxovirus resistance protein A (MxA) as a biomarker of viral infection. J Infect. 2017;74:385.
7. Piñeiro Pérez R. Faringoamigdalitis aguda. En: García-García JJ, Cruz Martínez O, Mintegi Raso S, Moreno Villares JM (eds.). Manual de Pediatría M. Cruz. 4.^a ed. Madrid: Ergon; 2020. pp. 334-8.
8. Bercedo Sanz A, Cortés Rico O, García Vera C, Montón Álvarez JL. Faringoamigdalitis aguda en Pediatría. En: Respirar - Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria [en línea] [consultado el 29/04/2022]. Disponible en: <https://www.respirar.org/images/pdf/grupovias/faringoamigdalitis-2021-gvr.pdf>
9. Pernica JM, Smaill F, Kam AJ, Bartholomew A, Doan Q, Smieja M, et al. Protocol: single-centre, open-label, randomised, trial to compare rapid molecular point-of-care streptococcal testing to standard laboratory-based testing for the management of streptococcal pharyngitis in children: study protocol. BMJ Open. 2021;11.
10. Álvez González F. Faringitis estreptocócica en niños menores de 2 años. An Pediatría. 2008;68:538-9.
11. Oliver J, Malliya Wadu E, Pierse N, Moreland NJ, Williamson DA, Baker MG. Group A Streptococcus pharyngitis and pharyngeal carriage: a meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12.
12. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. Pediatrics. 2010;126:e557-64.
13. Rick AM, Zaheer HA, Martin JM. Clinical features of group A streptococcus in children with pharyngitis: carriers versus acute infection. Pediatr Infect Dis J. 2020;39(6):483-8.
14. Wald E. Group A streptococcal tonsillopharyngitis in children and adolescents: clinical features and diagnosis. En: UpToDate; 2022 [en línea] [consultado el 03/11/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/group-a-streptococcal-tonsillopharyngitis-in-children-and-adolescents-clinical-features-and-diagnosis>

15. Espadas Maciá D, Flor Macián EM, Borrás R, Poujois Gisbert S, Muñoz Bonet Jl. Infección por estreptococo pyogenes en la edad pediátrica: desde faringoamigdalitis aguda a infecciones invasivas. *An Pediatría.* 2018;88(2):75-81.
16. Soderholm AT, Barnett TC, Sweet MJ, Walker MJ. Group A streptococcal pharyngitis: immune responses involved in bacterial clearance and GAS-associated immunopathologies. *J Leukoc Biol.* 2018;103(2):193-213.
17. Peñalba Cidores AC, Riaño Méndez B, Marañón Pardillo R, Míguez Navarro C, Vázquez López P, Guerrero Soler MM, et al. Incidencia de faringitis estreptocócica. *An Pediatría.* 2007;67(3):220-4.
18. Flores AR, Caserta MT. Pharyngitis. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds.). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9.^a ed. Philadelphia: Elsevier, Inc.; 2020. pp. 824-31.
19. Frost HM, Fritsche TR, Hall MC. Beta-hemolytic nongroup A streptococcal pharyngitis in children. *J Pediatr.* 2019;206:268-273.e1.
20. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012;55(10):1279-82.
21. Van TT, Cox LM, Cox ME, Bard JD. Prevalence of *Fusobacterium necrophorum* in children presenting with pharyngitis. *J Clin Microbiol.* 2017;55(4):1147-53.
22. Shapiro DJ, Lindgren CE, Neuman MI, Fine AM. Viral features and testing for streptococcal pharyngitis. *Pediatrics.* 2017;139(5):e20163403.
23. Pallon J, Rööst M, Sundqvist M, Hedin K. The aetiology of pharyngotonsillitis in primary health care: a prospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2021;21:971.
24. 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 Pediatría.* 2020;93:206.e1-e8.
25. Bryant AE, Stevens DL. *Streptococcus pyogenes.* En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds.). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Ninth. Philadelphia: Elsevier, Inc.; 2020. pp. 2446-62.
26. Jensen A, Hansen TM, Bank S, Kristensen LH, Prag J. *Fusobacterium necrophorum* tonsillitis: an important cause of tonsillitis in adolescents and young adults. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:266. e1-e3.
27. Stergiopoulou T, Walsh TJ. *Fusobacterium necrophorum* otitis and mastoiditis in infants and young toddlers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(5):735-40.
28. Miller RA, Brancato F, Holmes KK. *Corynebacterium hemolyticum* as a cause of pharyngitis and scarlatiniform rash in young adults. *Ann Intern Med.* 1986;105(6):867-72.
29. Atkinson TP, Waites KB. *Mycoplasma pneumoniae* infections in childhood. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(1):92-4.
30. Domínguez O, Rojo P, De Las Heras S, Folgueira D, Contreras JR. Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(8):733-4.
31. Shieh WJ. Human adenovirus infections in pediatric population - An update on clinico-pathologic correlation. *Biomed J.* 2022;45(1):38-49

32. Fleisher GR. Evaluation of sore throat in children. En: UpToDate; 2022 [en línea] [consultado el 03/11/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-sore-throat-in-children>
33. Gallego A, Carballal M, Balaguer JV, García Vera C, Morillo B, Cañavate C. Características clínicas de la población pediátrica infectada por coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2) atendida en Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria. 2022;24(31).
34. Mitchell MS, Sorrentino A, Centor RM. Adolescent pharyngitis: a review of bacterial causes. Clin Pediatr (Phila). 2011;50(12):1091-5.
35. Ebell MH, Call M, Shinholsen J, Gardner J. Does this patient have infectious mononucleosis?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. JAMA. 2016;315(14):1502-9.
36. Kaur R, Morris M, Pichichero ME. Epidemiology of acute otitis media in the postpneumococcal conjugate vaccine era. Pediatrics. 2017;141(3):e20170181.
37. Pichichero ME. Complications of streptococcal tonsillopharyngitis. En: UpToDate; 2021 [en línea] [consultado el 03/11/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/complications-of-streptococcal-tonsilopharyngitis>
38. Bennett J, Moreland NJ, Oliver J, Crane J, Williamson DA, Sika-Paotonu D, et al. Understanding group A streptococcal pharyngitis and skin infections as causes of rheumatic fever: protocol for a prospective disease incidence study. BMC Infect Dis. 2019;19(1):1-10.
39. Steer A, Giibofsky A. Acute rheumatic fever: epidemiology and pathogenesis. En: UpToDate [en línea] [consultado el 03/11/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/acute-rheumatic-fever-epidemiology-and-pathogenesis>
40. Orefici G, Cardona F, Cox CJ, Cunningham MW. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti V (eds.). *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. Oklahoma: University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. pp. 827-68.
41. Le Marechal F, Martinot A, Duhamel A, Pruvost I, Dubos F. Streptococcal pharyngitis in children: a meta-analysis of clinical decision rules and their clinical variables. BMJ Open. 2013;3(3):e001482.
42. Sore throat (acute): antimicrobial prescribing. En: National Institute for Care and Health Excellence; 2018 [en línea] [consultado el 28/04/2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng84>
43. Chiappini E, Principi N, Mansi N, Serra A, De Masi S, Camaioni A, et al. Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. Clin Ther. 2012;34(6):1442-58.e2.
44. Banerjee S, Ford C. Clinical decision rules and strategies for the diagnosis of group a streptococcal infection: a review of clinical utility and guidelines. CADTH Rapid Response Rep Summ Crit Apprais. 2018;1-25.
45. Fornes Vivas R, Robledo Díaz L, Carvajal Roca E, Navarro Juanes A, Pérez Feito C. Utilidad de los criterios clínicos para el adecuado diagnóstico de la faringoamigdalitis en la urgencia pediátrica. Rev Esp Salud Pública. 2019;93:20-1.
46. Brennan-Krohn T, Ozonoff A, Sandora TJ. Adherence to guidelines for testing and treatment of children with pharyngitis: a retrospective study. BMC Pediatr. 2018;18(1):43.
47. Dooling KL, Shapiro DJ, Van Beneden C, Hersh AL, Hicks LA. Overprescribing and inappropriate

- antibiotic selection for children with pharyngitis in the United States, 1997-2010. *JAMA Pediatr.* 2014;168(11):1073-4.
48. Fernández González N, Herrero-Morín JD, Sánchez Solís G, Pérez Méndez C, Molinos Norniella C, et al. Variabilidad e idoneidad en el tratamiento antimicrobiano de las faringoamigdalitis agudas pediátricas en Asturias, España. *Arch Argent Pediatr.* 2012;110:207-13.
49. Malo S, Bjerrum L, Feja C, Lallana MJ, Poncel A, Rabanaque MJ. Prescripción antibiótica en infecciones respiratorias agudas en atención primaria. *An Pediatría.* 2015;82(6):412-6.
50. Hijano Bandera F, Piñeiro Pérez R, Orden Martínez B. Técnicas de detección rápida del antígeno estreptocócico. En: Guía ABE [en línea] [consultado el 03/11/2022]. Disponible en: <https://www.guia-abe.es/anexos-tecnicas-de-deteccion-rapida-del-antigeno-estreptococico>
51. Cohen JF, Pauchard JY, Hjelm N, Cohen R, Chalumeau M. Efficacy and safety of rapid tests to guide antibiotic prescriptions for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6(6):CD012431.
52. García Vera C, Cemeli Cano M, Peralta Rufas EM, Romeo Lázaro E, Pina Gadea MB. Test rápido de detección de antígeno estreptocócico en faringoamigdalitis: impacto sobre el uso de antibióticos. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2017;19(76):345-54.
53. Bird C, Winzor G, Lemon K, Moffat A, Newton T, Gray J. A pragmatic study to evaluate the use of a rapid diagnostic test to detect group A streptococcal pharyngitis in children with the aim of reducing antibiotic use in a UK Emergency Department. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37(5):E249-51.
54. Shapiro DJ, Barak-Corren Y, Neuman MI, Mandl KD, Harper MB, Fine AM. Identifying patients at lowest risk for streptococcal pharyngitis: a national validation study. *J Pediatr.* 2020;220:132-8.e2.
55. Piñeiro Pérez R, Hernández Martín D, Ángel Carro Rodríguez M, Casado Verrier E, Reques Cosme R, Carabaño Aguado I. Adecuación del diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda a las guías actuales. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2016;18(72):317-24.
56. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7(7):CD010502.
57. Lean WL, Arnup S, Danchin M, Steer AC. Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;134(4):771-81.
58. Batista Díaz N, Bordes Benítez A, Díez Gil O, Le cuona Fernández M, Lara Pérez M. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto respiratorio superior. En: Cercenado E, Cantón R (eds.). *Procedimientos en Microbiología Clínica - Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* SEIMC; 2006.
59. Rao A, Berg B, Quezada T, Fader R, Walker K, Tang S, et al. Diagnosis and antibiotic treatment of group A streptococcal pharyngitis in children in a primary care setting: impact of point-of-care polymerase chain reaction. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):1-8.
60. 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(3):E145-7.
61. Tanz RR, Ranniger EJ, Rippe JL, Dietz RL, Oktem CL, Lowmiller CL, et al. Highly Sensitive molecular assay for group A streptococci over-identifies

- carriers and may impact outpatient antimicrobial stewardship. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(8):769-74.
62. Pichichero ME. Treatment and prevention of streptococcal pharyngitis in adults and children. En: UpToDate; 2022 [en línea] [consultado el 03/11/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-streptococcal-pharyngitis-in-adults-and-children>
63. Pearce S, Bowen AC, Engel ME, De la Lande M, Barth DD. The incidence of sore throat and group A streptococcal pharyngitis in children at high risk of developing acute rheumatic fever: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2020;15:e0242107.
64. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis. *Circulation.* 2009;119(11):1541-51.
65. American Academy of Pediatrics. Group A Streptococcal Infections. En: Kimberlin D, Brady MT, Jackson M, Long S (eds.). Red Book: 2018 Report of The Committe on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. AAP; 2018. pp. 748-62.
66. Ochoa Sangrador C, Vilela Fernández M, Cueto Baelo M, Eiros Bouza JM, Ingla Galiana L. Adecuación del tratamiento de la faringoamigdalitis aguda a la evidencia científica. *An Pediátr.* 2003;59(1):31-40.
67. Piñeiro Pérez R, Calvo Rey C, Medina Claros AF, Bravo Acuña J, Cabrera García L, Fernández-Llamazares CM, et al. Uso empírico de antibióticos en niños en España. Resultados de una Encuesta Pediátrica Nacional 2012 (Estudio ABES). *An Pediátr.* 2013;79(1):32-41.
68. Youngster I, Avorn J, Belleudi V, Cantarutti A, Díez-Domingo J, Kirchmayer U, et al. Antibiotic use in children – A cross-national analysis of 6 countries. *J Pediatr.* 2017;182:239-44.e1.
69. Llor C, Cots JM, Boada A, Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Munck A, et al. Variabilidad de la prescripción antibiótica en las infecciones respiratorias en dos países de Europa. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2005;23(10):598-604.
70. Breese BB. Treatment of beta hemolytic streptococcal infections in the home; relative value of available methods. *J Am Med Assoc.* 1953;152(1):10-4.
71. Bass JW, Person DA, Chan DS. Twice-daily oral penicillin for treatment of streptococcal pharyngitis: less is best. *Pediatrics.* 2000;105(2):423-4.
72. Nakao A, Hisata K, Fujimori M, Matsunaga N, Komatsu M, Shimizu T. Amoxicillin effect on bacterial load in group A streptococcal pharyngitis: comparison of single and multiple daily dosage regimens. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):1-6.
73. Van Driel ML, De Sutter AIM, Thorning S, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):CD004406.
74. Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner RA, Pusic MV, Al Othman MA. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(8):CD004872.
75. Wessels MR, Ferretti JJ. Pharyngitis and scarlet fever. En: Ferretti J, Stevens D, Fischetti V (eds.). *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations.* Oklahoma: University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016.
76. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cefalosporin versus penicillin treatment of group A

- streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics*. 2004;113(4):866-82.
77. Baquero-Artigao F, Michavila A, Suárez-Rodríguez Á, Hernández A, Martínez-Campos L, Calvo C. Documento de consenso de la SEIP, SEICAP, AEPAp y SEPEAP sobre antibioterapia en alergia a penicilina o amoxicilina. *An Pediatría*. 2017;86:99. e1-99.e9.
78. Casey JR, Pichichero ME. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2005;40(12):1748-55.
79. Montes M, Tamayo E, Mojica C, García-Arenzana JM, Esnal O, Pérez-Trallero E. What causes decreased erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*? Dynamics of four clones in a southern European region from 2005 to 2012. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(6):1474-82.
80. Alós JL, Aracil B, Oteo J, Torres C, Gómez-Garcés JL. High prevalence of erythromycin-resistant, clindamycin/miocamycin-susceptible (M phenotypy-
pe) *Streptococcus pyogenes*: results of a Spanish multicentre study in 1998. Spanish Group for the Study of Infection in the Primary Health Care Setting. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45(5):605-9.
81. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(7):2953-9.
82. Calle-Miguel L, Iglesias Carbajo AI, Modroño Riaño G, Pérez Méndez C, García García E, Rodríguez Nebra S, et al. Evolución del consumo de antibióticos a nivel extrahospitalario en Asturias, España (2005-2018). *An Pediatría*. 2021;95(6):438-47.
83. Dale JB, Batzloff MR, Cleary PP, Courteney HS, Good MF, Grandi G, et al. Current Approaches to Group A Streptococcal Vaccine Development. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti V (eds.). *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. Oklahoma: University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016.

Sinusitis y sus complicaciones. Celulitis preseptal y orbitaria

Fernando Baquero Artigao⁽¹⁾, Alicia Berghezan Suárez⁽²⁾, Blanca Bravo Queipo de Llano⁽³⁾

⁽¹⁾Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. Magíster en Infectología Pediátrica. Universidad Complutense de Madrid. Madrid.

⁽²⁾Servicio de Pediatría. Hospital de Dénia (Marina Salud). Alicante.

⁽³⁾Servicio de Pediatría y Áreas Específicas. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Barquero Artigao F, Berghezan Suárez A, Bravo Queipo de Llano B. Sinusitis y sus complicaciones. Celulitis preseptal y orbitaria. Protoc diagn ter pediatr. 2023;2:81-96.



RESUMEN

La rinosinusitis es la inflamación de la mucosa nasal y de uno o más senos paranasales. Generalmente, es de etiología viral, aunque puede complicarse con una sobreinfección bacteriana (rinosinusitis aguda bacteriana [RSAB]). Las principales bacterias implicadas son *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) no tipificable, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) y *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*). Los síntomas clínicos de la RSAB son poco específicos y similares a los de un catarro común prolongado. El diagnóstico es clínico, y se han definido tres patrones de presentación: infección prolongada (síntomas respiratorios de más de diez días de evolución), empeoramiento clínico de síntomas (agravamiento o aparición de nuevos síntomas a partir del 6.^º-7.^º día) e inicio grave (mal estado general, fiebre > 39 °C y secreción purulenta al menos tres días, de aparición brusca). Las pruebas complementarias (analíticas, tomografía computarizada [TC]) se reservan para los casos con sospecha de complicaciones. El tratamiento de elección es amoxicilina oral a dosis altas, reservando la vía intravenosa para los casos complicados o de mala evolución. Las complicaciones de la sinusitis son poco frecuentes, pero potencialmente graves. Se dividen en complicaciones intracraneales y extracraneales, siendo las celulitis preseptal y orbitaria las más habituales. El manejo de la celulitis preseptal es conservador, con antibioterapia vía oral. La celulitis orbitaria requiere tratamiento intravenoso y, en algunos casos, quirúrgico.

Palabras clave: sinusitis; rinosinusitis; catarro común; celulitis preseptal; celulitis orbitaria.

SINUSITIS AND ITS COMPLICATIONS. PRESEPTAL AND ORBITAL CELLULITIS

ABSTRACT

Rhinosinusitis is the inflammation of nasal and paranasal sinuses' mucosa. It is usually caused by viruses, although it can be complicated by a bacterial superinfection (acute bacterial rhinosinusitis [ABRS]). The main bacteria involved are: non-typeable *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) and *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*). The clinical symptoms of ABRS are nonspecific and similar to those of a prolonged common cold. The diagnosis is based on clinical symptoms, and three forms of presentation have been defined: prolonged infection (respiratory symptoms for more than ten days), clinical worsening (worsening or appearance of new symptoms from the 6th-7th day) and severe onset (sudden appearance, poor general condition, fever > 39 °C, and purulent discharge for at least three days). Complementary tests (blood tests, computed tomography [CT]) are reserved for cases with suspected complications. The treatment of choice is high-dose oral amoxicillin, saving the intravenous route for complicated cases or those with poor evolution. Sinusitis complications are rare but potentially serious. They are divided into intracranial and extra-cranial complications, being preseptal and orbital cellulitis the most common. Management of preseptal cellulitis is conservative with oral antibiotic therapy. Orbital cellulitis requires an intravenous treatment and, in some cases, surgery.

Key words: sinusitis; rhinosinusitis; common cold; preseptal cellulitis; orbital cellulitis.

1. SINUSITIS

1.1. Introducción: definición, fisiopatología y epidemiología

Los senos paranasales maxilar y etmoidal se desarrollan entre el tercer y cuarto mes de gestación y se encuentran neumatizados desde el nacimiento, de modo que la sinusitis se puede desarrollar ya en el lactante. Por el contrario, los senos frontales y esfenoidales permanecen rudimentarios hasta los 5-6 años de edad. Todos los senos continúan desarrollándose a lo largo de la infancia, adquiriendo su morfología definitiva al final de la adolescencia¹.

La mucosa nasal y de los senos paranasales constituyen un *continuum*, por lo que no hay

afectación sinusal exclusiva sin participación previa o concomitante de la mucosa nasal. La inflamación de la mucosa rinosinusal produce un engrosamiento de la misma, así como la pérdida de cilios y una hiperplasia de las células caliciformes, con lo que se obstruyen los ostium de drenaje de los senos. La alteración del flujo normal de las secreciones entre los senos, normalmente estériles, y las fosas nasales provoca hipopresión en los mismos y, por la presión negativa, se aspira flora polimicrobiana nasal. Asimismo, se produce hipersecreción de moco, con aumento de su viscosidad, constituyendo todo ello un medio de cultivo idóneo para el sobrecrecimiento bacteriano².

La sinusitis, actualmente englobada dentro del término rinosinusitis, es la inflamación de la

mucosa nasal y de uno o más senos paranasales, que ocurre habitualmente como complicación de una infección viral del tracto respiratorio superior. Según la duración de los síntomas, la rinosinusitis se puede clasificar en¹:

- **Aguda:** menos de 30 días de evolución de los síntomas, con resolución completa de los mismos.
- **Subaguda:** síntomas persistentes durante 30-90 días, con una microbiología similar a la aguda.
- **Crónica:** síntomas respiratorios durante más de 90 días.

Se define sinusitis aguda **recurrente** cuando el paciente presenta tres episodios de sinusitis aguda en tres meses o cuatro en 12 meses, permaneciendo asintomático entre ellos al menos diez días, y sinusitis **crónica reagudizada** cuando aparecen síntomas nuevos en un paciente con síntomas respiratorios crónicos que no han terminado de desaparecer.

Entre el 10-15% de las infecciones del tracto respiratorio superior se complican con una rinosinusitis aguda bacteriana, que es más frecuente entre los cuatro y los siete años de edad¹.

1.2. Etiología

La **mayoría** de sinusitis agudas son de **causa viral** y los principales agentes etiológicos son los del catarro común: rinovirus, coronavirus, adenovirus, virus influenza y virus respiratorio sincitial. Solo una pequeña proporción de pacientes desarrollará una sobreinfección bacteriana (rinosinusitis aguda bacteriana [RSAB]).

Aunque existen pocos estudios realizados en niños mediante cultivo de punción de los senos (los cultivos de ostium son poco valorables pues se encuentran colonizados por la flora polimicrobiana nasal), los patógenos principalmente implicados son: *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) no tipificable, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) y *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*). Otros agentes menos frecuentes incluyen *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (poco habitual, pero causa frecuente de complicaciones), *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), *Streptococcus* del grupo C, *Peptostreptococcus* spp., *Moraxella* spp., *Eikenella corrodens* (*E. corrodens*) y, rara vez, anaerobios (procesos crónicos y odontogénicos)³.

Las sinusitis causadas por *H. influenzae* tipo b (Hib) y por los serotipos vacunales de *S. pneumoniae* han descendido desde la introducción de las vacunas conjugadas frente a Hib y neumococo¹.

Aunque los patrones de resistencia antibiótica varían según el área geográfica, la vacunación antineumocócica 13-valente ha reducido la incidencia de infección por *S. pneumoniae* resistente a penicilina (especialmente la alta resistencia). Entre el 10-20% de las cepas de *H. influenzae* y prácticamente el 100% de las de *M. catarrhalis* son productoras de betalactamasas. Entre los factores de riesgo para las infecciones por microorganismos resistentes, se encuentran:

- Edad < 2 años.
- Asistencia a guardería.
- Haber recibido tratamiento antibiótico en los 30 días previos.

- Haber estado hospitalizado en los cinco días anteriores.
- Vacunación antineumocócica 13-valente no recibida o con pauta incompleta.
- Residir en áreas con > 10% de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina.

En los pacientes gravemente inmunodeprimidos, se deben tener en cuenta también las infecciones por hongos, como las causadas por Mucorales (*mucormicosis*) o *Aspergillus* ssp. (*aspergilosis invasiva*). Son infecciones graves y potencialmente letales, que por necrosis progresiva de los tejidos se extienden a través de las estructuras óseas rinosinusales y orbitarias, pudiendo llegar a producir afectación intracranial. El diagnóstico precoz mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RMN) y un tratamiento agresivo combinando antifúngicos y cirugía son claves para mejorar la supervivencia de estos pacientes.

1.3. Clínica

Las **manifestaciones clínicas** de la rinosinusitis son **inespecíficas** y, frecuentemente, difíciles de diferenciar de un catarro común persistente o prolongado⁴ (**Tabla 1**).

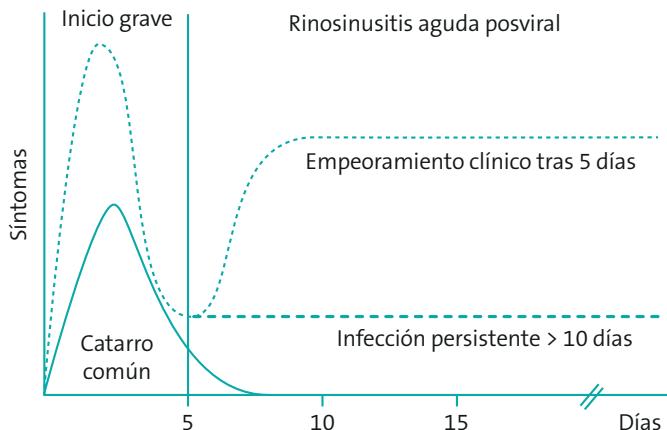
La sinusitis se caracteriza por la presencia de dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser congestión u obstrucción nasal, o rinorrea (anterior o posterior). Además, puede cursar con dolor, sensación de presión facial, tos y pérdida parcial o total del sentido del olfato⁵.

Los síntomas en niños pequeños suelen ser inespecíficos e incluyen irritabilidad, hiporexia, tos, rinorrea, hiposmia, habla nasal, halitosis y mialgias. Los niños mayores y adolescentes presentan clínica más específica, con cefalea y dolor o presión facial en el área del seno paranasal afecto, que se incrementa al inclinar la cabeza hacia delante, pudiendo irradiar el dolor hacia la mandíbula.

Tabla 1. Características clínicas diferenciales entre catarro común y sinusitis aguda⁴

	Catarro común	Sinusitis
Duración	Generalmente, 5-7 días Los síntomas pueden prolongarse hasta los 10 días, pero suele haber una mejoría de todos ellos	Más de 10 días de evolución de síntomas sin mejoría o empeoramiento de los mismos a partir del 6. ^º -7. ^º día
Mucosidad	Clara al inicio, posteriormente purulenta y transición posterior a clara de nuevo	Sin transición a clara o acuosa
Fiebre	En los primeros días de enfermedad (24-48 h) y coincidente con cefalea y mialgias	Aparición más tardía en la evolución de los síntomas
Tos	Empeoramiento progresivo hasta el 3. ^{er} -4. ^o día, con mejoría posterior	Ausencia de mejoría o empeoramiento pasado 3. ^{er} -4. ^o día
Cefalea	Leve, en los primeros días de síntomas	Cefalea más importante, que no se resuelve
Estado general	Bueno	Puede haber afectación del estado general, sobre todo en la forma de inicio grave

Figura 1. Formas de presentación de la sinusitis aguda⁷.



A la exploración, la mucosa nasal suele estar eritematosa y con secreción o goteo posterior hacia la orofaringe. Esta descarga mucopurulenta posterior y la presencia de la misma en el meato nasal son muy sugestivas de RSAB. También se puede acompañar de halitosis, edema periorbitario, palidez de párpados o sensibilidad facial. No son típicas las linfadenopatías cervicales¹.

Existen tres patrones básicos de presentación de las sinusitis agudas, a sospechar en pacientes con infección de tracto respiratorio superior^{6,7} (**Figura 1**):

- **Infección persistente:** consiste en rinorrea (secreción nasal de cualquier tipo), tos diurna (seca o húmeda) o ambas de más de diez días de evolución, sin mejoría. Es la forma de presentación más frecuente. El diagnóstico requerirá la distinción con una infección viral del tracto respiratorio superior prolongada que puede durar hasta 14 días si no se acompaña de fiebre ni afectación del estado general.

- **Empeoramiento clínico:** empeoramiento o nueva aparición de secreción nasal, tos diurna o fiebre tras una mejoría inicial, generalmente a partir del 6.^º-7.^º día de evolución.

- **Inicio grave:** presentación brusca con mal estado general, fiebre > 39 °C y descarga nasal o faríngea purulenta durante al menos tres días consecutivos.

1.4. Diagnóstico

El **diagnóstico** de la RSAB es **clínico** y habitualmente no son necesarias pruebas complementarias⁸. La presencia de dos criterios mayores o un criterio mayor y dos o más menores, en el contexto de uno de los tres patrones de presentación, permitirá realizar el diagnóstico:

- **Criterios mayores:** secreción nasal purulenta anterior, descarga nasal purulenta posterior, congestión u obstrucción nasal, congestión facial, presión o dolor facial, hiposmia o anosmia y fiebre.

- **Criterios menores:** cefalea, otalgia o presión ótica, halitosis, odontalgia, tos, cansancio y fiebre.

Las **pruebas de laboratorio** generalmente **no son necesarias**. Se realizan en casos recurrentes y crónicos para descartar procesos como fibrosis quística, disfunción ciliar o inmunodeficiencias, en pacientes con enfermedades crónicas de base, especialmente en inmunodeprimidos, o cuando se sospechen complicaciones.

Los cultivos de aspirados nasales endoscópicos o las punciones de senos con crecimiento ≥ 10 UFC/ml se consideran el patrón oro para el diagnóstico; sin embargo, estas pruebas no deben realizarse de forma rutinaria. Pueden ser útiles en casos refractarios, en pacientes inmunodeprimidos o con múltiples alergias a antibióticos. Los cultivos de muestras nasales y nasofaríngeas tienen escasa correlación con el aspirado endoscópico pues la mucosa está colonizada por flora polimicrobiana.

Las **pruebas de imagen no están indicadas** en pacientes con sospecha de sinusitis aguda no complicada, ya que se puede apreciar el mismo tipo de cambios que los que se detectarían en un catarro común. Se deben reservar para la sospecha de complicaciones orbitarias e intracraneales o dudas diagnósticas por fracaso terapéutico⁴:

- **Radiografía simple de senos paranasales:** no está recomendada por su baja especificidad en la detección de inflamación. En las proyecciones clásicas de Waters y Caldwell se pueden apreciar niveles hidroáreos que apoyan el diagnóstico. No diferencia etiología viral de bacteriana, por lo que no es de utilidad para el manejo del paciente.

• **TC craneal (con contraste):** está indicada ante sospecha de complicación, inmunodeficiencia o diagnóstico alternativo, así como previo a cirugía, tras un tratamiento apropiado inicial para una RSAB. Las imágenes pueden mostrar niveles hidroáreos, opacificación e inflamación (engrosamiento de la mucosa sinusal > 5 mm), aunque la prueba no es óptima para el diagnóstico diferencial con la ocupación asintomática de infecciones respiratorias víricas de vías altas. También sirve para evaluar erosión y destrucción ósea, especialmente en pacientes inmunodeprimidos o con complicaciones. Tiene como ventaja sobre la RM su mayor disponibilidad y rapidez.

• **RM craneal (con contraste):** es la prueba de elección cuando se sospecha una complicación intracraneal, aunque define peor las estructuras óseas. Permite distinguir inflamación de partes blandas y puede detectar precozmente la extensión de las complicaciones orbitarias e intracraneales. Sin embargo, tiene un elevado coste y menor disponibilidad que la TC.

Otras pruebas de imagen incluyen la endoscopia sinusal, con buena correlación con la TC pero que no se realiza de forma sistemática por su carácter invasivo, y la ultrasonografía de senos paranasales, que es una exploración rápida y con una sensibilidad y especificidad similares a la radiología, pero que debe realizarse por manos expertas y no permite valorar la sinusitis etmoidal ni esfenoidal.

El diagnóstico diferencial^{9,10} deberá incluir otras entidades que puedan cursar con clínica similar, sobre todo en los casos de sinusitis prolongada, refractaria o recurrente (**Tabla 2**).

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la RSAB (especialmente en cuadros prolongados, refractarios o recurrentes)^{9,10}

Tabaquismo pasivo Polución	Produce inflamación crónica de la mucosa respiratoria	Tumor de cavum	Síntomas crónicos unilaterales, secreción sanguinolenta, inflamación facial unilateral
Dismorfia facial, atresia unilateral de coanas, desviación del tabique nasal	Favorecen la obstrucción de los ostium de drenaje	Rinitis alérgica	Suele acompañarse de prurito intenso, sin otros signos infecciosos La rinorrea suele ser clara
Cuerpo extraño	Obstrucción y rinorrea purulenta/maloliente unilateral	Inmunodeficiencias	Déficit de IgA y de subclases de IgG, cursan con infecciones ORL de repetición
Pólipos nasales	Descartar fibrosis quística o sinusitis fúngica alérgica, especialmente si bilaterales	Fibrosis quística Síndrome de cílios inmóviles	Dificultan el movimiento de las secreciones y con ello, favorecen la sobreinfección de las mismas
Reflujo gastroesofágico	Produce inflamación crónica de la mucosa respiratoria	Adenoiditis y tonsilitis	Síntomas de obstrucción, respiración bucal, voz nasal, ruidos respiratorios
Vasculitis ANCA ± granulomatosis de Wegener Síndrome de Churg-Strauss Polangiitis microscópica	En un 50-80% de los casos cursan inicialmente en forma de rinitis, úlceras de mucosa nasal, mastoiditis, epistaxis, sinusitis u otitis	Otras causas de tos crónica	Asma Bronquitis bacteriana prolongada Tos ferina Tuberculosis

RSAB: rinosinusitis aguda bacteriana; **ORL:** otorrinolaringológicas; **ANCA:** anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo.

1.5. Tratamiento^{7,9}

Puesto que la mayoría de las sinusitis agudas son de etiología viral, en aquellos pacientes con buen estado general y sin factores de riesgo puede optarse por observar al paciente durante 48-72 horas con tratamiento sintomático, siempre y cuando los cuidadores sean fiables y explicando los signos de alarma (fiebre alta persistente, alteración del estado general, agravamiento de los síntomas, inflamación frontal o palpebral o clínica neurológica). Debe recomendarse analgesia con ibuprofeno o paracetamol. Los corticoides nasales y las irrigaciones nasales con suero salino reducen la inflamación de la mucosa y alivian la obstrucción nasal en los adultos, por lo que pueden utilizarse como terapia coadyuvante a los antibióticos, aunque

en Pediatría los estudios de eficacia son escasos. No se recomiendan los antihistamínicos, salvo que exista un claro componente alérgico (espesan las secreciones nasales), descongestionantes nasales ni mucolíticos⁸. El uso de corticoides orales, aunque efectivos a corto plazo sobre los síntomas, solo se recomienda en casos de complicaciones y tras valoración por un especialista en Otorrinolaringología (ORL), puesto que existen pocos datos en Pediatría y presentan potenciales efectos adversos, sobre todo en tratamientos prolongados.

La resolución espontánea de la rinosinusitis bacteriana aguda no complicada es alta (60-80%), por lo que actualmente se recomienda restringir la antibioterapia a los niños con agravamiento de los síntomas a partir del 6.^º-7.^º día

o cuando se presenten formas de inicio graves. En niños con síntomas respiratorios prolongados de más de diez días de evolución, pero con evolución clínica favorable, se puede mantener una actitud expectante⁹.

La antibioterapia oral (vía oral [vo]) es la primera opción de tratamiento, siendo de elección amoxicilina a dosis altas (80-90 mg/kg/día). Sin embargo, si existen factores de riesgo (enfermedad crónica, inmunodeficiencia), sospecha de resistencia antibiótica a amoxicilina, fracaso terapéutico o sospecha de sinusitis frontal o etmoidal (con mayor riesgo de complicaciones), debe iniciarse tratamiento con amoxicilina-clavulánico (8:1). En los últimos años, gracias a la inclusión de la vacuna antineumocócica 13-valente, la colonización nasofaríngea por cepas con alta resistencia de neumococo ha descendido y algunos autores¹¹ proponen dosis de amoxicilina de 45 mg/kg/día, aunque en nuestro medio no suelen utilizarse debido a la escasez de datos recientes sobre la sensibilidad de neumococo en infecciones no invasivas. En los casos refractarios a amoxicilina-clavulánico deben descartarse complicaciones asociadas y, si se descartan y el paciente mantiene buen estado general, pueden tratarse con una segunda pauta de antibioterapia oral que incluya metronidazol junto a una cefalosporina oral (cefpodoxima proxetilo, ceftibuteno, cefuroxima axetilo) o levofloxacino. También es posible el tratamiento con ceftriaxona intramuscular (im) si existe intolerancia oral, junto con valoración por Servicio de Otorrinolaringología. Si el paciente no mejora, debe valorarse ingreso para estudio y tratamiento intravenoso (iv).

En alérgicos a penicilina, se recomienda tratamiento con macrólidos, clindamicina (formas

leves) o levofloxacino (formas moderadas) si son reacciones inmediatas, y en las alergias retardadas, cefalosporinas (cefpodoxima proxetilo, ceftibuteno, cefuroxima axetilo).

En cuanto a la duración de la antibioterapia, clásicamente se preconizaban tratamientos prolongados de 2-3 semanas. En la actualidad, la pauta más aconsejada es de diez días o de siete días tras la desaparición de los síntomas, aunque podría alargarse el tiempo de tratamiento en los casos de respuesta parcial (**Tabla 3**).

Generalmente, la evolución es favorable. Se considera fracaso terapéutico si los síntomas no mejoran tras 3-5 días de tratamiento o empeoran después de 2-3 días. En caso de sospecha de rinosinusitis fungica invasiva en niños inmunodeprimidos, se debe llevar a cabo una derivación urgente e ingreso hospitalario, para realización de pruebas complementarias y valoración por ORL debido a la alta tasa de morbilidad⁸.

1.6. Complicaciones

Las complicaciones de la sinusitis son poco frecuentes, pero pueden ser muy graves¹². Suceden en un 4-11% de los casos de RSAB. Se clasifican en extracraneales (u orbitarias) e intracraneales, y son más frecuentes las extracraneales, con pico de incidencia en la primera década de la vida. Ante la sospecha clínica, se recomienda ingreso para antibioterapia iv, realización de pruebas de imagen (RM/TC con contraste) y valoración por ORL y Oftalmología.

1.6.1. Complicaciones extracraneales

Se asocian frecuentemente con infección de los senos etmoidales posteriores o maxilares, con

Tabla 3. Indicaciones de ingreso hospitalario y de tratamiento^{7,9}

Criterios de ingreso		
<ul style="list-style-type: none"> • Fracaso o incumplimiento terapéutico • Mal estado general o aspecto séptico o sospecha de meningitis • Sospecha de complicación: <ul style="list-style-type: none"> - Alteración del nivel de conciencia o síntomas neurológicos - Edema o eritema periorbitario (> 50% oclusión palpebral) - Visión doble - Oftalmoplejia - Agudeza visual reducida - Dolor frontal intenso (unilateral o bilateral) - Inflamación frontal 		
Indicaciones de tratamiento		
Vía oral	Sin factores de riesgo	Amoxicilina: 80-90 mg/kg/día c/8 h
	Con factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de resistencia ATB • Enfermedad crónica • Inmunodeficiencia 	Amoxicilina-clavulánico (8:1) ^a : 80-90 mg/kg/día c/8 h
	Con alergia inmediata a penicilina	<ul style="list-style-type: none"> • Casos leves: <ul style="list-style-type: none"> - Clindamicina: 20-40 mg/kg/día c/ 6-8 h - Claritromicina: 15 mg/kg/día c/12 h - Azitromicina: 10 mg/kg/día x 3 días o azitromicina: 10 mg/kg el 1º día + 5 mg/kg x 4 días más • Casos moderados: <ul style="list-style-type: none"> - Levofloxacino: 20 mg/kg/día c/12 (< 5 años) o 10 mg/kg/día c/24 h (> 5 años)
	Con alergia retardada a la penicilina	<ul style="list-style-type: none"> • Cefpodoxima: 10 mg/kg/día c/12 h (máx. 400 mg/día) • Ceftibuteno: 9 mg/kg c/24 h (máx. 400 mg/día) • Cefuroxima-axetilo: 30 mg/kg/día c/12 h
	Con intolerancia oral	<ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxona im 50 mg/kg/24 h x 3-5 días e intentar completar hasta 10 días con pauta oral
	Segunda línea de tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • Fracaso terapéutico • Intolerancia a antibioterapia de primera línea 	<ul style="list-style-type: none"> • Si amoxicilina: amoxicilina-clavulánico • Si amoxicilina-clavulánico: <ul style="list-style-type: none"> - Metronidazol 30 mg/kg/día c/6 h + cefalosporinas (cefpodoxima, ceftibuteno o cefuroxima) o levofloxacino • Si no mejora con pauta anterior: <ul style="list-style-type: none"> - Ceftriaxona im 50 mg/kg/24 h x 3-5 días

Vía intravenosa	Sin complicaciones o sinusitis preseptal que requiera ingreso	Elección: • Amoxicilina-clavulánico (10:1) ^a , 100 mg/kg/día c/6-8 h Alternativas: • Cefotaxima 150-200 mg/kg/día c/6-8 h • Ceftriaxona 50-100 mg/kg/día c/12-24 h Si alergia inmediata a penicilina: • Levofloxacino: 20 mg/kg/día c/12 (< 5 años) o 10 mg/kg/día c/24 h (> 5 años)
	Con complicaciones	• Celulitis orbitaria: cefotaxima 150-200 mg/kg/día c/6-8 h + clindamicina 40 mg/kg/día c/6-8 h • Complicación intracranial: cefotaxima 150-200 mg/kg/día c/6-8 h + metronidazol 30 mg/kg/día c/6-8 h + vancomicina 60 mg/kg/día c/6-8 h, o meropenem 120 mg/kg/día c/8 h + vancomicina 60-80 mg/kg/día c/6-8 h (en casos graves)

ATB: antibioterapia; **im:** intramuscular. ^aEn este caso, como hay que cubrir neumococo, se recomienda utilizar presentaciones de amoxicilina-clavulánico en las que hay mayor proporción de amoxicilina frente a clavulánico, es decir, 8:1 vía oral (100/12,5 mg) y 10:1 vía intravenosa (2 000/200 mg).

extensión a la órbita directamente a través de la lámina papirácea, y con menos frecuencia, con afectación de los senos frontales.

- **Absceso subperióstico:** aparece sobre todo en niños mayores, por afectación ósea (osteitis) de senos maxilares, etmoidales o frontales. Los abscesos subperiósticos de senos maxilares y etmoidales suelen afectar a la órbita, con desplazamiento del globo ocular hacia abajo y lateralmente, así como limitación de los movimientos oculares y de la agudeza visual.

El absceso subperióstico secundario a sinusitis frontal se denomina tumor inflamatorio de Pott. Se caracteriza por fiebre, cefalea e inflamación fluctuante de la frente, y es característico en adolescentes. Requiere antibioterapia intravenosa y drenaje quirúrgico con desbridamiento del hueso necrótico. En muchos casos, existe asociación con complicaciones intracraneales simultáneas, especialmente absceso epidural. Es frecuente el aislamiento de *Streptococcus*

spp. (*S. constellatus*, *S. intermedius* o *S. anginosus*).

- **Absceso orbital:** es difícil de distinguir de la celulitis orbital si no se realizan pruebas de imagen, pero aparece como complicación de la misma en un 24% de los casos. Los pacientes con un absceso orbital suelen presentar signos más graves: proptosis grave, oftalmoplejía completa e incluso afectación de la agudeza visual que puede progresar a ceguera irreversible.
- **Mucocele:** lesión crónica, benigna y expansiva de los senos paranasales con infiltrado mucoso y de células epiteliales. Se desarrolla generalmente en el seno frontal como resultado de su obstrucción por inflamación o traumatismo. Se pueden infectar y formar abscesos que causen erosión de la pared del seno con potencial extensión intracraneal o intraorbitaria.
- **Celulitis preseptal y celulitis orbital:** se detallan en un apartado posterior.

1.6.2. Complicaciones intracraneales

Suelen ser secundarias a sinusitis frontal o etmoidal, causadas por émbolos sépticos transmitidos desde las venas de la base del cráneo que penetran en la duramadre. También se puede producir por extensión directa de una osteomielitis o a través de defectos óseos u orificios del cráneo. El mayor pico de incidencia se sitúa en torno a los 13 años. Estas complicaciones deben tratarse de forma urgente con antibioterapia a dosis altas cubriendo siempre anaerobios, así como con drenaje neuroquirúrgico y endoscópico de los senos afectados. A pesar de un tratamiento agresivo, existen casos de discapacidad a largo plazo que cursan con hemiparesia, afasia, hidrocefalia, epilepsia, defectos visuales e incluso muerte.

- **Absceso intracraneal:** el absceso epidural es la complicación intracraneal más frecuente, seguido por el empiema subdural y el absceso cerebral. Suelen presentarse con fiebre, náuseas y vómitos, papiledema y cefalea intensa, además de clínica neurológica: signos focales y letargia en el caso del absceso epidural; irritación meníngea, convulsiones y déficit neurológico progresivo en los abscesos subdurales; y rigidez de nuca, alteración del nivel de conciencia y déficits focales (III y VI pares craneales) en los abscesos cerebrales.
- **Meningitis:** puede producirse como complicación de la sinusitis de cualquier localización.
- **Trombosis séptica del seno cavernoso:** es típica la presencia de proptosis bilateral,

exoftalmos, cefalea retroocular, neuralgia, oftalmoplejía completa y alteraciones de los pares craneales VI y VII. Está indicada la angiorresonancia para el diagnóstico.

2. CELULITIS PRESEPTAL Y ORBITARIA¹³

2.1. Introducción y etiología

Las celulitis preseptal y orbitaria (o postseptal) se distinguen en función de su extensión hacia la órbita, considerando el septo orbitario como estructura delimitante. Ambas cursan con edema e inflamación palpebral, por lo que su distinción clínica inicial puede ser complicada, pero crucial para el manejo de los pacientes.

- **Celulitis preseptal:** extensión periorbitaria anterior al septo orbitario, que produce una inflamación palpebral localizada, sin afectación de la órbita. Suelen tener buena respuesta a tratamiento antibiótico con amoxicilina-clavulánico y buena evolución.
- **Celulitis orbitaria o postseptal:** extensión orbitaria de la infección que puede cursar con diplopía por limitación de los movimientos oculares, dolor a la movilización ocular, oftalmoplejía y proptosis. El manejo requiere hospitalización para vigilancia, realización de pruebas complementarias y tratamiento antibiótico iv y, en ocasiones, corticoides iv y cirugía.

La sinusitis se ha descrito como la causa más frecuente de desarrollo de celulitis orbitaria, mientras que la celulitis preseptal puede ser también secundaria a una agresión superficial de la piel. En los casos de foco sinusal, los microorganismos causantes son predominantemente *S. au-*

reus, S. pneumoniae, Streptococcus del grupo viridans y anaerobios. Cuando el origen de la infección son traumatismos, heridas cutáneas faciales, infecciones del lagrimal (dacriocistitis o dacrioadenitis) o una conjuntivitis, *S. aureus* y *S. pyogenes* son los agentes más frecuentes. Las infecciones odontogénicas, producidas por patógenos anaerobios de la boca, también pueden extenderse a las estructuras orbitarias y periorbitarias. Por último, también puede producirse una infección por vía hematogena (*S. pneumoniae* y *Hib*) o a partir de la manipulación de la órbita, como son los procedimientos quirúrgicos o las prótesis oculares (enterobacterias gram-negativas y *Staphylococcus coagulasa negativo*).

2.2. Clínica

La celulitis preseptal cursa frecuentemente con rinorrea, hiperemia conjuntival, secreción ocular y edema palpebral, mientras que la presencia de diplopía, movimiento extraocular doloroso, oftalmoplejía y proptosis nos orientará a una celulitis orbitaria¹⁴ (**Tabla 4**).

En niños menores de cinco años, la celulitis preseptal es tres veces más frecuente que la orbitaria, sin embargo, en este grupo de pacientes, la exploración física resulta más dificultosa por la falta de colaboración y la menor capacidad de informar de alteraciones de la visión o en el movimiento ocular. En estos casos, es necesario apoyarse en los datos que aportan las pruebas complementarias.

2.3. Diagnóstico

Para el diagnóstico diferencial nos basaremos en la clínica, junto con la ayuda de pruebas de laboratorio y de imagen. La clasificación de Chandler permite evaluar la profundidad de la infección mediante TC craneal.

Suele existir un aumento de parámetros analíticos infecciosos en ambas entidades, con leucocitosis y neutrofilia, más significativa en casos de celulitis orbitaria. Además, se ha descrito que un aumento de proteína C reactiva (PCR) $> 120 \text{ mg/l}$ orienta a infección orbitaria. En

Tabla 4. Diferencias entre celulitis preseptal y orbitaria¹⁴

	Preseptal	Orbitaria
Edad	< 5 años	Todas las edades
Fiebre	No o escasa	Habitual, puede ser alta
Estado general	Bueno	Afectado
Dolor con los movimientos oculares	No	Sí
Diplopía	No	Sí
Oftalmoplejía (limitación de movimientos)	No	Sí o no objetivable
Proptosis	No	Sí o no objetivable
Agudeza visual	Normal	Normal o disminuida
Reacción pupilar	Normal	Puede ser anormal
Leucocitosis y neutrofilia	Suele estar presente	Habitual y más marcada
Elevación de reactantes (PCR)	Elevación leve o moderada	Habitualmente $> 120 \text{ mg/l}$

cuanto a las pruebas de imagen, la TC craneal (con contraste) ha demostrado ser eficaz para localizar la infección y detectar precozmente aquellos pacientes subsidiarios de cirugía; sin embargo, dada la buena evolución de los pacientes generalmente con tratamiento médico y la radiación que supone para el paciente, se debería reservar para casos con dudas diagnósticas o ausencia de mejoría. La RM se reserva para los casos de sospecha de complicaciones cerebrales, tromboflebitis del seno cavernoso o valoración de los abscesos con mayor precisión (precirugía). Como en cualquier infección, deben extraerse hemocultivos y, en casos de meningismo, se debe realizar una punción lumbar.

El aislamiento microbiológico (Gram, cultivo) suele ser escaso y, de obtenerse, consiste en la secreción a través de heridas abiertas, por lo que la mayoría de guías clínicas recomiendan iniciar antibioterapia de amplio espectro con buena difusión al sistema nervioso central, cubriendo los microorganismos más frecuentes en función del origen de la infección, con ajuste posterior si existe aislamiento.

2.4. Tratamiento

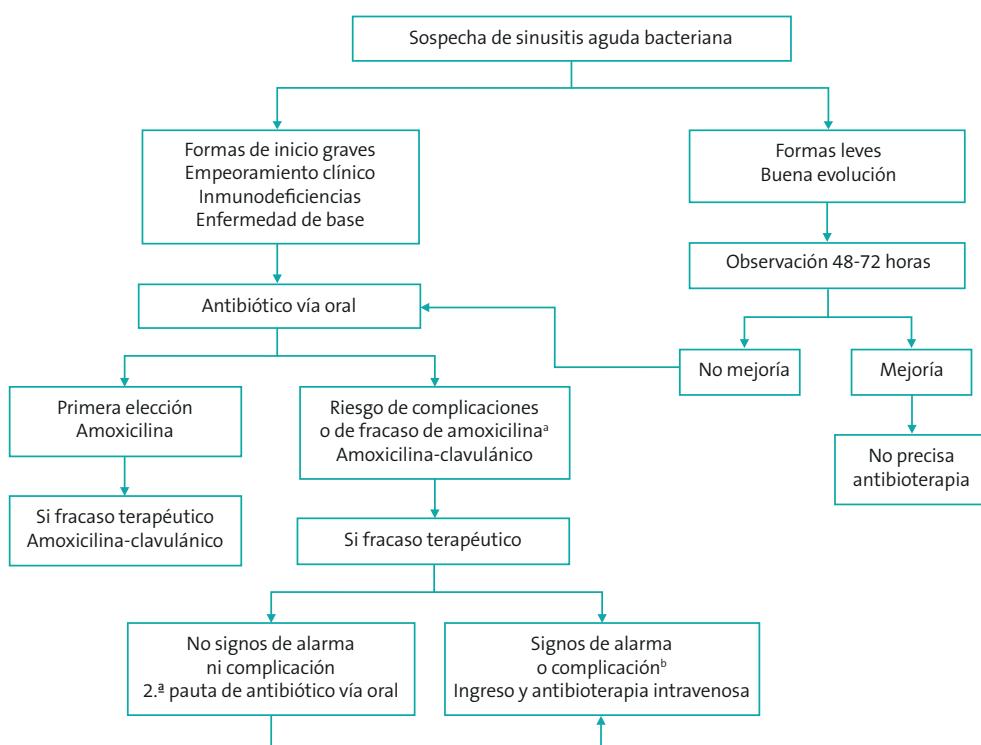
• **Celulitis preseptal^{4,15}:** los pacientes mayores de un año o con síntomas leves pueden ser tratados con **antibioterapia oral**. Los casos con síntomas moderados o graves y los lactantes menores de un año deben recibir tratamiento iv inicial. La respuesta suele ser rápida y completa, por lo que la **duración del tratamiento** debe ser de **5-7 días** si la evolución es buena, prolongándose hasta los diez días si la clínica persiste. El manejo antibiótico puede resumirse como:

— Sin ingreso hospitalario (vo):

- Amoxicilina-clavulánico (8:1 = 100/12,5 mg): 80 mg/kg/día c/8 h (máx. 3 g/día).
 - Alternativa: cefpodoxima: < 12 años, 10 mg/kg/día c/12 h (máx. 200 mg/dosis); en ≥ 12 años, 400 mg c/12 h. También podrían emplearse ceftibuteno o cefuroxima.
 - Sospecha de infección por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) (población inmigrante desde áreas de alta endemia, colonización o infecciones previas en niño o familiares), añadir a los anteriores: trimetoprim-sulfametoaxazol (TMP/SMX), 8-12 mg/kg/día de TMP c/12 h, máx. 160 mg TMP c/12 h; o clindamicina, 30-40 mg/kg/día c/6-8 h (máx. 1,8 g/día).
 - Si sospecha de anaerobios, añadir metronidazol vo: 30 mg/kg/día c/6 h (si el paciente no está en tratamiento con amoxicilina-clavulánico o clindamicina).
 - Alérgicos a penicilina: levofloxacino 20 mg/kg/día c/12 h (< 5 años) o 10 mg/kg/día c/24 h (> 5 años) (máx. 500 mg/día). Si sospecha de anaerobios, añadir metronidazol.
- Con ingreso hospitalario (< 1 año, afectación del estado general, dolor ocular e imposibilidad de apertura, fracaso tratamiento oral):
- Amoxicilina-clavulánico iv (10:1 = 2 000/200 mg), 100 mg/kg/día c/8 h (máx. 8 g/día).
 - Si sospecha de SARM, añadir clindamicina, vancomicina o linezolid.

- Si sospecha de anaerobios, añadir metronidazol iv.
 - **Celulitis orbitaria^{13,14}:** además del tratamiento antibiótico intravenoso, algunos autores recomiendan corticoides intravenosos (1-2 mg/kg/día c/12 h durante los primeros días de tratamiento) para mejorar rápidamente la inflamación y la extensión intraorbitaria y mejorar la sintomatología del paciente. La antibioterapia en los casos de afectación orbitaria se prolonga al menos hasta los **21 días**. Debe administrarse inicialmente por vía iv y se podrá pasar a vo cuando el paciente presente mejoría clínica significativa en ausencia de corticoides, se encuentre afebril y con reactantes en descenso. El tratamiento recomendado como terapia empírica de inicio es:
- Elección: cefotaxima iv 150-200 mg/kg/día c/6-8 h + clindamicina iv 40 mg/kg/

Figura 2. Algoritmo de manejo de la sinusitis aguda bacteriana



^aRiesgo de complicaciones o de fracaso de amoxicilina: niños menores de dos años, tratamiento reciente (< 1 mes) con amoxicilina, sinusitis esfenoidal o frontal, celulitis preseptal incipiente, inmunodeprimidos o con enfermedad importante de base, y síntomas muy intensos o prolongados (> 1 mes). ^bSignos de alarma o complicación: alteración del estado general o aspecto séptico, fiebre alta persistente, sospecha de meningitis, alteración del nivel de conciencia o síntomas neurológicos, edema o eritema periorbitario (> 50% oclusión palpebral), visión doble, oftalmoplejía, agudeza visual reducida, dolor frontal intenso (unilateral o bilateral) e inflamación frontal.

día c/6-8 h (máx. 2,7 g/día). Esta última puede sustituirse por vancomicina o linezolid en casos graves o si se sospecha *S. aureus* resistente a clindamicina. Como alternativa a cefotaxima, en casos complicados puede utilizarse meropenem iv 60 mg/kg/día c/6-8 h (máx. 6 g/día).

- Si se sospecha afectación intracranial: cefotaxima iv + metronidazol 30 mg/kg/día c/6-8 h (máx. 4 g/día) + vancomicina 60 mg/kg/día c/6-8 h. Alternativa: meropenem iv 120 mg/kg/día c/8 h + vancomicina.

Algunos pacientes tratados más tarde pueden no responder al tratamiento médico y requerir drenaje quirúrgico de abscesos subperiósticos u orbitarios. Se valorará la cirugía en los casos de celulitis orbital sin mejoría tras 48-72 horas de antibioterapia iv y en los casos de absceso orbital bien definido y tamaño $\geq 1\text{cm}$.

3. ALGORITMO

Ver [Figura 2](#).

BIBLIOGRAFÍA

1. Leung AKC, Hon KL, Chu WCW. Acute bacterial sinusitis in children: an updated review. *Drugs Context*. 2020;9:2020-9-3.
2. Gómez Gabaldón N, Manzanares Arnaiz C, Noguero Cánovas L, Juan Armas J. Manejo de las rinosinusitis en Atención Primaria. *Semergen*. 2018;44(7):492-9.
3. DeMuri GP, Eickhoff JC, Gern JC, Wald ER. Clinical and virological characteristics of acute sinusitis in children. *Clin Infect Dis*. 2019;69(10):1764-70.
4. Wald ER. Acute bacterial rhinosinusitis in children: microbiology and management. En: UpToDate; 2021 [en línea] [consultado el 03/11/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/acute-bacterial-rhinosinusitis-in-children-microbiology-and-management>.
5. Jaume F, Valls-Mateus M, Mullol J. Common cold and acute rhinosinusitis: up-to-date management in 2020. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(28):1-10.
6. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy SM, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*. 2013;132:e262-80.
7. Arcinowicz M. Acute sinusitis in daily clinical practice. *Otolaryngol Pol*. 2021;75(4):40-50.
8. DeBoer DL, Kwon E. Acute sinusitis - 2021. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 31613481.
9. Martínez Campos L, Albañil Ballesteros R, De la Flor Bru J, Piñeiro Pérez R, Cervera J, Baquerro Artigao F, et al. Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la sinusitis. *An Pediatr*. 2013;79(5):1-12.
10. De la Flor i Bru J. ORL para el pediatra. En: Manual de Pediatría M. Cruz. 4.^a ed. Mardia (Madrid): Ergon; 2020. pp. 1568-9.
11. Torretta S, Drago L, Marchisio P, Gaini L, Guastella C, Moffa A, et al. Review of systemic antibiotic treatments in children with rhinosinusitis. *J Clin Med*. 2019;8(8):1162.

12. Wyler B, Mallon WK. Sinusitis update. *Emerg Med Clin N Am.* 2019;37(1):41-54.
13. Miranda-Barrios J, Bravo-Queipo-de-Llano B, Baquero-Artigao F, Granados-Fernandez M, Noval S, Rabanal I, et al. Preseptal versus orbital cellulitis in children: an observational study. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40:969-74.
14. Gappy C, Archer SM. Orbital cellulitis. Pre-septal cellulitis. En: UpToDate; 2021 [en línea] [consultado el 03/11/2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/preseptal-cellulitis?search=Furunculosis&topicRef=110530&source=related_link
15. Bae C, Bourget D. Periorbital cellulitis. En: StatPearls, National Library of Medicine; 2022. [en línea] [consultado el 03/11/2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470408/>

Otitis media aguda y otitis externa. Mastoiditis

Marta Cruz Cañete⁽¹⁾, David López Martín⁽²⁾

⁽¹⁾Servicio de Pediatría. Hospital de Montilla. Córdoba.

⁽²⁾Servicio de Pediatría. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga.

Cruz Cañete M, López Martín D. Otitis media aguda y otitis externa. Mastoiditis. Protoc diagn ter pediatr. 2023;2:97-110.



RESUMEN

La otitis media aguda (OMA) se define como la presencia aguda y sintomática de exudado e inflamación en el oído medio. Es una de las infecciones más frecuentes en la infancia. El diagnóstico combina clínica, más inespecífica a menor edad del niño, y exploración otoscópica. El síntoma más característico es la otalgia, y el abombamiento timpánico y la otorrea, los signos de mayor valor. Los principales otopatógenos son *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), con cambios derivados de la introducción de las vacunas conjugadas. Son factores de mal pronóstico evolutivo el inicio de OMA antes de los seis meses, OMA recurrente o recidivante y antecedente familiar de OMA complicada. En el tratamiento de la OMA es prioritario el control del dolor, que puede ser intenso los primeros días aun con el inicio de antibioterapia. La OMA es en general autolimitada, con resolución completa en el 90%, por lo que se recomienda tratamiento sintomático y observación en niños sin factores de riesgo y buen estado general, indicando antibioterapia si empeoramiento, otorrea espontánea, en menores de seis meses, OMA bilateral en menores de dos años o existencia de factores de riesgo. La amoxicilina a dosis altas (y en ciclos de 5-7 días en mayores de dos años) es de elección en la mayoría de los casos. En niños con tubos transtimpánicos, la vía tópica es de elección. La mastoiditis aguda es la complicación más frecuente de la OMA. Requiere antibioterapia parenteral y puede dar lugar a complicaciones intratemporales e intracraneales graves.

Palabras clave: otitis media aguda; otalgia; mastoiditis; otitis externa.

ACUTE OTITIS MEDIA, ACUTE OTITIS EXTERNA, OTOMASTOIDITIS

ABSTRACT

Acute otitis media (AOM) is defined as the acute onset of symptoms and effusion in the middle ear. It is one of the most common infections in children. The diagnosis is the subtler the younger and is supported into symptoms and otoscopy. The most characteristic symptom is ear pain,

and eardrum bulging and otorrhea are the most specific features. The main otopathogens are *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), subordinated to the changes introduced by conjugated vaccines. The predictors of morbility and complicated disease are first episode below six months of age, recurrences and previous severe AOM in relatives. It is mandatory the management of ear pain, which could be very severe at the onset despite antibiotic treatment. AOM is usually self-limited in 90% of cases, and it is recommended just analgesia in patients out of risk groups and well-appearing. Antibiotics are indicated if worsening, otorrhea, toddlers below six months, bilateral AOM below two years or belonging to risk group. High-dose amoxicillin is the main choice in the majority of cases (in a short course of five to seven days in children above two years old). Topical antibiotics are the first line treatment in tympanostomy tube carriers. Acute otomastoiditis is the main complication in AOM, and requires parenteral antibiotics to avoid progression to intratemporal or intracranial complications.

Key words: acute otitis media; earache; otomastoiditis; acute otitis externa.

1. DEFINICIÓN Y FORMAS CLÍNICAS¹

- **Otitis media (OM):** presencia de **exudado** en oído medio (seroso, mucoso, purulento, mixto). Según el tiempo de evolución de dicho exudado y la asociación o no de síntomas, existen diferentes formas clínicas:
 - **Otitis media aguda (OMA):** OM con síntomas y signos de presentación **aguda** (< 48-72 horas) secundarios a la **inflamación**, como abombamiento de la membrana timpánica (MT), otalgia o síntomas más inespecíficos en lactantes, como irritabilidad/llanto, insomnio, rechazo de tomas, vómitos o diarrea.
 - **OMA esporádica:** episodio aislado.
 - **OMA de repetición,** que a su vez puede ser:
 - **OMA persistente:** reagudización de los síntomas antes de la semana de finali-
 - **OMA recidivante:** reaparición de los síntomas después de una semana de finalizada la curación del episodio anterior, por lo que se consideran distintos procesos (recaída verdadera).
 - **OMA recurrente:** tres o más episodios en seis meses, o cuatro o más en 12 meses (al menos uno de ellos en los últimos seis meses).
 - **OM subaguda o con exudado (OME)** (antes OM serosa): exudado sin síntomas (o muy leves o hipoacusia de transmisión).
 - **OM crónica con exudado:** si el exudado se prolonga más de tres meses.
 - **OM supurativa crónica (OMSC):** otorrea indolora de más de tres meses.

2. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La OMA es una de las infecciones más frecuentes en la infancia y, por tanto, motivo de consulta habitual en Pediatría. Afecta al 50-85% de los menores de tres años, siendo la causa más frecuente de prescripción de antibióticos a esa edad². En Reino Unido se prescriben antibióticos en casi el 90% de los episodios.

La incidencia va ligada a la introducción de vacunación universal contra *Haemophilus* y neumococo, con una importante reducción de casos por este último según la inmunización abarca mayor número de serotipos³. Se estima que, a los tres años, dos de cada tres niños ya han padecido al menos un episodio de OMA y a los cinco años, el 90%; uno de cada tres presentará otitis de repetición².

En general, los episodios de OMA surgen en el contexto de infección del tracto respiratorio superior. El pico de máxima incidencia se encuentra entre los seis y los 24 meses y es ligeramente más frecuente en niños que en niñas (como la mayoría de las infecciones en la infancia)⁴. Cuando el primer episodio de OMA ocurre antes de los seis meses, existe un riesgo aumentado de OMA recurrente, mientras que si sucede en mayores de tres años es improbable que desencadene un cuadro grave o recurrente⁵.

2.1. Factores de riesgo^{2,4}

Los factores de riesgo de OMA son:

- Edad menor de dos años (después, las recurrencias tienden a disminuir).
- Primer episodio de OMA antes de los seis meses.

- Sexo masculino.
- Antecedente familiar de OMA recurrente (en relación con la anatomía de la trompa de Eustaquio).
- Asistencia a guardería (mayor exposición a virus y colonización por bacterias otopatógenas).
- Hermanos (especialmente menores de cinco años).
- Estación fría (coinciéndo con la estacionalidad de los patógenos virales).
- Lactancia artificial.
- Tabaquismo pasivo, contaminación ambiental.
- Uso de chupete.
- Prematuridad.
- Inmunodeficiencias.

3. ETIOLOGÍA DE LA OTITIS MEDIA AGUDA

La nasofaringe representa un microbioma complejo donde múltiples especies de bacterias y virus interactúan entre sí. La progresión de comensal a patógeno en el caso de las bacterias suele estar facilitada por una infección vírica de la vía aérea superior, sobre todo en la mayoría de infecciones por neumococo y *Haemophilus*.

3.1. Bacterias

Los principales otopatógenos aislados son, por orden de frecuencia, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*),

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) y *Streptococcus pyogenes*. Los cultivos bacterianos son positivos en el 75% de los casos, y esta detección aumenta con la realización de PCR (sobre todo para *Moraxella catarrhalis*, que ocuparía un tercer lugar)³.

En un estudio realizado en Israel, tras la introducción de la vacunación neumocócica 13-valente (PCV13) se recogió una disminución de OMA de forma global y casi desaparecieron los casos de serotipos (ST) incluidos en la vacuna⁴. En series españolas, PCV13 ha reducido en torno al 72% los casos de OMA por estos ST de neumococo, siendo reemplazado por *H. influenzae* no tipable (que representa casi la mitad de los casos) en solitario o en asociación: la coinfección neumococo + *Haemophilus* está favorecida por ST menos virulentos, más asociados a colonización que a enfermedad invasiva³.

La reducción de ST vacunables ligados a mayor resistencia a beta-lactámicos en ocasiones conduce a un fenómeno de reemplazo por otros ST con un perfil de adquisición de resistencias de forma rápida, que podría explicar que la tasa de resistencia global no haya descendido de forma importante, y precisa de vigilancia epidemiológica^{3,7}. Por consiguiente, por el momento parece prudente mantener las recomendaciones sobre dosis altas de amoxicilina y ceftriaxona. A pesar de la frecuencia de aparición de aislamientos de *H. influenzae*, la frecuencia de producción de beta-lactamasas es muy baja y no parece justificado emplear amoxicilina/clavulánico de entrada^{7,9}.

En general, en los estudios hay gran correlación entre el aislamiento de *S. aureus* en OMA y su colonización nasofaríngea, sobre todo en au-

sencia de neumococo o *Haemophilus*. Su crecimiento en casos de otorrea sugiere que podría tratarse de una contaminación en conducto auditivo externo (CAE)³.

En neonatos, la OMA podría estar producida por los patógenos que habitualmente producen sepsis neonatal (*Streptococcus agalactiae* [*S. agalactiae*], bacilos gramnegativos entéricos y *S. aureus*).

3.2. Virus

Los virus, en solitario, podrían causar el 30-50% de los casos según las series. Destacan el virus respiratorio sincitial, **influenzavirus** y **metapneumovirus**, además de **picornavirus (rinovirus, enterovirus)**, **coronavirus** y **adenovirus**, aunque la circulación de estos últimos no parece asociarse con el aumento de casos de OMA en la comunidad. Las recurrencias son más frecuentes si hay coinfección vírica-bacteriana por mayor inflamación del oído medio, menor función neutrófílica y peor llegada del antibiótico al sitio de infección⁵.

3.3. Otros patógenos

Mycobacterium tuberculosis, *Corynebacterium diphtheriae* y *Clostridium tetani*; parásitos (*Ascaris lumbricoides*) y hongos (*Blastomyces dermatitidis*, *Candida* y *Aspergillus spp.*), aunque son muy infrecuentes⁵.

4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de OMA se basa en la clínica y la exploración otoscópica. En general, en niños mayores de tres años, los síntomas son más específicos y con un inicio más brusco y reciente.

Los niños con tubos transtimpánicos y OMA presentarán otorrea y rara vez otalgia, salvo oclusión del tubo o irritación de la piel. Especialmente en los más pequeños, puede haber síntomas inespecíficos como fiebre, vómitos, diarrea o disminución del apetito.

La ausencia de síntomas específicos hace necesaria la otoscopía para el diagnóstico, siendo el abombamiento de la MT el criterio más relevante, ya que traduce la existencia de exudado e inflamación¹⁰.

Siguiendo la definición de OMA, la Asociación Americana de Pediatría¹¹ estableció unos criterios para su diagnóstico que se mantienen vigentes a día de hoy:

1. Exudado en oído medio:

- Abombamiento timpánico (valor predictivo positivo [VPP] de 83-99%).
- Neumatoscopia alterada (disminución o ausencia de movilidad timpánica).
- Timpanograma plano.
- Otorrea (no debida a otitis externa).

2. Presentación aguda.

3. Signos de inflamación del oído medio:

- Oinalgia: es el mejor predictor de OMA, aunque no siempre está presente y es difícil de valorar en los más pequeños, en los que un despertar brusco, un llanto inconsolable o la irritabilidad diurna prolongada e injustificada clásicamente se han atribuido a otalgia.

- Enrojecimiento timpánico: en general, la MT se observará opaca, amarillenta o blanca. El enrojecimiento de la MT sin abombamiento no es frecuente en la OMA y tiene un VPP de solo el 15%; una MT roja o hemorrágica no es específica (inflamación aguda, vasodilatación por manipulación, fiebre elevada o llanto)¹⁰.

La aplicación estricta de estos criterios puede dejar fuera casos de OMA, por lo que el Consenso de la Asociación Española de Pediatría y Otorrinolaringología¹² diferenció entre:

- **OMA confirmada:** se cumplen los tres criterios, es decir, aparición aguda de otalgia o equivalente y otoscopia (+) u otorrea.

• **OMA probable:**

- Otoscopia significativa (sin otalgia).
- Oinalgia o equivalente (sin otoscopia concluyente: mala colaboración, visualización incompleta).

En OMA probable se debe individualizar cada caso para evitar el sobrediagnóstico, aunque en presencia de **factores de riesgo de mala evolución** (edad menor de seis meses, OMA recurrente o recidivante y antecedente familiar de OMA complicada), si asocia catarro de vías altas se considerará OMA confirmada.

El **diagnóstico etiológico**, con obtención de muestra de exudado a través de timpanocentesis, está indicado en OMA complicada o refractaria al tratamiento y en neonatos. La asociación de conjuntivitis es más frecuente en la OMA por *H. influenzae* no tipable (síndrome otitis-conjuntivitis). La miringitis bullosa (in-

flamación y vesículas en la MT) suele ser más dolorosa. Está causada por los mismos patógenos que la OMA sin bullas y no difieren en tratamiento y pronóstico¹⁰.

4.1. Diagnóstico diferencial

Ver **Tabla 1.**

- Oinalgia: otitis externa, traumatismo de oído, infecciones de garganta, cuerpo extraño o síndrome de la articulación temporomanubular.
- Otorrea: otitis externa, cuerpo extraño, OMSC, otorrea hemorrágica u otolicuorrea (LCR) tras traumatismo¹⁰.

primeras horas o días, sobre todo en lactantes pequeños. Por ello, se debe pautar paracetamol o ibuprofeno según la edad, a dosis habituales (ibuprofeno 20 mg/kg/día y paracetamol 60 mg/kg/día). Algunas publicaciones recomiendan su administración a dosis elevadas (ibuprofeno 30-40 mg/kg/día y paracetamol 90 mg/kg/día) cuando la otalgia sea muy intensa y, sobre todo, en los primeros días¹³. En otros trabajos se recoge como primera opción ibuprofeno por su efecto antiinflamatorio, o la combinación de ambos, aunque sin evidencia suficiente que respalde estas recomendaciones¹⁴. En caso de dolor moderado o importante, se pueden emplear opioides o derivados siguiendo la escala analgésica de la OMS.

5. TRATAMIENTO DE LA OTITIS MEDIA AGUDA

5.1. Control del dolor

El tratamiento de la OMA debe abordar siempre la otalgia. Habitualmente, el inicio de antibiótico no es suficiente para controlar el dolor en las

primeras horas o días, sobre todo en lactantes pequeños. Por ello, se debe pautar paracetamol o ibuprofeno según la edad, a dosis habituales (ibuprofeno 20 mg/kg/día y paracetamol 60 mg/kg/día). Algunas publicaciones recomiendan su administración a dosis elevadas (ibuprofeno 30-40 mg/kg/día y paracetamol 90 mg/kg/día) cuando la otalgia sea muy intensa y, sobre todo, en los primeros días¹³. En otros trabajos se recoge como primera opción ibuprofeno por su efecto antiinflamatorio, o la combinación de ambos, aunque sin evidencia suficiente que respalde estas recomendaciones¹⁴. En caso de dolor moderado o importante, se pueden emplear opioides o derivados siguiendo la escala analgésica de la OMS.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la OMA

En común en OMA y OME	OMA	OME
• Exudado en la cavidad del oído medio, disminuyendo la movilidad de la MT y dándole un aspecto "turbo" u opaco	<ul style="list-style-type: none"> • MT abombada, blanquecina o amarillo pálido (por la presencia de pus en la cavidad del oído medio), menos frecuente eritematoso. Puede haber perforación con otorrea • Síntomas secundarios a la inflamación 	<ul style="list-style-type: none"> • MT retraída o en posición neutra, de coloración ámbar, gris o azulada. Se pueden ver burbujas o nivel hidroaéreo a su través • Asintomático. A veces, hipoacusia de transmisión y malestar
En común OMA y otitis externa	OMA	Otitis externa
• Otorrea y otalgia	<ul style="list-style-type: none"> • Infección de vía respiratoria superior • Otoscopia previamente descrita • La otalgia mejora con la perforación de la MT e inicio de la otorrea. Signo del trago negativo (en lactantes puede ser positivo) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de exposición al agua o manipulación del canal auditivo externo (por ejemplo, limpieza con hisopos o rascado) • Dolor al traccionar pabellón o trago, edema/eritema en conducto auditivo externo

OMA: otitis media aguda; **OME:** otitis media con exudado; **MT:** membrana timpánica.

oral en mayores de tres años sin antibioterapia ni perforación timpánica, aunque no disponemos de estos preparados en nuestro medio. La aplicación de **calor local** podría servir de ayuda (accesible y seguro)^{5,15}.

5.2. Tratamiento antimicrobiano

La OMA es, generalmente, una infección auto-limitada en niños sin factores de riesgo. En el 90% de ellos, la resolución completa de la clínica tendría lugar tras siete u ocho días, y en el 80% los síntomas serán más intensos durante los tres primeros días. En niños sin factores de riesgo de mala evolución y con buen estado general, se recomienda inicialmente una **actitud expectante**⁹.

- **Antibióticos sistémicos:** se recomiendan, de entrada, en los siguientes casos^{11-13,15}:

- Mal estado general (triángulo de evaluación pediátrica [TEP] alterado).
- Persistencia de otalgia después de tres días o empeoramiento significativo en cualquier momento.
- Factores de riesgo de desarrollo de complicaciones (menores de seis meses, malformaciones craneofaciales, síndrome de Down, inmunodeficiencias, OMA recurrente o persistente o familiares de primer grado con secuelas óticas por enfermedad inflamatoria).
- Menores de dos años con OMA bilateral.
- Otorrea espontánea (un 15-20% de las OMA). Se considera factor de riesgo de mala evolución. Las diferencias clínicas y

evolutivas entre las OMA que cursan con o sin otorrea podrían estar relacionadas con diferencias entre las bacterias causantes y sus patrones de resistencias.

El uso de antibióticos reduce la duración de los síntomas y la ocupación del oído medio y disminuye discretamente el riesgo de perforación timpánica espontánea y la aparición de otitis contralateral. Sin embargo, aumenta las resistencias antimicrobianas y la aparición de alteraciones gastrointestinales o exantema cutáneo.

El antibiótico de elección es la amoxicilina a dosis altas (para obtener concentraciones suficientes frente a neumococo resistente a penicilina) y en ciclos cortos de 5-7 días para OMA no grave en mayores de dos años y de diez días en la OMA grave, OMA recurrente o persistente. Se empleará amoxicilina-clavulánico si no existe mejoría en 48-72 horas y, de entrada, en menores de seis meses, que se tratarán durante diez días^{1,3,7,14} (**Tablas 2 y 3**).

- **Papel de los antibióticos de administración tópica:** en portadores de tubos transtimpánicos que presenten otorrea, el tratamiento tópico ha demostrado ser más efectivo que el oral, siendo de elección el empleo de quinolonas (no ototóxico). En niños con otorrea por ruptura espontánea de la MT no existe evidencia a favor de su uso¹⁶.

5.3. Indicaciones de ingreso

Pacientes menores de dos meses, con afectación del estado general, falta de respuesta al tratamiento ambulatorio (48-72 horas), vómitos que impidan la tolerancia oral, otitis media supurada crónica, sospecha de com-

Tabla 2. Esquema de tratamiento recomendado

Escenario	OMA confirmada	OMA probable
≤ 6 meses	Tratar con antibiótico (elección amoxicilina/clavulánico 10 días) (en < 2 meses, ingreso hospitalario y si síntomas de gravedad ^a , tratamiento iv)	
6-24 meses	Tratar con antibiótico (elección: amoxicilina 7-10 días)	Tratar si síntomas de gravedad ^a o afectación bilateral (elección: amoxicilina 7-10 días)
> 24 meses	Tratar si síntomas de gravedad ^a o afectación bilateral (elección: amoxicilina 5-7 días)	Observación
Fracaso terapéutico ^b	Si tratamiento previo con amoxicilina → asociar clavulánico Si tratamiento previo con amoxicilina/clavulánico → ceftriaxona Si previamente ceftriaxona → abordaje ORL, cultivo y tratamiento dirigido	
Alergia a penicilina	No anafilaxia → cefuroxima Anafilaxia → azitromicina o claritromicina o clotrimoxazol	

OMA: otitis media aguda; **ORL:** otorrinolaringológico; **iv:** intravenoso. ^aSíntomas de gravedad: afectación del estado general, otalgia intensa, fiebre ≥ 39 °C. ^bFracaso terapéutico: si a las 48-72 h del inicio del tratamiento antibiótico el cuadro clínico no ha mejorado.

Tabla 3. Dosis de los principales antibióticos empleados en la OMA y sus complicaciones

Fármaco	Posología	Dosis máxima
Amoxicilina	80-90 mg/kg/día cada 8-12 h	3 g
Amoxicilina/clavulánico (8:1)	80-90 mg amoxicilina/kg/día cada 8-12 h	3 g
Cefuroxima	30 mg/kg/día cada 12 h	2,5 g
Ceftriaxona	50 mg/kg/día cada 24 h	4 g
Cefotaxima	200 mg/kg/día cada 6-8 h	12 g
Ceftazidima	150 mg/kg/día cada 8 h	6 g
Clindamicina	30-40 mg/kg/día cada 8 h	2 g
Metronidazol	40 mg/kg/día cada 8 h	2 g
Clarithromicina	15 mg/kg/día cada 12 h	1 g
Azitromicina	10 mg/kg/día cada 24 h 5 mg/kg/día los restantes 4 días	500 mg
Levofloxacino	10 mg/kg/día cada 12 h (6 meses-5 años) o 24 h (> 5 años)	500 mg

OMA: otitis media aguda.

plicación supurada intratemporal o intracranal o inmunodepresión grave. En portadores de implantes cocleares, el ingreso debe considerarse en los primeros dos meses tras el implante, en caso de antecedente de malformación del oído interno o fistula LCR-oído

interno, de afectación del estado general o de sospecha o evidencia de mastoiditis o meningitis. En el resto de casos, se puede valorar antibioterapia oral tras consultar con Otorrinolaringología (ORL) y con revisión a las 24 horas^{1,15}.

6. PREVENCIÓN. PROFILAXIS

- La **lactancia materna** tiene un efecto beneficioso sobre el desarrollo de OMA: se le atribuyen razones inmunológicas, mecánicas (al potenciar el desarrollo de la musculatura facial) y microbiológicas (al disminuir la colonización nasofaríngea por bacterias otopatógenas). Por contra, son condiciones predisponentes la exposición al **humo del tabaco** y el uso del **chupete** después de los seis meses (se postula que favorece el reflujo de secreciones nasofaríngeas con la succión, así como cambios en la estructura dental que condicionan disfunción de la trompa de Eustaquio). En niños con OMA recurrente, se debe evitar su uso o hacerlo en períodos cortos, como al inicio del sueño^{2,17}. Se recomienda la **vacunación antigripal y antineumocócica** conjugada 13-valente (disminuye la colonización y transmisión de serotipos vacunales)³. No existe evidencia para recomendar el uso de probióticos, xilitol o vitamina D, entre otros¹⁷.
- **Actitud expectante o proactiva frente a la prevención de nuevos episodios** en la OMA recurrente. Es importante individualizar cada caso, teniendo en cuenta los factores de riesgo de OMA (ver apartado 2 del Protocolo) y otros como^{16,17}:
 - Condiciones que predispongan a la recurrencia (por ejemplo, paladar hendido, disfunción de la trompa de Eustaquio, malformaciones craneofaciales, síndrome de Down, inmunodeficiencias, discinesia ciliar, etc.).
 - Comorbilidades asociadas a retraso madurativo o del lenguaje, en las que la recurrencia de OMA pueda condicionar negativamente su evolución (por ejemplo, hipoacusia, retraso en la adquisición del lenguaje, retraso mental, trastorno visual, trastorno del espectro autista, etc.).
 - Perforación timpánica espontánea recurrente, que puede asociarse a OMC supurativa. Persistencia de exudado entre los episodios que condicionan cierta hipoacusia y malestar.
 - Episodios graves, con mucho dolor o fiebre alta.
- **Tubos de timpanostomía (TT)**: permiten el drenaje del oído medio y su aireación, reduciendo significativamente la prevalencia de OMC y la pérdida auditiva que puede conllevar. Disminuyen la incidencia de OMA y, sobre todo, la severidad, el dolor y la duración de los episodios, y reducen la exposición a antibióticos al poderse simplificar el tratamiento con el uso de gotas¹⁷. Están indicados en OMC con exudado con dificultades auditivas documentadas o con síntomas atribuibles, total o parcialmente, a la misma, como malestar, problemas de comportamiento o de rendimiento escolar, afectación en la calidad de vida o alteraciones en el equilibrio (vestibulares)¹⁶.
- La **adenoidectomía** no es una medida preventiva primaria efectiva. Se recomienda junto con los TT si existen síntomas directamente relacionados con adenoides (infección adenoidea u obstrucción nasal) y a partir de los cuatro años de edad para evitar futuras recurrencias y la necesidad de nueva colocación de TT.

- **Profilaxis con amoxicilina** (20-40 mg/kg/día en una dosis diaria) en meses de invierno, nunca más de seis meses y en casos muy seleccionados. Reduce el número de episodios a la mitad (de tres a 1,5 episodios/año), aunque dicha protección no persiste al interrumpir la profilaxis y es posible que se seleccionen microorganismos resistentes en la colonización nasofaríngea¹⁸. Si a pesar de la profilaxis presente, se da un episodio de OMA, el antibiótico de elección sería amoxicilina-clavulánico.

7. COMPLICACIONES DE LA OTITIS MEDIA AGUDA: MASTOIDITIS

Los cambios en la mucosa del oído medio suelen implicar al resto de componentes (narinas, trompa de Eustaquio y celdillas mastoideas) y la extensión del proceso supurativo en las estructuras adyacentes en una OMA puede llevar a complicaciones graves. Aunque son raras en nuestra área, tienen una morbilidad elevada y es obligado descartarlas en el paciente inestable o con mal aspecto mediante una exploración minuciosa. Se aborda principalmente la mastoiditis por su gravedad y frecuencia dentro de este grupo.

7.1. Mastoiditis

Es la complicación grave más frecuente en la OMA (1,8-3,8/10 000 episodios, con una incidencia anual de 1,2-6/100 000), aunque en descenso desde la introducción de vacunas conjugadas. Es más frecuente en los menores de dos años y en algunos casos podría ser la presentación del cuadro de la infección ótica o aparecer en pacientes que ya estaban en tratamiento antibiótico por OMA.

El material purulento se acumularía en la cavidad mastoidea, con posterior destrucción de celdillas mastoideas y formación de cavidades abscesificadas y progresión por contigüidad, que originaría las complicaciones asociadas intratemporales (absceso subperióstico, parálisis facial, laberintitis, petrositis) o intracraneales (meningitis, tromboflebitis de senos venosos, empiema subdural o epidural, absceso temporal cerebral o cerebeloso y pseudotumor cerebral). En algunos casos, también podrían darse formas clínicas paucisintomáticas o subagudas; la mastoiditis crónica es una complicación de la otitis media secretora que no es objeto de este protocolo y que puede originar procesos diferentes a los descritos.

De entrada, esperaremos encontrar los mismos microorganismos que en los casos de OMA. En mastoiditis subagudas o crónicas, sí comienza a aislarse *S aureus* o *Pseudomonas* (mastoiditis crónica, OMA de repetición o colesteatoma). En formas polimicrobianas, pueden aislarse *Fusobacterium* o *Bacteroides*, que suelen asociarse a formas graves de mal pronóstico.

El diagnóstico es clínico y la presentación depende de la edad, la gravedad y la presencia o no de complicaciones añadidas. Debe sospecharse ante antecedente o presencia de OMA con dos o más de los siguientes: desplazamiento del pabellón auricular, eritema retroauricular, edema con borramiento del surco retroauricular (signo de Jacques), dolor a la palpación en zona mastoidea o fluctuación (sospecha de absceso subperióstico).

En las pruebas analíticas, frecuentemente aparece leucocitosis > 15 000 células/mm³ con predominio de neutrófilos y elevación de proteína C reactiva y procalcitonina. Idealmente, debe

recogerse exudado ótico para estudio microbiológico y hemocultivo.

El estudio de imagen está indicado ante la sospecha de complicaciones o mala respuesta al tratamiento médico tras 48-72 horas. La radiografía simple tiene poca utilidad incluso en formas complicadas. La tomografía computarizada (TC) es la prueba de elección en los casos de sospecha de colesteatoma, afectación importante del estado general al ingreso, sospecha de complicación neurológica o fracaso del tratamiento médico. La resonancia magnética (RM) con gadolinio se debe realizar cuando la TC con contraste es negativa y ante la sospecha de complicación neurológica por su mayor sensibilidad en la detección de colecciones extraaxiales y complicaciones vasculares asociadas^{19,20}.

El manejo de la mastoiditis, por su gravedad, requiere de ingreso hospitalario para tratamiento intravenoso y valoración por parte de ORL. Los criterios de indicación quirúrgica (miringotomía con o sin colocación de drenaje transtimpánico, mastoidectomía) y el momento más idóneo están sujetos a controversia y provienen, mayoritariamente, de opiniones de expertos, por lo que se recomienda individualizar: en los últimos años, la tendencia es a realizar tratamiento conservador salvo en casos complicados o mala evolución. La administración domiciliaria de antibioterapia parenteral con seguimiento estrecho podría ser una opción si la infraestructura sanitaria lo permite.

Inicialmente, se recomienda tratamiento con amoxicilina/clavulánico 10:1 (100-150 mg/kg/día intravenoso [iv]). Como alternativa, en casos graves con osteítis, cefotaxima o ceftriaxona, podría añadirse metronidazol (de elección)

o clindamicina si se sospecha complicación intracraneal. En casos de evolución subaguda, las opciones son vancomicina (poco bactericida), cloxacilina o clindamicina, y levofloxacino (no cubriría *H. influenzae* no tipable). Si se sospecha participación de *Pseudomonas*, se optaría por ceftazidima (poco activo frente a neumococo), cefepime o piperacilina/tazobactam. En casos de hipersensibilidad tipo I a penicilina, se podría emplear vancomicina o levofloxacino. La duración total del tratamiento antibiótico suele ser de 14 días, aunque podría plantearse la vía oral cuando el paciente se encuentre afebril y haya disminuido de forma importante la clínica inflamatoria local^{5,19,21}.

8. OTITIS EXTERNA

La otitis externa aguda (OEA), llamada también otitis del nadador o de las piscinas, es una inflamación difusa del CAE que puede extenderse hasta el pabellón auricular o a la membrana timpánica. La infección bacteriana aguda es la causa más común.

8.1. Etiopatogenia

La humedad y las alteraciones del epitelio del CAE favorecen que la flora habitual provoque la infección. Los gérmenes más frecuentes son *Pseudomonas aeruginosa* y *S. aureus*, aunque también puede tratarse de una infección polimicrobiana. Menos frecuentemente, podemos aislar *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*. La infección fúngica (otomicosis), producida por *Aspergillus* o *Candida*, es poco frecuente como OEA primaria y debe sospecharse ante persistencia de OEA con antibioterapia prolongada.

8.2. Epidemiología

Un 10% de la población la padece en algún momento de su vida, con un pico de incidencia entre los siete y los 12 años, sin diferencias entre sexos. En climas templados, como en España, es más frecuente en verano²².

8.3. Clínica y diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se basa en la aparición de comienzo rápido (48 horas) de síntomas de inflamación del CAE (otalgia, prurito, sensación de ocupación en CAE, dolor a la masticación) y signos de inflamación del CAE (dolor al traccionar pabellón o trago, edema difuso en CAE o eritema, otorrea, linfadenitis regional, eritema timpánico, celulitis de la piel adyacente). El síntoma principal es la otalgia, que puede ser muy intensa y se acentúa al traccionar el pabellón auricular o al presionar el trago. Suele ser unilateral, aunque hasta un 10% de los casos son bilaterales.

Las formas clínicas leves se presentan con molestias, prurito y mínimo edema de CAE, mientras que los cuadros más graves se acompañan de dolor intenso y eritema o edema de partes blandas en pabellón y CAE, con oclusión del mismo, linfadenitis o fiebre. Los casos más graves pueden constituir una verdadera celulitis.

8.4. Diagnóstico diferencial

Forúnculo (otitis externa circunscrita), OMA (fundamentalmente por la otalgia y la otorrea), mastoiditis aguda (por el edema del tejido periauricular, que puede provocar despegamiento), cuerpos extraños en CAE (prurito, dolor), dermatitis de contacto, miringitis bullosa, herpes zóster ótico, celulitis y traumatismos.

8.5. Estudios complementarios

No están indicados de rutina. El cultivo de la otorrea, hemograma y proteína C reactiva podrían ayudar ante dudas diagnósticas y en la valoración de la otitis necrotizante aguda (sobre todo en inmunodeprimidos). En recurrencias o mala respuesta al tratamiento habitual, el cultivo de bacterias y hongos puede resultar de utilidad.

8.6. Factores de riesgo y medidas preventivas

El riesgo de OEA guarda relación con las condiciones del CAE, que favorecen la inflamación y proliferación de microorganismos: humedad, sudoración y natación o inmersión en agua, traumatismos locales (por ejemplo, uso de bastoncillos, auriculares, prótesis auditivas o rascado), enfermedad dermatológica y CAE estrecho o largo. Las medidas preventivas principales serían evitar la limpieza energética del CAE y la humedad, secar los oídos tras el baño o el empleo de gorro o tapones. Existe también la recomendación por grupos de expertos del empleo de gotas de ácido acético 2% o alcohol 70° boricado tras el baño.

8.7. Tratamiento

La vía tópica es de elección y no existen diferencias entre la administración de antibióticos (ciprofloxacino, fusídico, trimetropirima, polimixinas, mupiroicina, ozenoxacino), antisépticos (alcohol 70° boricado, violeta de genciana 0,5%) o acidificantes (ácido acético 2%, acetato de aluminio), asocien o no corticoides. En la sospecha de OEA por hongos puede emplearse clotrimazol 1%. Se debe tener en consideración evitar tratamientos tópicos ototóxicos cuando existe perforación timpánica o sospecha de la misma.

(quinolonas, si se opta por antibióticos). El tratamiento se suele mantener durante siete días, con mejoría a las 48-72 horas. Si no hay respuesta, se debe plantear diagnóstico diferencial. El éxito del tratamiento depende de la adecuada administración del mismo, de que se evite la entrada de agua al CAE, de la limpieza del mismo y de la administración de analgésicos (locales o ibuprofeno a dosis habituales). Los anestésicos tópicos no están indicados en este cuadro²³.

En casos de forúnculo en CAE, debe asociarse tratamiento sistémico (cefadroxilo, cloxacilina, amoxicilina/clavulánico para cubrir *S. aureus*) o, si existe afectación extensa de tejidos blandos o en inmunocomprometidos, tratamiento sistémico para cubrir *Pseudomonas* (ceftazidima, cefepima). El abordaje es fundamentalmente ambulatorio, con ingreso en casos muy seleccionados de sospecha de otitis necrotizante aguda, pericondritis o celulitis secundaria.

NOTA: En el momento de la redacción de este protocolo, los autores se integran dentro de un grupo de trabajo para la elaboración de un documento de consenso entre varias asociaciones pediátricas, cuyas recomendaciones se incorporarán a futuras versiones de este texto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Del Castillo F, Baquero F, De la Calle T, López MV, Ruiz J, Alfayate S, et al. Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la otitis media aguda. An Pediatr (Barc). 2012;77(5):345.e1-e8.
2. Ordóñez S, Palacios C. Guía Clínica de Otitis media aguda infantil. En: Fisterra; 2017 [en línea] [consultado el 25/02/2022]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/otitis-media-aguda-infantil>.
3. Cilveti R, Olmo M, Pérez-Jove J, Picazo JJ, Arimany JL, Mora E, et al. Epidemiology of otitis media with spontaneous perforation of the tympanic membrane in young children and association with bacterial nasopharyngeal carriage, recurrences and pneumococcal vaccination in Catalonia, Spain - The Prospective HERMES Study. PLoS One. 2017;12(2):e0170316.
4. Cubero Santos A, García Vera C, Lupiani Castellanos P. Guía de algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. Otitis media aguda. En: AE-Pap; 2017 [en línea] [consultado el 01/03/2022]. Disponible en: <https://algoritmos.aepap.org/algoritmo/37/otitis-media-aguda>.
5. Pelton SI, Tähtinen P. Acute otitis media in children: epidemiology, microbiology, and complications. En: UpToDate [en línea] [consultado el 25/02/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/acute-otitis-media-in-children-epidemiology-microbiology-and-complications>.
6. Ben-Shalom S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz R, Greenberg D, Dagan R. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in Southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent vaccine. Clin Infect Dis. 2014;59:1724-32.
7. Hullegie S, Venekamp RP, Van Dongen TMA, Hay AD, Moore MV, Little P, et al. Prevalence and antimicrobial resistance of bacteria in children with acute otitis media and ear discharge: a systematic review. Pediatr Infect Dis J. 2021;40:756-62.
8. López González G, Martínez Antón A, Ruiz Contreras J. Otitis media aguda (v.2/2008). Guía-ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección

- del tratamiento antimicrobiano empírico. En: Guía ABE, Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria; 2008 [en línea] [consultado 13/03/2022]. Disponible en: <https://www.guia-abe.es/temas-clinicos-otitis-media-aguda>.
9. Venekamp R, Schilder A, van den Heuvel M, Hay A. Acute otitis media in children. BMJ. 2020;371: m4238.
10. Wald ER. Acute otitis media in children: clinical manifestations and diagnosis. En: UpToDate [en línea] [consultado el 28/02/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/acute-otitis-media-in-children-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
11. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians. Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics. 2004;113:1451-65.
12. Del Castillo F, Delgado A, Rodrigo C, De Liria G, Cervera J, Villafruela MA, et al. Consenso nacional sobre otitis media aguda. An Pediatr (Barc). 2007;66(6):603-10.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. En: NICE; 2018 [en línea] [consultado el 13/03/2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng91>.
14. Sjoukes A, Venekamp RP, van de Pol AC, Hay AD, Little P, Schilder AGM, et al. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev. 2016;12(12):CD011534.
15. Lieberthal A, Carroll A, Chonmaitree T, Ganiats T, Hoberman A, Jackson MA, et al. The diagnosis and management of acute otitis media in children younger than 12 years: Clinical practice guideline. JAMA. 2016;315(14):1501-11.
16. Rosenfeld RM, Tunkel DE, Schwartz SR, Anne S, Bishop CE, Chelius DC, et al. Clinical practice guideline: tympanostomy tubes in children (update). Otolaryngol Head Neck Surg. 2022;166(1_suppl):S1-S55.
17. Pelton S, Marchisio P. Acute otitis media in children: prevention of recurrence. En: UpToDate [en línea] [consultado el 13/03/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/acute-otitis-media-in-children-prevention-of-recurrence>.
18. Leach AJ, Morris PS. Antibiotics for the prevention of acute and chronic suppurative otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD004401.
19. Marom T, Roth Y, Boaz M, Shushan S, Oron Y, Goldfarb A, et al. Acute mastoiditis in children: necessity and timing of imaging. Pediatr Infect Dis J. 2016;35:30-4.
20. Jiménez Huerta I, Hernández-Sampelayo MT. Complicaciones de la otitis media. An Pediatr (Barc). 2003;1(Supl 1):13-23.
21. Chesney J, Black A, Choo D. What is the best practice for acute mastoiditis in children? Laryoscope. 2014;124:1057-9.
22. Maté Cano I, Ordóñez Sáez O, Romero-García A. Otitis externa. En: Guía ABE, Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria; 2019 [en línea] [consultado el 09-03-2022]. Disponible en <https://www.guia-abe.es/temas-clinicos-otitis-externa>.
23. Hui CP, Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Acute otitis externa. Paediatr Child Health. 2013;18(2):96-8.

Parotiditis aguda y parotiditis recurrente

Beatriz Jiménez Montero⁽¹⁾, M.^º del Carmen Suárez Arrabal⁽²⁾, Eva de Lamo González⁽³⁾

⁽¹⁾Unidad de Infectología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.

⁽²⁾Centro de Salud La Marina. Gerencia de Atención Primaria. Santander.

⁽³⁾Servicio de Pediatría. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.

Jiménez Montero B, Suárez Arrabal MC, De Lamo González E. Parotiditis aguda y parotiditis recurrente. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:111-124.



RESUMEN

La parotiditis es una inflamación de la glándula parótida producida generalmente por agentes infecciosos. Existen varios cuadros clínicos diferentes según evolución y el más frecuente de ellos es la parotiditis viral epidémica (paperas), causada por el virus *Paramyxoviridae*. Aunque la parotiditis viral aguda es una enfermedad inmunoprevenible que suele ser benigna, puede producir síntomas generales y complicaciones como la orquitis en varones pospuberales o la meningitis linfocitaria. El segundo cuadro clínico en frecuencia lo constituye la parotiditis recurrente juvenil (PRJ), de causa desconocida. La parotiditis supurada, con salida de material purulento por el conducto de Stenon, es un cuadro poco frecuente y se presenta sobre todo en ancianos y neonatos enfermos. Ante la aparición de inflamación prolongada de la región parotidea es necesario descartar infecciones crónicas como tuberculosis (lesiones granulomatosas) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (lesiones linfoepiteliales benignas). Las pruebas complementarias incluyen serologías, cultivos bacterianos, estudios inmunológicos, biopsias y estudios de imagen como la ecografía y la sialoendoscopia. La PCR es el mejor método diagnóstico disponible para detectar infección por el virus de la parotiditis tanto en individuos vacunados como en no vacunados. El diagnóstico diferencial debe incluir sialolitiasis, quistes, tumores, enfermedades autoinmunes y neumoparotiditis. En la parotiditis viral aguda y en la PRJ el tratamiento es sintomático y la rehidratación abundante es clave. Las sialoadenitis supuradas requieren ingreso hospitalario para tratamiento antibiótico intravenoso inicial y observación clínica. La parotiditis crónica infecciosa (tuberculosis [TBC], VIH) o secundaria a procesos autoinmunes o neoplásicos se manejará de acuerdo al cuadro primario específico.

Palabras clave: parotiditis; sialadenitis; paramyxovirus; glándulas salivares; parotiditis recurrente juvenil.

ACUTE PAROTITIS AND RECURRENT PAROTITIS

ABSTRACT

Parotitis is an inflammation of the parotid gland usually caused by infectious agents. There are several different clinical entities according to evolution, the most frequent being epidemic viral parotitis (mumps), caused by the *Paramyxoviridae* virus. Although acute viral parotitis is a vaccine-preventable disease that is usually benign, it can produce systemic symptoms and complications such as orchitis in postpubertal boys or lymphocytic meningitis. The second most frequent disease is juvenile recurrent parotitis (JRP), of unknown cause. Suppurative parotitis, with discharge of purulent material through Stenon's duct, is a rare condition and occurs mainly in the elderly and sick newborns. Prolonged inflammation of the parotid region requires to rule out chronic infections such as tuberculosis (granulomatous lesions) and human immunodeficiency virus (HIV) (benign lymphoepithelial lesions). Diagnostic tools include serology, bacterial cultures, immunological studies, biopsies and imaging studies such as ultrasound and sialendoscopy. PCR is the best diagnostic test available to detect mumps in both vaccinated and unvaccinated individuals. The differential diagnosis should include sialolithiasis, cysts, tumors, autoimmune diseases and pneumoparotitis. In acute viral parotitis and JRP, treatment is symptomatic, with abundant rehydration being key. Suppurative sialadenitis requires hospital admission for initial intravenous antibiotic treatment and clinical observation. Infectious chronic parotitis (tuberculosis [TB], HIV) or secondary to autoimmune or neoplastic diseases, will be managed according to the specific primary entity.

Key words: mumps; sialadenitis; paramyxovirus; salivary glands; juvenile recurrent parotitis.

1. INTRODUCCIÓN

La parotiditis se define como un proceso inflamatorio que afecta a la glándula parótida ocasionado, generalmente, por agentes infecciosos. Según la etiología, la afectación puede ser unilateral o bilateral, con implicación de otras glándulas salivares, compromiso del estado general o incluso sintomatología sistémica.

Podemos clasificar la parotiditis de origen infeccioso en cuatro grupos: parotiditis viral aguda, parotiditis o sialoadenitis bacteriana, parotiditis crónica y parotiditis recurrente.

1.1. Parotiditis viral aguda

Es la primera causa de infección aguda de las glándulas salivares. También se denomina “parotiditis epidémica” o “paperas”, ya que el principal agente etiológico es el virus de la parotiditis epidémica. La parotiditis viral aguda ha sido una enfermedad característica de la edad pediátrica hasta la introducción de la vacuna en la década de 1970, momento a partir del cual la incidencia disminuyó drásticamente. A pesar de la vacunación sistemática, sigue habiendo olas epidémicas cada 3-5 años.

1.2. Parotiditis o sialoadenitis bacteriana (supurada)

Se caracteriza por que, además del proceso inflamatorio, se puede producir drenaje de material purulento en el orificio del conducto de la glándula. Además de los síntomas locales (glándula inflamada, indurada y dolorosa de forma repentina en la exploración física), generalmente se acompaña de fiebre. En niños, la glándula salivar afectada más frecuentemente es la parótida, aunque puede haber compromiso múltiple. Los cuadros de infecciones agudas supurativas son poco prevalentes y se presentan sobre todo en ancianos y neonatos enfermos. Los factores de riesgo asociados a esta entidad incluyen cualquier proceso que inhiba o enlentezca el flujo salivar, como son la deshidratación, la estenosis ductal, la sialolitiasis o las enfermedades autoinmunes, entre otras.

1.3. Parotiditis crónica

Se define como la inflamación progresiva, indolente y lenta de la glándula parótida durante semanas o meses, que ocurre normalmente en el contexto de un cuadro sistémico y suele tener una etiología bien conocida. Las causas son múltiples e incluyen infecciones, tumores y procesos inmunológicos e infiltrativos.

1.4. Parotiditis recurrente

Se considera un proceso inflamatorio no obstructivo de probable origen multifactorial, que consiste en episodios de duración variable de tumefacción parotídea unilateral o bilateral con intervalos de remisión. La entidad más frecuente es la parotiditis recurrente juvenil (PRJ), que constituye la segunda causa de afectación de las parótidas en la infancia.

2. ETIOLOGÍA

2.1. Parotiditis viral aguda

Está causada fundamentalmente por el virus de la parotiditis epidémica (*Paramyxoviridae*), cuyo reservorio es exclusivamente humano. También se puede producir por otros virus como Epstein-Barr (VEB), parainfluenza 1 y 3, adenovirus, influenza A y VIH (**Tabla 1**). Los cuadros de origen vírico son indistinguibles en su etiología.

2.2. Parotiditis o sialoadenitis bacteriana (supurada)

La bacteria implicada con mayor frecuencia en todos los grupos de edad es *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), aunque también se han aislado en los cultivos bacterias grampositivas (estreptococos), gramnegativas (*Escherichia coli* [*E. coli*], *Klebsiella pneumoniae* [*K. pneumoniae*]), *Pseudomonas aeruginosa* [*P. aeruginosa*]), aerobias y anaerobias, muchas de ellas propias de la cavidad oral (**Tabla 1**). *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), por el contrario, es una causa poco frecuente de parotiditis supurativa. En algunos casos, la infección puede ser polimicrobiana.

2.3. Parotiditis crónica

Se distinguen dos tipos fundamentales, la linfoepitelial (VIH) y la granulomatosa (*M. tuberculosis*, micobacterias atípicas y actinomicosis). La asociación entre VIH y agrandamiento parotídeo es frecuente en niños infectados, sobre todo con el fenotipo HLA DR11. La tuberculosis es una causa rara de parotiditis. De las micobacterias no tuberculosas, el agente causal en la mayoría de los casos es *Mycobacterium avium intracellulare*.

Tabla 1. Parotiditis: cuadros clínicos y agentes etiológicos

Grupo	Entidad	Etiología
Parotiditis aguda vírica	Parotiditis epidémica aguda	Virus de la parotiditis (<i>Paramyxoviridae</i>)
	Otras parotiditis víricas	VEB, virus parainfluenza 1-3 Enterovirus (coxsackie A y B, echovirus), influenza A, CMV, VHS-1, VIH, CML
Parotiditis supurada	Neonatal	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus: agalactiae, pyogenes, viridans, pneumoniae</i> BGN: <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Anaerobios: <i>Peptoestreptococcus</i> , <i>Prevotella</i> y <i>Fusobacterium</i>
	No neonatal	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus: pyogenes, viridans, pneumoniae</i> BGN: <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Burkholderia pseudomallei</i> <i>Moraxella</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> Anaerobios: <i>Peptoestreptococcus</i> , <i>Prevotella</i> y <i>Fusobacterium</i>
Parotiditis crónica	Granulomatosa	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> MAI y otras micobacterias atípicas <i>Bartonella henselae</i> , <i>Actinomices</i>
	Linfoepitelial	VIH
Parotiditis recurrente	Parotiditis recurrente juvenil	Desconocida (aislados <i>Streptococcus</i> spp., <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>)

VEB: virus de Epstein-Barr; **CMV:** citomegalovirus; **VHS:** virus del herpes simple; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **CML:** coriomeningitis linfoцитaria; **BGN:** bacilos gramnegativos; **MAI:** *Mycobacterium avium intracellulare*.

2.4. Parotiditis recurrente

Puede ser producida por virus (VEB, citomegalovirus [CMV], VIH) o por trastornos autoinmunes (síndrome de Sjögren). Si se descartan estas causas, el diagnóstico más probable es el de PRJ, trastorno infrecuente de causa desconocida. Se han propuesto diversos factores etiológicos como malformaciones ductales, factores hereditarios, infecciones retrógradas (virales o bacterianas) a través de los conductos, alergias, procesos autoinmunes e inmunodeficiencias (IgA, déficit de IgG3, etc.). Aunque en algunas ocasiones se han aislado bacterias de la cavidad oral (*Streptococcus* spp., *Strepto-*

coccus pneumoniae [*S. pneumoniae*], *Haemophilus influenzae* [*H. influenzae*]), se desconoce su papel patogénico.

3. ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

El diagnóstico de parotiditis es fundamentalmente clínico. Debe sospecharse ante inflamación en la zona parótidea.

3.1. Anamnesis

Debemos preguntar sobre la duración de los síntomas, número de glándulas involucradas, dolor y

factores que lo exacerban (masticación o alimentos sialogogos), síntomas asociados (fiebre, pérdida de peso, dolor en las articulaciones, sequedad de mucosas), comorbilidades o factores de riesgo previos (enfermedades autoinmunes, radioterapia, administración de contraste intravenoso, ingesta de medicamentos, etc.), cumplimiento del calendario vacunal y episodios previos.

3.2. Exploración física

Debe incluir la inspección y palpación de las glándulas (incluido un examen bimanual con un dedo en la cavidad oral), para determinar el número, la textura y el tamaño de las glándulas involucradas, así como signos de inflamación externa (calor, rubor y edema). La inflamación parótidea se presenta como tumefacción de bordes difusos preauricular y retroauricular.

Se debe incluir en la exploración la palpación cervical, orientada a la búsqueda de adenopatías; la valoración de la cavidad oral, incluido el conducto de Stenon, con masaje de la glándula e intento de drenaje de saliva o material purulento; y la valoración del conducto auditivo, así como la exploración neurológica, incidiendo en los pares craneales trigémino (V) y facial (VII). Es preciso orientar la exploración por aparatos en la búsqueda de complicaciones de la parotiditis epidémica (orquitis, ooforitis, pancreatitis, mastitis, meningitis).

3.3. Pruebas complementarias

- **Analítica sanguínea:** la bioquímica revelará hiperamilasemia. Otros datos analíticos que difieren según la forma de parotiditis son:

- Parotiditis aguda viral: leucopenia con linfocitosis relativa.

— Parotiditis aguda supurada: leucocitosis con desviación a la izquierda.

— Parotiditis recurrente: aumento de reactivos de fase aguda.

- **Ánalisis del líquido cefalorraquídeo** (ante sospecha de meningitis asociada a parotiditis epidémica): glucosa baja, proteínas ligeramente elevadas y pleocitosis hasta 2 000 células. Simulan una causa bacteriana.

- **Detección del ARN del virus de parotiditis por reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR):** prueba de elección para confirmar la infección por su rapidez y elevada sensibilidad y especificidad. No obstante, un resultado negativo no descarta la infección en un paciente con clínica compatible, especialmente si existe un brote de parotiditis. Los tipos de muestras son recogidos por hisopos bucales de exudados del conducto de Stenon, saliva, faringe, orina o líquido cefalorraquídeo. La parótida debe masajearse durante 30 segundos antes de la recogida de la muestra con hisopo bucal. La muestra debe obtenerse idealmente dentro de los tres días desde el inicio del cuadro y no más de ocho días después. Las personas vacunadas pueden eliminar el virus durante un periodo más corto y pueden eliminar cantidades más pequeñas de virus.

- **Cultivo aerobio y anaerobio** del material purulento que drena el conducto de Stenon en la parotiditis aguda supurada.

- **Serología:** IgG e IgM para el virus de parotiditis. Es diagnóstico cuando cumple lo siguiente:

- IgM séricas positivas contra virus de la parotiditis.

- Seroconversión de IgG: aumento significativo entre el título de anticuerpos IgG agudo y convaleciente (x4). No se usa de forma rutinaria en nuestro medio.
 - Limitaciones de la serología: una IgM negativa en una persona con síntomas de parotiditis clínicamente compatibles no descarta el diagnóstico. La IgM puede no ser detectable hasta cinco días tras inicio de parotiditis. Si la muestra se recogió antes de transcurridos tres días desde el inicio de la parotiditis y es negativa, se recomienda realizar PCR o valorar repetir IgM a los 5-10 días del inicio de síntomas. La IgM permanece positiva hasta cuatro semanas después del inicio de la infección. En pacientes previamente vacunados, la respuesta de IgM puede ser transitoria, retardada o no detectada hasta en un 50-85% de los casos. En este colectivo, un resultado positivo de IgG no confirma el diagnóstico; además, no se recomienda determinar la relación entre IgG aguda y convaleciente porque, en el momento de la aparición de los síntomas, los títulos de IgG ya pueden estar elevados.
 - Si los resultados de serologías y PCR son negativos, considerar otras causas potencialmente identificables en el laboratorio: VEB, CMV, virus de la parainfluenza tipos 1 y 3, virus de la influenza A (más comúnmente H3N2), herpes humano 6A y 6B, VHS 1 y 2, coxsackievirus A, adenovirus, parvovirus B19, echovirus, virus de la cromiringitis linfocítica, VIH y micobacterias no tuberculosas.
 - **Otras pruebas:** en parotiditis recurrente, valorar realización de serología de VIH, Mantoux-IGRA, anticuerpos antinucleares y/o estudio inmunológico.
- **Pruebas de imagen:** no indicadas de rutina, pero pueden resultar de ayuda en el diagnóstico diferencial.
- **Ecografía:** es la prueba de elección por su inocuidad y bajo coste. Puede resultar de utilidad en el diagnóstico diferencial al valorar si existe aumento focal o difuso del tamaño de la glándula, aumento de la vascularización o presencia de quistes o abscesos, y diferenciar, asimismo, las entidades que afectan a la glándula parótidea de otras extraglandulares.
 - **Radiografía simple:** tiene una utilidad limitada. Permite ver litiasis, pero en el caso de las glándulas parótideas, tan solo un 20% son radiopacos.
 - **Sialografía:** consiste en la inyección de contraste por el orificio de salida del conducto salival. Puede evidenciar la presencia de procesos obstructivos o compresivos. En la PRJ podemos encontrar la imagen típica “en árbol con frutos” o “en rosario”. Dado que se trata de una técnica invasiva y que en períodos agudos de inflamación puede producir un empeoramiento del cuadro, ha sido desplazada por otras técnicas.
 - **Tomografía axial computarizada (TAC):** es de elección en los casos de parotiditis aguda supurada que presentan una mala evolución o sospecha de absceso parótideo. Resulta de utilidad ante la sospecha de obstrucción no concluyente en ecografía o cálculos radiolúcidos.

- **Resonancia magnética (RMN):** de elección ante la sospecha de patología tumoral. La RMN con sialografía es una posible herramienta diagnóstica ya que no precisa inyección de contraste a través del conducto salival, por lo que no está contraindicada en el proceso agudo. No se usa de forma rutinaria.
- **Punción-aspiración de aguja fina (PAAF) o biopsia:** indicadas para estudio histopatológico en casos de cuadros subagudos o crónicos y ante sospecha de patología tumoral.

4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

4.1. Patología extraglandular

Es esencial diferenciar un cuadro de parotiditis aguda de otros que pueden presentar síntomas similares o tumoración a expensas de tejido extraglandular y que simulan una inflamación de la glándula parótida. Para ello, debemos prestar especial atención a la exploración física y la anamnesis, que nos permitirán diferenciarla de otras patologías como adenitis, quistes branquiales, celulitis facial, tumores óseos de rama mandíbula inferior o artritis de la articulación temporomandibular (ATM) (**Tabla 2**).

4.2. Parotiditis no infecciosa

Debemos diferenciar también la parotiditis infecciosa de otras patologías no infecciosas que cursan con aumento del tamaño de la glándula parótida (**Tabla 2**).

5. DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y MANEJO DE LAS DIFERENTES ENTIDADES

5.1. Parotiditis aguda viral

5.1.1. *Parotiditis aguda epidémica*

La parotiditis causada por el virus de la parotiditis (“parotiditis epidémica”, “paperas”) es una enfermedad sistémica que se caracteriza por inflamación de una o más glándulas salivales (en general, las parótidas), pero que puede afectar a varios órganos.

Ocurre a nivel mundial, con pico típico de incidencia al final del invierno y principio de la primavera, aunque pueden darse brotes a lo largo del todo el año. Se transmite por las gotas respiratorias, contacto directo o fómites. Es altamente contagiosa. Hay excreción viral en saliva desde siete días antes del inicio de los síntomas hasta ocho días después del inicio de parotiditis, siendo el periodo de máxima contagiosidad desde 1-2 días antes del inicio de la enfermedad hasta cinco días después. Las personas asintomáticas o con enfermedad subclínica también pueden transmitir el virus. El periodo de incubación es de 16-18 días (rango 12-25 días).

- Clínica:
 - Asintomáticos en el 15-20% o enfermedad subclínica en el 30% de los pacientes (síntomas respiratorios leves sin parotiditis).
 - Enfermedad clínica: parotiditis. Se inicia con una fase prodrómica con síntomas inespecíficos como fiebre, mialgias, cefalea, malestar e hipore-

Tabla 2. Diagnóstico diferencial

Patología extraglandular	
Adenitis/adenopatía	
Celulitis	
Quistes branquiales	
Hipertrofia del masetero	
Malformaciones vasculares	
Tumores óseos de la mandíbula	
Patología glandular	
Anatómica	<p>Obstrucción producida por cálculos (sialolitiasis) y/o estenosis (asociadas con traumatismos en los conductos o infecciones repetidas)</p> <p>Generalmente se presenta con dolor y tumoración, aunque también puede ser indolora</p> <p>Diagnóstico por sialografía</p>
Tumoral	<p>Leucemia o tumor sólido</p> <p>Suelen presentarse como masa o tumoración indolora, aunque pueden presentar dolor en estadios avanzados</p> <p>La prueba de imagen de elección es la resonancia magnética y deben diagnosticarse mediante biopsia</p>
Autoinmune	<p>Poco frecuentes en niños</p> <p>Cursan con inflamación gradual de las glándulas parótidas y/o submandibulares, habitualmente de forma bilateral</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Sjögren: asocia queratoconjuntivitis seca • Enfermedad relacionada con IgG4: descrita en adolescentes. Asocia pancreatitis, colangitis esclerosante, inflamación de otras glándulas salivales, patología orbitaria y fibrosis retroperitoneal. Diagnóstico por biopsia y precisa tratamiento con corticoide a dosis altas
Sarcoidosis	<p>La forma extrapulmonar afecta a las glándulas parótidas hasta en el 5% de los casos</p> <p>Tumoración bilateral e indolora de las glándulas parótidas</p>
Endocrinopatías y enfermedades hepáticas	<p>La diabetes mellitus, la desnutrición, la cirrosis y la uremia causan reducción en la producción y el flujo salival</p>
Medicamentosa	<p>Producida por fármacos que causan inflamación de la parótida (fenotiazinas, fenilbutazona, tiouracilo, yoduros)</p>
Neumoparotiditis	<p>Provocada por el paso de aire a través del conducto de Stenon secundario al aumento de presión intraoral (por ventilación con presión positiva, tocar instrumentos de viento o de forma autoinducida)</p> <p>En el examen físico se objetiva salida de saliva espumosa a través del conducto o incluso crepitación o enfisema</p>

xia, seguida de inflamación dolorosa de las glándulas salivares en las siguientes 48 horas, con un pico a los 2-3 días. La parotiditis puede ser unilateral o bilateral; el inicio unilateral se sigue de afectación contralateral

en los siguientes días en el 70-90% de los casos. Hay dolor en la zona parotídea, que se intensifica con la masticación. A veces asocia otalgia ipsilateral que precede o acompaña a la parotiditis. El conducto de Stenon

puede estar eritematoso y alargado, sin supuración. En el 10% de los casos, se afectan simultáneamente otras glándulas salivares como la submandibular y sublingual. Se ha descrito exantema morbiliforme, que es infrecuente. La analítica muestra leucopenia con linfocitosis relativa y elevación de amilasa. Su curso es autolimitado, la fiebre dura 3-5 días y la parotiditis se resuelve en 7-10 días. En vacunados, el cuadro generalmente es más leve.

- Complicaciones: pueden ocurrir en ausencia de parotiditis y son menos frecuentes en personas vacunadas:

— Orquitis: complicación más frecuente. Afecta al 30% de los varones pospuberales (6% si vacunados) y es muy rara en niños prepúberes. Los síntomas ocurren 5-10 días tras el inicio de la parotiditis e incluyen fiebre alta y dolor testicular intenso asociado a inflamación y eritema del escroto (60-80% unilateral). Puede presentarse también como una manifestación aislada de la enfermedad. El tratamiento es sintomático. Se produce atrofia testicular en el 30-50% de los niños no vacunados y disminución de fertilidad en casos de orquitis bilateral, aunque la esterilidad es excepcional.

— Ooforitis: 5% mujeres pospuberales. Curva con fiebre, dolor abdominal y vómitos.

— Neurológicas: meningitis, encefalitis, hipoacusia neurosensorial, síndrome de Guillain-Barré, mielitis trasversa, parálisis facial.

• Meningitis: es la complicación neurológica más frecuente (1-10%) y es más frecuente en varones que en mujeres. Sigue ocurrir en 3-10 días tras el inicio de la parotiditis, pero puede aparecer antes y también en ausencia de parotiditis (50%). Es indistinguible de otras meningitis víricas. El líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra pleocitosis con 10-2 000 células/mm³ de predominio linfocitario, aunque inicialmente puede haber predominio de neutrófilos, las proteínas están normales o levemente elevadas y la glucosa puede estar disminuida en el 30% de los casos. Sigue tener curso benigno, generalmente.

• Encefalitis: 0,1% de las infecciones. La incidencia antes de la vacunación universal era de uno por cada 6 000 casos; en la actualidad es excepcional. La recuperación, generalmente, es completa. Un tercio no tiene parotiditis. La mortalidad es del 1,4%.

— Otras complicaciones: ocasionalmente, tiroiditis, miocarditis, pancreatitis, nefritis intersticial, artritis, hepatitis con colecistitis, púrpura trombocitopénica, mastitis.

Ante parotiditis sin causa aparente, se deben realizar pruebas complementarias para descartar o confirmar la etiología por paramyxovirus para control de la enfermedad.

El diagnóstico etiológico se establece mediante la detección de RNA por PCR en muestra de saliva, orina o LCR (recogida idealmente en los tres primeros días y no más allá de los ocho días) o por IgM positiva en serología. La infec-

ción por virus salvaje en personas vacunadas produce una respuesta inmune secundaria (aumento de IgG) y pueden no tener respuesta de IgM, o que esta sea transitoria o no se detecte; por tanto, la PCR en saliva es el mejor método para la confirmación del diagnóstico actualmente.

El tratamiento es sintomático e incluye analgésicos/antiinflamatorios y aplicación de calor o frío local en la zona parótidea. No hay tratamiento antiviral. Se recomienda exclusión escolar desde el diagnóstico hasta cinco días desde inicio de parotiditis para evitar transmisión.

5.1.2. Otra parotiditis virales

Existen otras parotiditis virales agudas, que son esporádicas, causadas por otros virus como VEB (sobre todo), CMV, parainfluenza, adenovirus, virus influenza, enterovirus, virus herpes simple, virus herpes 6 y parvovirus B19. El cuadro clínico es indistinguible de la parotiditis clásica o epidémica, de curso leve y autolimitado, con pródromos seguidos de inflamación de la parótida a menudo bilateral y con duración de 5-10 días, sin complicaciones. El tratamiento es sintomático.

5.2. Parotiditis bacteriana aguda

5.2.1. Parotiditis supurada no neonatal

Patogénicamente, parece ocurrir por la estasis de la saliva, con ascensión de microorganismos desde la cavidad oral. Son factores predisponentes: cálculos, estenosis del conducto, deshidratación, enfermedad autoinmune y sialectasia.

Se caracteriza por inflamación súbita de la parótida unilateral, que abarca la zona preauricular y postauricular y se extiende hasta el ángulo de la mandíbula, con eritema y dolor e induración, asociado a supuración por el conducto de Stenon (patognomónico, no siempre presente). Asocia síntomas sistémicos como fiebre alta y afectación del estado general.

Se debe recoger cultivo de la secreción purulenta previo al inicio de antibiótico. El manejo incluye ingreso hospitalario, antibioterapia empírica intravenosa con amoxicilina-clavulánico (según epidemiología local, valorar cobertura frente a *S. aureus* resistente a meticilina), calor local, masaje, hidratación y sialagogos. El antibiótico será inicialmente intravenoso, con posterior terapia secuencial a vía oral según cultivo y evolución clínica, con duración total de diez días. Si no hay mejoría a las 48 horas, se debe realizar prueba de imagen. Si hay presencia de absceso intraparótideo, se valorará drenaje quirúrgico.

Puede quedar induración residual tras el episodio durante meses.

5.2.2. Parotiditis supurada neonatal

Es poco frecuente. Se asocia a prematuridad, deshidratación, presencia de cálculos y deformidades anatómicas de la cavidad oral. La infección puede producirse por ascensión de bacterias por el conducto de Stenon promovida por la estasis salival o por vía hematógena.

Se presenta, normalmente, como inflamación de la glándula parótida, por lo general unilateral (83%), con calor, enrojecimiento y dolor. Los síntomas sistémicos pueden estar no presentes (fiebre 57%). A la compresión de la glándula pue-

de aparecer secreción purulenta por el conducto de Stenon, que se debe cultivar. La analítica muestra leucocitosis (68%) y elevación de amilasa solo en el 25% de los casos. Los hemocultivos son positivos en un 21%, con mayor porcentaje en los casos por estreptococo del grupo B.

El manejo incluye ingreso hospitalario, hidratación y antibioterapia intravenosa para cobertura de *S. aureus*, otros grampositivos como *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) y bacilos gramnegativos (por ejemplo, cloxacilina y cefotaxima), con duración de 7-10 días. Si no se da mejoría con antibioterapia, hay que descartar la presencia de absceso intraparotídeo. El pronóstico es bueno si se establece tratamiento precoz y las complicaciones son raras (parálisis facial, fistulas salivales, mediastinitis, sepsis, meninitis).

5.3. Parotiditis crónica

5.3.1. Parotiditis asociada a VIH

La parotiditis asociada a VIH es más frecuente en niños que en adultos. Antes de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) era una manifestación frecuente, con prevalencia en hasta el 58% de los niños. Se presenta en estadios precoces de la infección, incluso como primera manifestación sistémica de la infección VIH, y se asocia a progresión lenta de la enfermedad. Se produce por hiperplasia folicular linfoide o lesiones linfoepiteliales benignas. Cursa como inflamación bilateral crónica, generalmente indolora, a menudo con adenopatías cervicales. Puede asociarse o no a xerostomía. En la ecografía se observan lesiones sólidas o quísticas linfoepiteliales. La ecografía y serología positiva para VIH suelen ser suficientes para confirmar el diagnóstico. Se

realiza PAAF o biopsia si hay dudas en el diagnóstico diferencial. El tratamiento antirretroviral mejora la parotiditis.

5.3.2. Parotiditis crónica granulomatosa

Es rara en niños. Cursa con inflamación progresiva, lenta e indolora, generalmente sin eritema. Las posibles causas infecciosas son: tuberculosis, micobacterias atípicas (MNT), enfermedad por arañozo de gato o actinomicosis. Para el diagnóstico es necesario realizar PAAF o biopsia para estudio histológico y cultivo.

M. tuberculosis y las MNT producen infección del parénquima de la glándula o de los ganglios intraparotídeos. Las MNT afectan a niños menores de cinco años sanos y pueden asociar coloración violácea de la piel adyacente y fistulización. El tratamiento de elección es la exéresis, pero dado el riesgo de parálisis facial, también se siguen estrategias de observación o tratamiento con antibióticos. La tuberculosis parótidea es infrecuente y puede cursar como parotiditis aguda, absceso o bien, como proceso crónico indolente. Puede producir eritema de la piel adyacente y fistulización. Los síntomas sistémicos suelen no estar presentes. Requiere tratamiento antituberculoso durante seis meses.

La actinomicosis de la glándula parótida causa aumento nodular no doloroso, lento y asociado generalmente a infección cervicofacial. La fistulización es frecuente, con drenaje de material amarillento o gránulos de sulfuros. El tratamiento consiste en penicilina.

Otras causas de parotiditis granulomatosa no infecciosas son: sarcoidosis (poco frecuente, inflamación parótidea bilateral) y granulomatosis con angeitis (Wegener).

Ante parotiditis de evolución subaguda-crónica, se realizará prueba de Mantoux, serología VIH, ecografía, PAAF o biopsia escisional. Se debe distinguir de malignidad.

5.4. Parotiditis recurrente

5.4.1. Parotiditis recurrente juvenil

Es la segunda causa más frecuente de afectación de las parótidas en la infancia. Se considera un proceso inflamatorio no obstructivo de probable origen multifactorial.

Cursa con episodios repetidos de inflamación de la glándula parótida unilateral, rara vez bilateral, con duración de 3-7 días (aunque puede durar hasta 2-3 semanas). Asocia dolor (92%), fiebre (41,5%) y, a menudo, eritema. A pesar de ser unilateral, generalmente, el lado contralateral puede mostrar cambios inflamatorios subclínicos concomitantes. El primer episodio suele ocurrir entre los 2-6 años (rango de tres meses a 16 años) y es más frecuente en varones. La frecuencia de episodios es variable y entre ellos el niño está asintomático. Remiten espontáneamente con la pubertad.

El diagnóstico es clínico apoyado en pruebas de imagen y la ecografía es la prueba de elección. Son hallazgos sugestivos en la ecografía la presencia de múltiples lesiones hipoecoicas nodulares compatibles con ectasia ductal (sialectas) y ecogenicidad heterogénea del tejido glandular. Las pruebas de imagen también son importantes para descartar otros diagnósticos como malformaciones ductales, malformaciones vasculares, cálculos o tumores. Otras pruebas de imagen, como la RMN, pueden ser útiles si se precisa de evaluación diagnóstica adicional.

Se ha asociado a maloclusión dental, enfermedad celiaca o alteraciones inmunológicas (hipogammaglobulinemia, déficit IgA, déficit IgG3 aislada, déficit de células *natural-killer*). Se recomienda descartar otras causas de parotiditis recurrente (**Tabla 3**).

El manejo en los episodios es sintomático con antiinflamatorios, sialagogos, calor local y masaje de la glándula para aliviar el dolor. El uso de antibióticos es controvertido. Dada la naturaleza inflamatoria y no infecciosa, se recomienda solo si hay sospecha de sobreinfección secundaria bacteriana (supuración por conducto de Stenon, analítica con elevación de reactantes de fase aguda y leucocitosis).

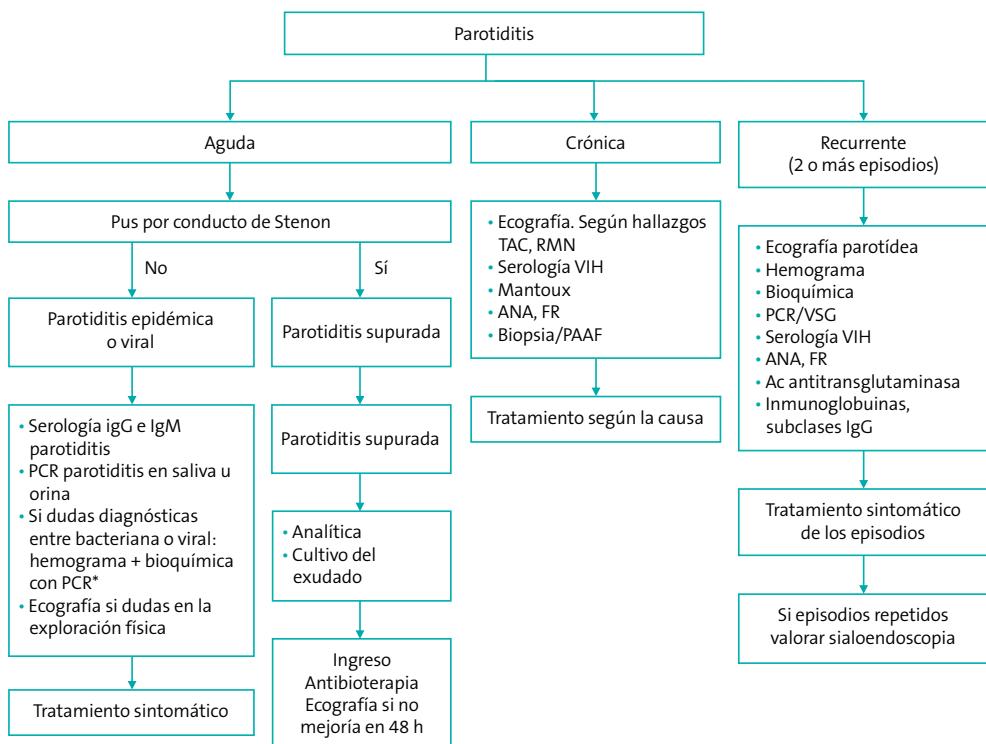
Para prevenir episodios, se recomienda hidratación adecuada, masajes y sialagogos. La sialoendoscopia combinada o no con irrigación de corticoides ha demostrado en varios estudios ser efectiva en la resolución de los síntomas. Se ha atribuido este efecto terapéutico al lavado intra-ductal y la dilatación del conducto. La sialografía también ha sido efectiva, pero implica radiación.

Tabla 3. Estudio de parotiditis recurrente

- Hemograma y bioquímica básica con PCR/VSG y amilasa
- Inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA), subclases IgG
- Autoanticuerpos: ANA, anti-La/SSb, anti-Ro/SSA, factor reumatoide (síndrome de Sjögren)
- Serología VIH
- Anticuerpos anti-transglutaminasa (enfermedad celiaca)
- Ecografía parotidea
- Otras según clínica y evolución: ECA (sarcoidosis), prueba de Mantoux y radiografía de tórax (tuberculosis), test del sudor (fibrosis quística), complemento subpoblaciones linfocitarias, anticuerpos antitiroideos, RMN, biopsia

PCR: proteína C reactiva; **VSG:** velocidad de sedimentación globular; **ANA:** anticuerpos antinucleares; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **ECA:** enzima angiotensina; **RMN:** resonancia magnética.

Figura 1. Actitud diagnóstica-terapéutica ante parotiditis.



PCR: proteína C reactiva; **TAC:** tomografía axial computarizada; **VSG:** velocidad de sedimentación globular; **ANA:** anticuerpos antinucleares; **FR:** factor reumatoide; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **RMN:** resonancia magnética; **PAAF:** punción-aspiración de aguja fina.

* Sospechar bacteriana: leucocitos con neutrofilia, ↑PCR.

5.4.2. Otras causas de parotiditis recurrente

Pueden ser causa de parotiditis recurrente ciertas infecciones (VIH, CMV, VEB, *S. pneumoniae*) o enfermedades inmunomedidas (síndrome de Sjögren, enfermedad relacionada con Ig4).

El síndrome de Sjögren juvenil es una enfermedad autoinmune sistémica con afectación de las glándulas exocrinas. Se manifiesta como inflamación parótidea unilateral o bilateral de curso crónico o recurrente asociada a xeroftal-

mia y xerostomía, aunque en los niños estas últimas pueden tardar años en aparecer, por lo que la parotiditis recurrente es el síntoma inicial. La ecografía puede ser normal (episodio agudo) o mostrar patrón multiquístico difuso. El diagnóstico se basa en criterios clínicos, ecografía y anticuerpos positivos (pueden ser negativos en edades tempranas). A veces requiere de biopsia de la glándula salivar menor.

En la **Figura 1** se resume la actitud diagnóstico-terapéutica ante parotiditis.

BIBLIOGRAFÍA

- Albrecht MA. Mumps. En: UpToDate [en línea] [consultado el 05/03/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/mumps>.
- Hoffman HT. Salivary gland swelling: evaluation and diagnostic approach. En: UpToDate [en línea] [consultado el 15/04/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/salivary-gland-swelling-evaluation-and-diagnostic-approach>
- Shaw J. Infections of oral cavity. En: Long SS. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. pp. 193-9.e2
- Maldonado YA, Shetty AK. Mumps. En: Long SS. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. pp. 1157-62.e2
- López-Perea N, Masa-Calles J, Torres de Mier MV, Fernández García A, Echevarría JE, De Ory F, et al. Shift within age-groups of mumps incidence, hospitalizations and severe complications in a highly vaccinated population. Spain, 1998-2014. Vaccine 2017;35(34):4339-45.
- Scatti-Regàs A, Aguilar-Ferrer MC, Antón-Pagrolas A, Martínez-Gómez X, González-Peris S. Caracterización clínica y etiológica de los casos de parotiditis en un servicio de urgencias. An Pediatr. 2020;93(2):127-9.
- Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; 2020. pp. 62-5. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES%20RENAVE/RENAVE_Informe_anual_2017-2018.pdf
- Viñallonga Sarda X. Patología de las glándulas salivales. Pediatría Integral. 2017;XXI(7):474-83.
- Mori T, Shimomura R, Ito T, Iizuka H, Hoshino E, Hirakawa S, et al. Neonatal suppurative parotiditis. Pediatr Int. 2022;64(1):e14762.
- Wood J, Toll EC, Hall F, Mahadevan M. Juvenile recurrent parotitis: review and proposed management algorithm. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2021;142:110617.
- Hidalgo-Santos AD, Gastón-Téllez R, Ferrer-Lorenzte B, Pina-Pérez R, Oltra-Benavent M. Alteraciones inmunológicas asociadas a parotiditis crónica recurrente juvenil. An Pediatr. 2021;95 (4):260-6.
- Donata G, Moritz B, Christoph AR, Florian S, Pamela Z. Salivary gland disorders in children and adolescents: a 15-year experience. Int Arch Otorhinolaryngol 2020;24:e31-7.
- American Academy of Pediatrics. Mumps. En: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. Red Book. 2021-20224. Report of the Committee on Infectious Diseases. 32nd ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. pp. 538-42.

Adenitis cervical superficial y abscesos cervicales profundos

Teresa del Rosal Rabes⁽¹⁾, Elisa Fernández Cooke⁽²⁾, Alberto Muñoz Ramos⁽³⁾

⁽¹⁾Servicio de Pediatría Hospitalaria, Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

⁽²⁾Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

⁽³⁾Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Del Rosal Rabes T, Fernández Cooke E, Muños Ramos A. Adenitis cervical superficial y abscesos cervicales profundos. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:125-137.



RESUMEN

La adenopatía cervical constituye un aumento de tamaño en los ganglios linfáticos del cuello. Hablaremos de adenitis cuando existe inflamación asociada. Se diferencian en adenitis superficial y profunda.

La adenitis cervical superficial es una entidad muy frecuente en la infancia y se subdivide en aguda bilateral o unilateral y en subaguda o crónica. Ocurre mayoritariamente de manera secundaria a procesos infecciosos de vías altas. No obstante, puede ser la manifestación de un proceso maligno o una enfermedad infecciosa (faringoamigdalitis aguda bacteriana, tuberculosis, micobacterias atípicas, bartonelosis, etc.). La anamnesis y exploración estarán encaminadas a descartar signos de alarma que nos hicieran pensar en estas entidades. Las pruebas complementarias se realizarán de manera escalonada según los hallazgos clínicos.

Las adenitis y abscesos cervicales profundos constituyen un cuadro más infrecuente, con una clínica específica (torticolis, limitación cervical, voz gangosa). La importancia de su conocimiento radica en la posibilidad de complicaciones, siendo necesaria la realización de una prueba de imagen en todos los casos, el inicio de tratamiento precoz y la monitorización de los signos vitales. El manejo conservador ha ganado relevancia con respecto al abordaje quirúrgico, que se reserva actualmente para abscesos profundos de mayor tamaño, que no evolucionen bien con tratamiento conservador o que comprometan la vía aérea.

Palabras clave: adenopatía; adenitis; linfadenopatía; linfadenitis; absceso retrofaríngeo; micobacterias no tuberculosas.

SUPERFICIAL CERVICAL LYMPHADENITIS AND DEEP CERVICAL ABSCESSSES

ABSTRACT

Cervical lymphadenopathy is an abnormal increase in the size of the lymph nodes of the neck; we call it adenitis when there is also inflammation. They are divided in superficial cervical nodes and deep neck infections.

Superficial cervical lymphadenitis is very common in childhood, and it can present as acute bilateral or unilateral and subacute or chronic. They mainly happen secondary to an upper respiratory tract infection. However, they can be the manifestation of a malignant disease or other infectious diseases (acute bacterial tonsillitis, tuberculosis, atypical mycobacteria, bartonellosis, etc.). The past medical history and examination should aim to look out for warning signs. The laboratory and imaging tests will be carried out according to the clinical findings.

Deep cervical lymph nodes infections and abscesses are uncommon and present different clinic signs (stiff neck, cervical limitation, nasal voice). It is important to recognize them due to possible severe complications. Imaging should be performed in all cases. It is important to start treatment early and closely monitor vital signs. Conservative management has gained relevance over the surgical approach, which is currently reserved for larger deep abscesses, those that do not respond well to conservative management or when the airway is compromised.

Key words: lymphadenopathy; lymphadenitis; retropharyngeal abscess; nontuberculous mycobacteria.

1. INTRODUCCIÓN¹

La adenitis cervical superficial es frecuente en la infancia y la mayor parte de los casos se pueden manejar de forma ambulatoria, ya que la mayoría de las adenopatías son reactivas a infecciones respiratorias, principalmente de etiología vírica, y suelen desaparecer en unas semanas.

El término adenopatía hace referencia a la alteración en el tamaño y/o la consistencia de los ganglios linfáticos. Se consideran aumentados de tamaño los ganglios cervicales mayores de 1 cm (0,5 cm en neonatos). También son patológi-

cos los ganglios pétreos o de superficie irregular y aquellos en los que existe ulceración cutánea o fijación a planos profundos. Cuando aparecen signos inflamatorios locales, hablamos de adenitis, pero a menudo los términos adenopatía y adenitis se emplean indistintamente. Ante un paciente con adenopatías, debemos establecer si son localizadas o generalizadas (afectación de dos o más regiones no contiguas en el contexto de una enfermedad sistémica). Las adenopatías cervicales representan las adenopatías localizadas más frecuentes.

Las adenitis y los abscesos cervicales profundos son mucho menos frecuentes. Afectan funda-

mentalmente a niños pequeños y requieren ingreso, tratamiento antibiótico parenteral y, en algunos casos, drenaje quirúrgico.

En este capítulo se discuten por separado las adenitis cervicales superficiales y las profundas por sus diferencias clínicas, diagnósticas y de manejo.

2. ADENITIS CERVICAL SUPERFICIAL¹⁻³

2.1. Epidemiología

Su incidencia es difícil de establecer, ya que la mayoría de los casos son autolimitados y aparecen en el contexto de infecciones respiratorias altas virales. Se calcula que existen adenopatías cervicales palpables hasta en el 45-57% de los niños sanos y que hasta el 90% de los niños de cuatro a ocho años ha tenido adenopatías.

2.2. Fisiopatología y clasificación

Se consideran adenitis cervicales cuando se ven afectados los ganglios linfáticos del cuello: preauricular, parótideo, yugulodigástrico, submentoniano, submandibular, cervical posterior, cervical superficial, cervical profundo, occipital y auricular posterior.

El aumento de tamaño ganglionar puede deberse a una proliferación de los linfocitos en respuesta a un proceso infeccioso local o sistémico (lo más frecuente) o a un trastorno linfoproliferativo. También puede ocurrir infiltración del ganglio por células inflamatorias o malignas.

Clásicamente, se han dividido los casos de linfadenitis cervical en tres grupos: aguda bilateral

(la más frecuente), aguda unilateral y subaguda-crónica. En función del tiempo de evolución, se dividen en adenopatías agudas, si llevan menos de dos semanas; subagudas, si llevan de dos a seis semanas; y crónicas, si llevan más de seis semanas.

2.3. Etiología y clínica

La etiología es muy variada y habitualmente benigna, siendo las más frecuentes las causas infecciosas (**Tabla 1**).

2.3.1. *Adenitis aguda bilateral*

Es la forma de presentación más frecuente, habitualmente en respuesta a una infección por virus respiratorios, infección viral sistémica o faringoamigdalitis aguda. Las adenopatías reactivas a infección por virus respiratorios aparecen especialmente en niños menores de cinco años. Suelen ser pequeñas y sin signos inflamatorios, no supuran y tienen un curso autolimitado en días-semanas. La faringoamigdalitis aguda estreptocócica se puede acompañar de adenopatías cervicales anteriores dolorosas a la palpación y es más frecuente en mayores de cinco años. Las infecciones por virus de Epstein-Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV) pueden acompañarse de fiebre, faringoamigdalitis exudativa, exantema, esplenomegalia y edema palpebral y/o periorbitario. La fiebre faringoconjuntival asociada a infecciones por adenovirus se caracteriza por fiebre, faringitis y conjuntivitis. Son más frecuentes las adenopatías cervicales que las preauriculares y muchos casos presentan hepatoesplenomegalia. La gingivoestomatitis por herpes simple cursa con fiebre, úlceras orales, eritema gingival y adenopatías laterocervicales y submandibulares.

Tabla 1. Etiología y clasificación de adenopatías cervicales

Adenitis aguda bilateral
<ul style="list-style-type: none"> • Virus respiratorios: rinovirus, adenovirus, influenza, enterovirus • Otros virus: VEB, CMV, herpes simple, sarampión, parotiditis, rubeola, herpes 6, parvovirus B19 • Faringoamigdalitis por <i>Streptococcus pyogenes</i> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • Infecciones del cuero cabelludo (tiña, pediculosis)
Adenitis aguda unilateral
<ul style="list-style-type: none"> • Bacterias frecuentes: <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i>, otros <i>Streptococcus</i>, anaerobios • Bacterias poco frecuentes: <i>Pasteurella multocida</i>, <i>Francisella tularensis</i>, <i>Yersinia</i> • Enfermedad de Kawasaki • Absceso periamigdalino e infección cervical profunda
Adenitis subaguda y crónica
<ul style="list-style-type: none"> • Infecciosa: <ul style="list-style-type: none"> - Causas frecuentes: VEB y CMV (adenitis habitualmente bilateral), micobacterias atípicas y enfermedad por araño de gato (adenitis habitualmente unilateral) - Causas poco frecuentes en nuestro medio: tuberculosis, toxoplasmosis - Causas excepcionales: brucelosis, fiebre botonosa mediterránea, VIH, histoplasmosis, actinomicosis, sífilis, ántrax • Tumoral: linfoma, leucemia, metástasis • Otras: síndrome PFAPA, enfermedad de Rosai-Dorfman, reacción a fármacos (antibióticos y anticonvulsivantes, entre otros), sarcoidosis, enfermedades de depósito, histiocitosis, posvacunal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, enfermedad de Castleman, enfermedad de Kikuchi, enfermedad de Kimura, enfermedades del colágeno (lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil), inmunodeficiencia primaria (síndrome linfoproliferativo autoinmune, enfermedad granulomatosa crónica)

VEB: virus de Epstein-Barr; **CMV:** citomegalovirus; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **PFAPA:** fiebre periódica, adenopatías, faringitis y estomatitis aftosa.

res dolorosas. En cuadros recurrentes con periodicidad que no responden a antibioterapia, cabe pensar en PFAPA (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis*).

2.3.2. Adenitis aguda unilateral

Las adenitis cervicales unilaterales pueden ser reactivas a procesos infecciosos generalmente bacterianos del área de Otorrinolaringología (ORL) (absceso periamigdalino o cervical profundo, otitis/mastoiditis, infecciones dentales) o ser consecuencia de la infección bacteriana de la propia adenopatía (adenitis infecciosa).

Las adenitis infecciosas son adenopatías de tamaño mayor a 2-3 cm y curso agudo (generalmente, horas o pocos días), dolorosas a la palpación y que presentan signos inflamatorios locales en la mayoría de los casos. Los niños pueden tener fiebre, pero no es habitual una afectación importante del estado general. Los ganglios más frecuentemente afectados son los submandibulares. La complicación más frecuente es la abscesificación, que aparece en el 10-25% de los casos. Más del 80% de los casos se deben a *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y, con menor frecuencia, a *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*). Las infecciones por estas

bacterias son más frecuentes en preescolares, secundarias a foco infeccioso orofaríngeo o cutáneo (impétigo). Cuando se asocia a infecciones dentales, puede producirse por anaerobios de la boca. En lactantes menores de tres meses hay que considerar la posibilidad de síndrome celulitis-adenitis por *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*), que cursa con fiebre, afectación del estado general e inflamación cervical mal delimitada con celulitis de la piel suprayacente. La región submandibular es la más frecuentemente afectada. Este síndrome constituye una forma poco frecuente de sepsis tardía por *S. agalactiae* y requiere estudio completo de sepsis, incluida punción lumbar, ya que hasta el 90% asocia bacteriemia y el 25-50%, meningitis. Otras causas infecciosas más raras son: *Francisella tularensis* (*F. tularensis*), que puede dar afectación oculoglandular; *Pasteurella multocida* (*P. multocida*), tras mordedura o arañazo de un animal; *Yersinia pestis* (*Y. pestis*); *Histoplasma* o *Legionella*.

La adenitis cervical unilateral puede ser la primera manifestación de la enfermedad de Kawasaki.

2.3.3. Adenitis subaguda y crónica

Las causas más frecuentes en nuestro medio son infecciones por VEB, CMV, micobacterias atípicas y enfermedad por arañazo de gato. La afectación suele ser bilateral en VEB, CMV, toxoplasmosis y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); unilateral en micobacterias no tuberculosas y enfermedad por arañazo de gato; y variable en tuberculosis.

La adenitis por **micobacterias no tuberculosas** (MNT) es la manifestación más frecuente de la infección por estos microorganismos en niños

inmunocompetentes. El principal agente etiológico en países desarrollados es *Mycobacterium avium complex* (*M. avium complex*), aunque en los últimos años se ha documentado la emergencia de *Mycobacterium lentiflavum* (*M. lentiflavum*) en nuestro medio. La adenitis por MNT afecta casi exclusivamente a los menores de cinco años. No suele existir clínica sistémica. En la mayoría de casos se trata de adenitis unilaterales de localización submandibular o laterocervical anterior. La afectación preauricular es menos frecuente pero característica. Suelen ser adenitis indoloras, de aparición rápida, con aumento gradual de tamaño en 2-3 semanas y alto riesgo de fluctuación y fistulización espontánea. Los cambios de la piel suprayacente (initialmente eritematosa y posteriormente violácea) son característicos, pero no aparecen en todos los casos. La prueba de tuberculina puede ser positiva hasta en el 20-65% de los casos, pero habitualmente es menor de 15 mm y la radiografía de tórax es normal. Las técnicas diagnósticas basadas en la detección de interferón-gamma (IGRA) pueden ser útiles en pacientes con prueba de tuberculina positiva para diferenciar la infección por MNT de la tuberculosis. Los IGRA pueden ser positivos en algunas infecciones por MNT (*M. kansasi*, *M. szulgai*, *M. marinum* y *M. flavescens*), que no son causa frecuente de adenitis en nuestro medio.

La **adenitis tuberculosa** es la forma más frecuente de tuberculosis extrapulmonar. En la actualidad, es mucho menos frecuente en nuestro medio que la adenitis por MNT. Suele afectar a niños mayores y a menudo se acompaña de fiebre y otros síntomas constitucionales. La adenitis es a veces bilateral y suele afectar a cadenas cervicales posteriores y supraclaviculares. Inicialmente, los ganglios son de consistencia dura y sin signos inflamatorios, pero tras la ca-

seificación pueden necrosarse y drenar espontáneamente. Hasta la mitad pueden presentar alteraciones en la radiografía de tórax.

La **enfermedad por arañazo de gato** está producida por *Bartonella henselae* (*B. henselae*). Aparece una pápula en el lugar de inoculación (arañazo o contacto con mucosas) y una adenopatía regional de cinco a 60 días más tarde. La adenopatía suele ser única y de gran tamaño (> 4 cm); el 30-50% supura. Si aparece clínica constitucional suele ser leve, con fiebre en menos del 50% de los pacientes. En casos de inoculación conjuntival puede aparecer el síndrome oculoglandular de Parinaud, con granulomas o úlceras conjuntivales y adenopatías preauriculares o submandibulares.

La primoinfección por ***Toxoplasma gondii*** (*T. gondii*) es normalmente asintomática, aunque en un 10% de los casos produce adenitis cervicales sin tendencia a la supuración ni signos inflamatorios locales. Las adenopatías suelen ser bilaterales, simétricas y menores de 3 cm.

En un paciente con adenopatías subagudas/crónicas, especialmente en adolescentes, hay que considerar la posibilidad de infección por VIH.

2.4. Diagnóstico

2.4.1. Anamnesis^{1,2,4}

- Edad: las adenopatías en niños pequeños se deben mayoritariamente a procesos infecciosos, mientras que la frecuencia de tumores aumenta en adolescentes.
- Forma de comienzo, tiempo de evolución y velocidad de crecimiento: aumento rápido en infecciones bacterianas y tumores.
- Infecciones recientes: principalmente del tracto respiratorio superior, por la alta incidencia de adenopatías reactivas. Interrogar también sobre contacto con enfermos de tuberculosis, infecciones respiratorias, mononucleosis infecciosa, etc.
- Vacunación y tratamiento farmacológico: aunque son infrecuentes, pueden aparecer reacciones locales con adenopatías tras la administración de distintas vacunas (DTP [difteria, tétanos, tos ferina], triple vírica, BCG [bacilo de Calmette-Guérin], SARS-CoV-2) y fármacos (**Tabla 1**). En las adenopatías que no evolucionan bien con tratamiento antibiótico se deben considerar abscesificación u otras posibilidades diagnósticas (especialmente virus y micobacterias).
- Contacto con animales y picaduras: considerar enfermedad por arañazo de gato, toxoplasmosis, brucelosis y tularemia. Preguntar por consumo de leche y derivados sin pasteurizar.
- Viajes recientes: valorar otras causas de adenitis que no aparecen en nuestro medio, como la histoplasmosis o la infección por *Y. pestis*.
- Relaciones sexuales: si refiere relaciones sexuales, realizar despistaje de infecciones de transmisión sexual.
- Sintomatología asociada: anorexia, astenia, pérdida de peso, fiebre, lesiones cutáneas, artralgias, diátesis hemorrágica. La clínica constitucional sugiere tuberculosis, neoplasia o enfermedad reumatólogica.
- Episodios previos similares: la presencia de infecciones recurrentes, abscesos y adenitis.

tis supurativa sugiere defectos del fagocito, principalmente, enfermedad granulomatosa crónica.

2.4.2. Exploración física^{1,4}

Es importante realizar una exploración física completa prestando especial atención a la exploración de todas las cadenas ganglionares, visceromegalias, lesiones en piel y exploración ORL. Se debe valorar el tamaño de las adenopatías, su consistencia, su movilidad y la presencia de signos inflamatorios locales.

2.4.3. Signos de alarma^{1,2}

- Masas duras, adheridas a planos profundos, de diámetro mayor de 3 cm y curso rápidamente progresivo sin signos inflamatorios, especialmente si están situadas en la región supraclavicular. El 60% de las adenopatías supraclaviculares en la infancia se deben a tumores malignos.
- Adenopatías generalizadas o confluentes.
- Clínica constitucional (pérdida de peso > 10%, fiebre de más de una semana sin signos de infección del tracto respiratorio superior, sudoración nocturna, artromialgias), tos, disnea, disfagia, hepatoesplenomegalia dura, palidez, púrpura, ictericia, síndrome hemorrágico.

2.4.4. Pruebas complementaria^{1,2,4,5}

Valorar según hallazgos de historia clínica y exploración física, especialmente en casos de evolución subaguda/crónica. En la mayoría de los pacientes no está indicada su realización.

• Primer nivel:

- Hemograma (valorar extensión de sangre periférica) y bioquímica, incluidos proteína C reactiva (PCR), función hepática, lactato deshidrogenasa (LDH), ácido úrico y velocidad de sedimentación globular (VSG).
- Hemocultivo si fiebre o afectación sistémica.
- Prueba de tuberculina (Mantoux).
- Serología: CMV, VEB y *Toxoplasma*; *B. henselae*, VIH y otras, según datos de la historia clínica.
- Frotis faríngeo para test rápido estreptocócico y cultivo si faringitis exudativa.
- Radiografía de tórax. Permite valorar la presencia de adenopatías mediastínicas y la afectación pulmonar.

• Segundo nivel:

- Ecografía de adenopatías. Según su disponibilidad y accesibilidad, podría considerarse de primer nivel. Es la prueba de imagen más útil, ya que ofrece información sobre el tamaño y la estructura ganglionar. Está especialmente recomendada en casos de etiología poco clara o dudas diagnósticas y para descartar abscesificación en adenitis bacteriana.
- Estudio anatomopatológico: punción-aspiración con aguja fina (PAAF), biopsia abierta. Sus indicaciones se resumen en la **Tabla 2**. Además del estudio anatomicopatológico, permiten realizar diag-

Tabla 2. Indicaciones de estudio anatomo-patológico de adenopatía cervical

- Clínica sistémica
- Localización supraclavicular o cervical baja
- Ganglios duros o adheridos a planos profundos
- Alteraciones en radiografía de tórax
- Ausencia de clínica infecciosa
- Adenopatías de gran tamaño: mayores de 2,5 cm en ausencia de infección o mayores de 1 cm en neonatos
- Sospecha de infección por micobacterias*
- Aumento de tamaño en dos semanas, no disminución en 4-6 semanas o no regresión en 8-12 semanas

*En la muestra obtenida se puede realizar tinción directa, PCR, cultivo y estudio citológico (granulomas).

nóstico microbiológico (tinción de Gram y Ziehl-Neelsen, cultivo convencional y para micobacterias, PCR para micobacterias). En la práctica suele realizarse PAAF antes que biopsia por su accesibilidad y por la rapidez de los resultados, pero la utilidad de la PAAF para el diagnóstico de neoplasias es limitada, ya que no informa adecuadamente sobre la arquitectura ganglionar y puede haber resultados falsamente negativos. Es posible que la biopsia no proporcione un diagnóstico definitivo, en cuyo caso se recomienda seguimiento estrecho del paciente para detectar de forma precoz cambios en la adenopatía y aparición de nueva clínica.

- IGRA: valorar en pacientes con prueba de tuberculina positiva para diferenciar la infección por MNT de la tuberculosis⁶.
- **Tercer nivel:** orientado según datos previos y sospecha clínica.
 - Aspirado de médula ósea.

- Tomografía computarizada (TC) torácica y/o abdominal, tomografía por emisión de positrones (PET)/TC.
- Estudio inmunológico básico.
- Anticuerpos antinucleares.

2.5. Diagnóstico diferencial

Se debe realizar con otras masas cervicales, entre ellas, parotiditis, actinomicosis cervico-facial, quiste tirogloso, quistes branquiales, quistes sebáceos, fibromas, lipomas, hemangiomas, linfangiomas, nódulos tiroideos, bocio, costilla cervical, tortícolis muscular congénito y tumores malignos (neuroblastoma, rhabdiosarcoma, tumor del corpúsculo carotídeo, metástasis). Las masas en línea media son más frecuentemente lesiones congénitas que adenopatías^{1,4}.

2.6. Tratamiento, evolución y pronóstico

- **Adenitis aguda bilateral:** no suelen ser necesarias pruebas complementarias ni tratamiento⁵. Habitualmente, se resuelve espontáneamente en 7-10 días. En casos con clínica sistémica (fiebre, malestar general), adenitis progresiva o adenitis persistente (> 8 semanas), se recomienda realizar hemograma, PCR o VSG, bioquímica con función hepática, prueba de tuberculina y serologías¹.
- **Sospecha de adenitis bacteriana:** tratamiento antibiótico que cubra *S. aureus* y *S. pyogenes* (también anaerobios si hay patología dentaria). El fármaco de primera elección es cefadroxilo, 30 mg/kg/día en dos dosis. También puede emplearse amoxicilina-clavulánico (40 mg/kg/día en

tres dosis), utilizando preferentemente formulaciones 4:1 (amoxicilina 250 mg/ clavulánico 62,5 mg/5 ml). En pacientes con reacción de hipersensibilidad inmediata a beta-lactámicos se recomienda clindamicina (20-30 mg/kg/día en tres dosis). En caso de sospecha de infección por *S. aureus* resistente a meticilina, pueden emplearse clindamicina o cotrimoxazol (8-12 mg/kg/día de trimetoprim en dos dosis). Se estima que hasta el 13% de las infecciones de piel y partes blandas producidas por *S. aureus* en nuestro medio se deben a *S. aureus* resistente a la meticilina (SAMR); son más frecuentes en las familias de origen extranjero. En niños mayores con enfermedad periodontal, se recomienda asegurar buena cobertura frente a anaerobios (amoxicilina-clavulánico, clindamicina). El tratamiento antibiótico debe mantenerse 10-14 días^{1,5}.

- La mayoría de casos mejoran en 48-72 horas, aunque pueden tardar varias semanas en resolverse por completo. Si no hay mejoría tras 48 horas de tratamiento antibiótico correcto, se recomienda realizar ecografía para descartar la presencia de abscesificación y puede valorarse PAAF para intentar aislar la bacteria responsable. Los casos con fluctuación, fistulización o datos de abscesificación en la ecografía deben ser valorados por Cirugía. En aquellos casos en los que no hay datos de abscesificación pero sigue existiendo clínica de adenitis aguda pese al tratamiento antibiótico oral, se recomienda ingreso para tratamiento intravenoso y estudio etiológico. En los pacientes que ingresan, el tratamiento de elección es cefazolina (50-100 mg/kg/día cada 8 h intravenoso [iv]); otras alternativas válidas son amoxicilina-clavulánico (100 mg/kg/

día cada 8 h iv), cloxacilina, clindamicina y cefuroxima. En caso de no mejoría en dos o tres días, debe valorarse la realización de PAAF. En lactantes menores de tres meses con sospecha de síndrome celulitis-adenitis se recomienda ingreso y tratamiento concefotaxima 200 mg/kg/día cada 6-8 horas iv. Otras indicaciones de ingreso en adenitis de probable etiología bacteriana incluyen afectación del estado general, presencia de fiebre alta en lactantes, intolerancia al tratamiento oral o dudas sobre el cumplimiento terapéutico o seguimiento del paciente^{1,5} (**Tabla 3**).

• Adenitis subagudas y crónicas:

– **Adenitis tuberculosa:** el tratamiento es análogo al de la forma pulmonar de la enfermedad (ver protocolo específico). Si el tratamiento médico fracasa (trayectos fistulosos crónicos o ganglios sintomáticos residuales) se recomienda cirugía.

– **Adenitis por MNT:** la actitud debe individualizarse según las características de la adenitis. El tratamiento de elección en la mayoría de casos es la exérésis quirúrgica, que debe realizarse lo más precozmente posible, especialmente antes de que apa-

Tabla 3. Indicaciones de ingreso en adenitis cervical aguda bacteriana

- No mejoría tras 48-72 horas de tratamiento correcto
- Lactante menor de tres meses
- Lactante con fiebre elevada
- Afectación del estado general
- Adenopatías de gran tamaño y/o fluctuantes
- Intolerancia al tratamiento oral
- Malas condiciones sociofamiliares

rezca fistulización espontánea (dificulta la intervención y asocia mayor morbilidad quirúrgica y peor resultado estético). La principal complicación de la cirugía es la paresia de la rama mandibular del nervio facial, pero en la mayoría de casos es transitoria. No debe realizarse exéresis parcial ni incisión y drenaje ya que aumentan el riesgo de fistulización crónica y recidivas. Se puede plantear el tratamiento médico inicial en adenitis de alto riesgo quirúrgico por su localización anatómica, cuando son extensas, bilaterales o con fistulizaciones múltiples, o por rechazo de la familia a la intervención quirúrgica. No hay evidencia sobre la pauta antibiótica más eficaz, pero en la actualidad se recomienda tratamiento combinado que incluya un macrólido (claritromicina o azitromicina) junto a etambutol, rifabutina o ciprofloxacino durante 3-6 meses según la respuesta clínica. Tampoco hay evidencia sobre el beneficio del tratamiento farmacológico antes y/o después de la cirugía. La observación estrecha sin tratamiento puede ser una alternativa en caso de adenopatías únicas pequeñas (< 2 cm)^{2,5-7}.

– **Enfermedad por arañazo de gato:** suele curar espontáneamente en 1-3 meses. Valorar tratamiento con azitromicina 10 mg/kg/24 h vía oral (vo) durante cinco días en pacientes con clínica sistémica (acorta la sintomatología) e inmunodeprimidos. En los ganglios dolorosos y supurativos se puede realizar punción-aspiración para mejorar los síntomas^{1,2}.

– **Toxoplasmosis e infecciones virales:** no precisan tratamiento específico salvo en pacientes inmunodeprimidos¹.

3. ADENITIS Y ABSCESOS CERVICALES PROFUNDOS DEL CUELLO⁸⁻¹²

Las infecciones cervicales profundas se originan en la mayoría de ocasiones en ganglios de estos territorios, que pueden evolucionar a la abscesificación (abscesos parafaríngeos y retrofaríngeos, en los que se centra este protocolo). También pueden aparecer infecciones cervicales profundas en pacientes con lesiones benignas o malformaciones, como quistes cervicales y fistulas del seno piriforme.

3.1. Epidemiología

Las infecciones cervicales profundas constituyen una entidad infrecuente, aunque típica de la edad infantil, con una aparición mayoritaria entre los dos y los cinco años. No obstante, su incidencia se está incrementando en los últimos años.

3.2. Fisiopatología y clasificación

Existen once espacios virtuales en el cuello, todos comunicados entre sí. Los espacios profundos clínicamente relevantes son: submandibular, periamigdalar, retrofaríngeo y laterofaríngeo o parafaríngeo. La infección en el espacio submandibular es conocida como angina de Ludwig, que es bilateral y se origina en el suelo de la boca.

Las cadenas linfáticas cervicales profundas reciben el drenaje linfático de los territorios nasofaríngeo, adenoideo, nasal posterior y de oído medio. Los ganglios del espacio retrofaríngeo comienzan su involución a partir de los cinco años y se atrofian hacia la adolescencia, lo cual explica el predominio de estos cuadros en preescolares. La infección en este espacio en niños

mayores y adultos se origina por traumatismo faríngeo posterior y no por extensión linfática. El espacio parafaríngeo se divide en compartimento anterior y posterior y el síndrome de Lemierre (tromboflebitis séptica de la vena yugular interna) es una complicación por contigüidad derivada de la infección en el compartimento posterior tras una faringoamigdalitis complicada.

3.3. Etiología

En la mayoría de los casos existe un antecedente de infección a nivel de vía respiratoria alta (hasta en el 50% de los casos) u odontógena.

En cuanto a microbiología, suele tratarse de una infección polimicrobiana. Los gérmenes mayormente aislados son el estreptococo del grupo A y *S. aureus*, con frecuente participación de flora mixta anaerobia (*Bacteroides*, *Prevotella*). También se han visto implicados bacilos gram negativos (*Escherichia coli* [*E. coli*], *Klebsiella pneumoniae* [*K. pneumoniae*]) y, de forma más rara, las micobacterias (*Mycobacterium scrofulaceum* [*M. scrofulaceum*]).

Se ha comprobado relación con la presencia de lesiones benignas previas (quistes cervicales) o malformaciones (fístula de seno piriforme) sobreinfectadas.

3.4. Clínica

Los síntomas más frecuentes son la fiebre y la aparición de una masa o signos inflamatorios a nivel cervical (adenopatía cervical superficial y submandibular por drenaje de los ganglios profundos). También es posible objetivar limitación a la movilización cervical, tortícolis, dolor local o irradiado a tórax, voz gangosa, trismus y disfagia, dificultad respiratoria o sialorrea en los casos de mayor compromiso local.

3.5. Pruebas complementarias

Está indicada la realización de una **analítica** que incluya hemograma, reactantes de fase aguda y hemocultivo. En una infección cervical profunda se espera elevación de PCR, leucocitosis con neutrofilia y trombocitosis relativa.

Además, está indicado realizar una **prueba de imagen** ante la sospecha clínica, tanto para su diagnóstico como para la valoración de posibles complicaciones locales:

- **Radiografía lateral cervical:** constituye la prueba de imagen de primer nivel, con una menor radiación y mayor seguridad de la vía aérea. En abscesos retrofaríngeos se mostrará un aumento del espacio paravertebral (más de 7 mm en C2 o 14 mm en C6). Sus desventajas son la necesidad de una técnica adecuada (extensión cervical, fase inspiratoria) y la imposibilidad de discernir entre edema y absceso.

- **Ecografía cervical:** se considera también de primer nivel y se debería realizar en todos los casos en que esté disponible por su accesibilidad e inocuidad. Es útil para determinar la magnitud, localización y posibles signos de trombosis vascular asociada, aunque no se recomienda como única prueba diagnóstica en casos graves que van a requerir cirugía, en los que se prefiere tomografía axial computarizada (TAC).

- **TAC cervical con contraste:** es la técnica que mejor discrimina estas lesiones, con una sensibilidad de entre el 64 y el 100%. Algunos grupos defienden su realización en todos los pacientes en los que se sos-

peche una infección cervical profunda. No obstante, tiene como inconveniente la elevada cantidad de radiación empleada, por lo que se recomienda individualizar según cada caso. Su realización es necesaria en casos graves, que precisen intervención quirúrgica o con compromiso de la vía aérea.

- **Radiografía de tórax:** para descartar compromiso mediastínico, sobre todo si se sospecha una complicación a dicho nivel, síndrome de Lemierre o proceso maligno, o si existe clínica de dolor torácico.
- **Resonancia magnética cervical:** no indicada de forma rutinaria.

Ante clínica de compromiso vital o distrés respiratorio importante podría indicarse una exploración quirúrgica de entrada y obviar las pruebas de imagen iniciales.

En lo que a **estudio microbiológico** se refiere, se obtendrán hemocultivo y muestra directa del absceso si se realiza drenaje del mismo.

3.6. Diagnóstico diferencial

Se debe realizar un diagnóstico diferencial con otras entidades que se presenten como masas cervicales (neoplasias, quistes congénitos), otras infecciones a nivel oro-cérvico-torácico (sialadenitis, faringitis no complicada, epiglotitis, mediastinitis, neumonía) o que cursen con clínica obstructiva (cuerpo extraño), de rigidez cervical (meningitis) o inflamatoria (enfermedad de Kawasaki). Las adenopatías superficiales reactivas que aparecen en pacientes con infección cervical profunda deben diferenciarse de las adenitis superficiales.

3.7. Tratamiento

Se recomienda ingreso en todos los casos. El tratamiento se basa en dos pilares: antibioterapia y cirugía. Clásicamente, la realización de drenaje del absceso se consideraba una medida indispensable en el manejo de estos cuadros. No obstante, el tratamiento conservador es una opción en la actualidad y habrá que individualizar en cada caso de acuerdo con los especialistas en ORL.

Se puede llevar a cabo un manejo conservador, siempre con monitorización estrecha del estado respiratorio, ante abscesos parafaríngeos y retrofaríngeos que cumplan los siguientes criterios:

- Ausencia de compromiso respiratorio.
- Tamaño menor de 2-3 cm.
- Buena evolución con terapia antibiótica.

En pacientes sin compromiso respiratorio y que no cumplan todos los criterios enumerados previamente es imprescindible la valoración de drenaje quirúrgico por ORL. Si hay compromiso respiratorio se realizará cirugía urgente.

La antibioterapia empírica debe iniciarse lo antes posible por vía parenteral. Se deben cubrir gérmenes gram positivos, gram negativos y anaerobios. En pacientes que no están graves se recomienda amoxicilina-clavulánico a 100 mg/kg/día, en tres dosis. En casos graves, sospecha de SARM o síndrome de Lemierre, cefotaxima (150-200 mg/kg/día en 3-4 dosis) + clindamicina (40 mg/kg/día en 3-4 dosis). Por la gravedad del cuadro y para evitar el compromiso de la vía aérea, se recomienda asociar

metilprednisolona iv 1 mg/kg/día en 2-3 dosis durante 48-72 horas.

Si la evolución clínica es favorable, y siempre que el paciente permanezca afebril, es posible el paso a vía oral con amoxicilina-clavulánico (80-90 mg/kg/día en tres dosis) o clindamicina en alérgicos (30-40 mg/kg/día en tres dosis). La duración total del tratamiento será de 14-21 días.

3.8. Evolución y pronóstico

El curso de la infección cervical profunda irá determinado por el desarrollo de complicaciones, las cuales pueden producirse a nivel local (obstrucción de vía aérea, compresión vascular o nerviosa), por contigüidad (trombosis cervical, osteomielitis cervical, mediastinitis, meningitis) o por diseminación bacterémica (más típica en pacientes inmunodeprimidos).

BIBLIOGRAFÍA

1. Del Rosal Rabes T, Baquero Artigao F. Adenitis cervical. Pediatría Integral. 2018;XXII(7):307-15.
2. Pecora F, Abate L, Scavone S, Petrucci I, Costa F, Caminiti C, et al. Management of infectious lymphadenitis in children. Children. 2021;8(10):860.
3. Thorell EA. Cervical lymphadenitis and neck infections. En: Long SS. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. pp. 136-48.
4. King SK. Lateral neck lumps: a systematic approach for the general paediatrician. J Paediatr Child Health. 2017;53(11):1091-5.
5. Blázquez Gamero D, Martínez Moreno C, Cordeiro Castro C, Rojo Conejo P. Adenitis cervical. En: Guía-ABE, Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria; 2014 [en línea] [consultado el 08/03/2022]. Disponible en: <https://www.guiaabe.es/temas-clinicos-adenitis-cervical>.
6. Núñez Cuadros E, Baquero Artigao F, Grupo de Trabajo sobre Infección por Micobacterias No Tuberculosas de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y tratamiento de las adenitis por micobacterias no tuberculosas. An Pediatr (Barc). 2012;77(3):208.e1-e12.
7. Zimmermann P, Tebruegge M, Curtis N, Ritz N. The management of non-tuberculous cervicofacial lymphadenitis in children: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2015;71(1):9-18.
8. Jain H, Knorr TL, Sinha V. Retropharyngeal abscess. En: StatPearls [en línea] [consultado el 10/03/2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441873/>.
9. Ramos Díaz JC, Rizo Hoyos M, Cañuelo Ruiz O, Trigo Moreno J, Fernández Gómez E. Infecciones profundas del cuello: abscesos retro y parafaríngeos. An Pediatr (Barc). 2010;72(5):359-60.
10. Bi J, Chen X, Zhou Z, Fu Y. Clinical characteristics for conservative therapy of pediatric parapharyngeal abscesses. Braz J Otorhinolaryngol. 2021;87(4):410-5.
11. Huang CM, Huang FL, Chien YL, Chen PY. Deep neck infections in children. J Microbiol Immunol Infect. 2017;50(5):627-33.
12. Sudhanthar S, Garg A, Gold J, Napolova O. Parapharyngeal abscess: a difficult diagnosis in younger children. Clin Case Rep. 2019;7(6):1218-21.

Infecciones respiratorias virales

Laura Francisco González⁽¹⁾, Cristina Calvo Rey⁽²⁾

⁽¹⁾Pediatría. Centro de Salud Gregorio Marañón. Alcorcón, Madrid.

⁽²⁾Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Francisco González L, Calvo Rey C. Infecciones respiratorias virales. Protoc diagn ter pediatr. 2023;2:139-149.



RESUMEN

Las infecciones respiratorias agudas son una de las patologías más frecuentes en la infancia, de etiología predominantemente viral. En la mayoría de los casos afectan a las vías respiratorias superiores (catarro de vías altas, faringitis y laringitis), aunque existen también infecciones que afectan a las vías bajas (bronquiolitis, bronconeumonías y neumonías), con mayores tasas de hospitalización.

Aunque múltiples virus pueden producir las diferentes infecciones respiratorias descritas, en general, hay agentes causales más frecuentes en función de cada patología.

Existen diferentes métodos de diagnóstico virológico: directos (basados en la detección del virus) como los test de antígenos, la reacción en cadena de polimerasa (PCR) (*gold standard*) o el cultivo viral; e indirectos (que buscan detectar la respuesta inmune del huésped), como es el caso de la serología.

Identificar el agente etiológico en estas infecciones es importante de cara al manejo clínico, ya que permite minimizar las infecciones nosocomiales y evitar el uso innecesario de antibióticos, y al seguimiento del paciente, pues conocer, por ejemplo, la etiología de los cuadros de bronquiolitis permite predecir qué pacientes tienen más riesgo de desarrollar asma en el futuro.

El tratamiento de las infecciones respiratorias virales en niños inmunocompetentes es fundamentalmente sintomático, aunque existen algunos tratamientos específicos en función del cuadro sindrómico. El tratamiento antibiótico no está justificado salvo que se detecte una infección bacteriana concomitante o se tenga una alta sospecha de la misma (por datos clínicos y/o de laboratorio o imagen).

Palabras clave: infección respiratoria; virus respiratorios; bronquiolitis; neumonía.

RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

ABSTRACT

Acute respiratory infections are one of the most frequent diseases in childhood, mainly of viral etiology. In most cases they affect the upper respiratory tract (cold, pharyngitis, laryngitis), although there are also infections affecting the lower respiratory tract (bronchiolitis, bronchopneumonia and pneumonia), with higher hospitalization rates.

Multiple viruses can cause the different respiratory tract infections but there are more frequent causal agents depending on each pathology.

There are different methods of virological diagnosis: direct (based on the virus detection) such as antigen tests, polymerase chain reaction (PCR) (gold standard) or viral culture and indirect ones (to detect the host's immune response) as the serological test.

Identifying the causal agent in these infections is important for clinical management, since it allows minimizing nosocomial infections and unnecessary use of antibiotics, and patient follow-up, since knowing the etiology of bronchiolitis allows to predict which patients are at greater risk of developing bronchial asthma in the future.

Treatment of viral respiratory infections in immunocompetent children is symptomatic, although there are some specific treatments depending on the clinical picture. Antibiotic treatment is not justified unless a concomitant bacterial infection is detected or highly suspected (based on clinical and/or laboratory or imaging data).

Key words: respiratory tract infection; respiratory virus; bronchiolitis; pneumonia.

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas representan el grupo de enfermedades más frecuentes del ser humano a lo largo de la vida, predominando en la edad pediátrica, con una incidencia máxima en los menores de un año. Suponen la primera causa de consulta y también de hospitalización en menores de cinco años, originando numerosas consultas médicas en Atención Primaria y urgencias hospitalarias. La etiología mayoritaria está asociada a virus

respiratorios^{1,2}, aunque las infecciones bacterianas suponen un agente causal importante en el caso de las neumonías. En países desarrollados, las infecciones respiratorias virales no son una causa importante de mortalidad, al contrario de lo que ocurre en países en vías de desarrollo.

Las manifestaciones de las infecciones respiratorias víricas son muy variables, con un espectro clínico que incluye desde infecciones leves, que pueden ser atendidas de forma ambula-

toria, hasta formas más graves, que precisan hospitalización de duración variable. Además, un único agente puede dar lugar a cuadros clínicos muy distintos, mientras que varios agentes infecciosos pueden dar lugar a síndromes semejantes, no diferenciables clínicamente.

En su mayoría, estas infecciones solo afectan a las vías respiratorias altas y pueden ser consideradas leves en individuos inmunocompetentes, con un curso benigno y autolimitado (catarro común, rinitis y faringoamigdalitis). Alrededor del 5%³ implican las vías respiratorias inferiores (bronquiolitis, bronconeumonías y neumonías) y constituyen infecciones potencialmente más graves, especialmente en pacientes con enfermedades subyacentes, inmunodeprimidos o en las edades extremas de la vida, pudiendo requerir asistencia hospitalaria. En Estados Unidos se calcula que son hospitalizados anualmente más de 400 000 niños menores de 18 años por infecciones víricas; el virus respiratorio sincitial (VRS) es responsable de alrededor de 96 000 ingresos anuales. Con las premisas anteriores, haremos un diagnóstico sindrómico asociando cada entidad clínica con los principales agentes virales que las ocasionan. Posteriormente, se abordará el diagnóstico virológico de forma conjunta.

2. ETIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES

2.1. Infecciones respiratorias de vías altas

- **Catarro de vías altas (CVA):** rinorrea y/o tos sin sibilancias, disnea o crepitantes ni uso de broncodilatadores, acompañado o no de fiebre.

- El rinovirus (hRV) es el agente causal más frecuente de las infecciones respiratorias de vías altas y causa en torno al 50% de los episodios (llegando incluso al 80% en los picos epidémicos). Las infecciones por hRV son más frecuentes en climas templados y durante los meses más fríos del año. La entidad típica debida a la infección por hRV es el resfriado común (estornudos, secreción nasal y dolor faríngeo, que pueden asociar cefalea, malestar general, etc.).

El segundo agente en frecuencia son los coronavirus humanos (hCoV), fundamentalmente hCoV-OC43 y hCoV-229E (15-20% de los casos), que, en general, producen cuadros de resfriado común en niños y adultos. El recientemente descrito SARS-CoV-2 es también un agente causal de cuadros catarrales en niños siendo, posiblemente, el cuadro clínico producido por este agente más frecuente en la infancia. Si bien son necesarios más datos que puedan valorar esta incidencia de manera real, en un estudio recientemente publicado⁴ donde se describen 5 933 casos de COVID-19 en niños, diagnosticados en centros de Atención Primaria y hospitalarios, entre los 2 942 (49,2%) que fueron sintomáticos se encontraron síntomas compatibles con CVA en un porcentaje cercano al 50%.

Otros virus respiratorios como VRS, parainfluenza (PIV), adenovirus, metapneumovirus humano (hMPV), etc. pueden causar catarros de vías altas en porcentajes menos importantes.

- **Faringoamigdalitis agudas:** las faringitis y faringoamigdalitis agudas en edad pediátrica son de etiología vírica (hRV, virus in-

fluenza, adenovirus, enterovirus, etc.) en un importante porcentaje de casos (65-80%). Dado que existe un protocolo específico al respecto, se remite al lector a este tema.

- **Laringitis:** obstrucción de la vía aérea superior acompañada de estridor, con o sin fiebre. El PIV tipo 1 es responsable de epidemias de laringitis (laringotraqueobronquitis) en niños de dos a seis años. El PIV tipo 2 es numéricamente mucho menos importante en niños, pero también se asocia clínicamente con este cuadro. Aunque estos virus son los más frecuentes, cualquier otro virus respiratorio puede ser detectado en pequeños porcentajes.

2.2. Infecciones respiratorias de vías bajas

- **Bronquiolitis:** clásicamente se ha considerado bronquiolitis el primer episodio de disnea respiratoria acompañado de síntomas catarrales en los primeros dos años de la vida (criterios clásicos de McConnochie), si bien por sus características fisiopatológicas se tiende a considerar una verdadera bronquiolitis cuando afecta a lactantes pequeños menores de seis meses⁵. A partir de esta edad se consideran episodios de sibilancias recurrentes o bronconeumonías, según el caso. En general, estos episodios de sibilancias acompañados o desencadenados por infecciones respiratorias con o sin fiebre y con síntomas catarrales previos son de etiología viral. Si se realiza una búsqueda activa, en alrededor del 85% de los casos se puede detectar un agente viral. De ellos, en el 75% se trata de un agente único y en el 25% se encuentran dos o más virus⁶. El VRS su-

pone entre el 65% y el 75% de los virus detectados. Se presenta en epidemias anuales que aparecen entre noviembre y enero en el hemisferio norte y afectan a una gran parte de la población susceptible, en especial a lactantes muy pequeños, menores de tres meses. Su presencia, asociada a la corta edad de los niños, confiere una mayor gravedad a los episodios, ocasionando la hospitalización de alrededor del 1% de los afectados; de ellos, un porcentaje no despreciable necesitará alguna forma de asistencia respiratoria y cuidados intensivos. La pandemia COVID-19 ha modificado el patrón estacional de VRS desplazando la epidemia, al menos durante una temporada, a meses de primavera y verano, algo inédito hasta la fecha. Esto hace que sea especialmente importante tener una vigilancia activa y realizar diagnóstico etiológico fuera de la temporada clásica. El segundo agente en frecuencia es el hRV, que causa alrededor del 15% de las bronquiolitis y se presenta fundamentalmente al inicio del otoño (septiembre-octubre) y en primavera, aunque puede aparecer en cualquier época del año. Siguiendo a estos dos virus, y en porcentajes variables, aparecen el bocavirus humano (hBoV), que coincide en la época invernal con el VRS y a menudo se presenta en coinfección, y el hMPV), emparentado con el VRS, que ocasiona alrededor del 5% de las bronquiolitis de los niños pequeños, pero que característicamente aparece en marzo y abril. En cuanto a SARS-CoV-2, se ha demostrado que es un virus capaz de causar bronquiolitis, pero es poco frecuente y el cuadro clíni-

co asociado, en general, es más leve que el ocasionado por otros virus como VRS o incluso hRV⁷.

Padecer una bronquiolitis severa que obliga a hospitalización, en concreto por VRS, hRV y hMPV, se asocia con un riesgo elevado de desarrollar asma a largo plazo durante la infancia⁸. Conocer el agente etiológico responsable de un episodio de bronquiolitis puede poner en guardia al pediatra sobre la susceptibilidad de ese niño a presentar episodios de repetición y permitir un seguimiento exhaustivo iniciando tratamientos preventivos de manera precoz. Aunque se desconoce si realmente los virus son causa o marcador de susceptibilidad, su reconocimiento identifica estos pacientes susceptibles. Recientemente, se ha descrito que las coinfecciones virales en el episodio agudo, podrían incrementar el riesgo de asma a largo plazo⁹.

- **Episodios de sibilancias recurrentes y bronconeumonías:** como ya se ha comentado, los virus son el agente causal más frecuente en estos cuadros. En los niños menores de dos años, la distribución es casi idéntica a la de las bronquiolitis, siendo el VRS el responsable de casi el 50% de los casos, seguido de hRV, hBoV, adenovirus y hMPV. En niños mayores de dos años, el agente etiológico más frecuente es el hRV, con cerca del 40% de los casos, que desplaza al VRS a un papel secundario. Adenovirus y bocavirus se acompañan con mayor frecuencia de fiebre elevada y de infiltrados en la radiografía, además de una analítica con mayor leucocitosis y elevación de proteína C reactiva en

cifras moderadas, en torno a 40-70 mg/l². Ello supone que, a menudo, se considere que nos encontramos ante un proceso bacteriano, cuando en realidad es un cuadro viral. Es importante conocer que la asociación de sibilancias con infiltrado radiológico es un factor significativamente asociado con cuadro de etiología viral.

Hay que destacar que virus muy prevalentes, como el virus influenza, causante de cuadros gripeales, no es de los desencadenantes más frecuentes de sibilancias, al menos de cuadros severos que precisen hospitalización. Algunos tipos de virus hPIV ocasionan también estos cuadros en un porcentaje pequeño de casos, sobre todo en primavera y otoño.

- **Neumonías:** la neumonía es una de las enfermedades infecciosas que mayor morbilidad produce en la población infantil. Los ingresos por neumonía afectan especialmente al grupo de menores de cinco años. La etiología de la neumonía comunitaria (NAC) ha evolucionado a lo largo del tiempo. Con la introducción de las vacunas conjugadas se ha vivido una paulatina disminución de la etiología bacteriana, en especial, de las infecciones por *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. Se ha dado paso a un incremento porcentual de la etiología viral que es ahora la más frecuente, incluyendo niños hospitalizados. En un estudio reciente realizado en Estados Unidos con más de 2 000 niños hospitalizados con neumonía radiológica¹⁰, y un exhaustivo estudio microbiológico, se detectó un agente etiológico en el 81%, ≥ 1 virus en el 66%, bacterias en un 8% y coinfección virus-bacteria en un 7%. Comparando los menores y mayores

de cinco años, VRS (37% vs. 8%), adenovirus (15% vs. 3%) y hMPV (15% vs. 8%) fueron más frecuentes en los < 5 años, mientras que *Mycoplasma pneumoniae* (3% vs. 19%) fue, sin embargo, más frecuente en los ≥ 5 años.

Respecto al SARS-CoV-2, la neumonía asociada a este virus, en Pediatría, tiene unas características relativamente diferentes a las de otros agentes, sobre todo virales. En estudios españoles recientemente publicados¹¹, se ha visto que afecta a niños mayores que con otros virus, con menos frecuencia asocia sibilancias, se acompaña de linfopenia y trombopenia y requiere cuidados intensivos con mayor probabilidad.

Para profundizar en el tema, se recomienda al lector acudir al protocolo específico de neumonías.

3. DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO

Las muestras adecuadas para el estudio de virus respiratorios son: el lavado nasal, el frotis faríngeo o el frotis o aspirado nasofaríngeo, que es el que ofrece mayor rendimiento. Es preferible recoger la muestra en los primeros tres días desde el inicio de los síntomas, ya que en días posteriores la eliminación viral es mucho menor. Los hisopos de poliéster o material sintético, sin vástagos de madera, son el material de elección (nunca deben ser de algodón o alginato cálcico, que pueden contener sustancias que inhiban la amplificación genómica). Las muestras se deben procesar de forma inmediata o conservar en nevera a 4 °C hasta un máximo de 48 horas. Las alícuotas de las muestras clínicas que no se procesen o que se vayan a guardar para estudio de genotipado o envío a

centros microbiológicos de referencia se deben conservar congeladas a -80 °C. En pacientes con cuadros graves se pueden extraer muestras invasivas como el lavado broncoalveolar, el broncoaspirado o el aspirado traqueal. En estas muestras, existe la posibilidad de emplear paneles múltiples de PCR que permiten detectar infecciones víricas y bacterianas, incluidos los patrones de resistencias.

3.1. Métodos de diagnóstico directos

- **Test rápidos** por detección de antígeno, que incluyen las técnicas de inmunocromatografía (IC), inmunofluorescencia (IF) o enzimoinmunoanálisis (EIA). Se basan en la utilización de anticuerpos monoclonales dirigidos a diferentes抗原os virales. Existen diversos kits comerciales y tienen la ventaja de que permiten conocer en pocos minutos la presencia o ausencia de un determinado antígeno viral, por lo que el resultado es muy rápido. Se suelen emplear en servicios de Urgencias y, ocasionalmente, en consultas de Atención Primaria. Su principal problema es la baja sensibilidad, generalmente con mejor especificidad, y que solo están disponibles para los virus más habituales (VRS, gripe, adenovirus, SARS-CoV-2).

- **Amplificación genómica mediante PCR:** se basa en la detección del genoma viral en la muestra y la posterior amplificación exponencial de una secuencia mediante la acción enzimática de la ADN polimerasa. En los últimos años, se ha implementado como técnica de rutina en los hospitales por su alta sensibilidad y especificidad, lo que ha permitido detectar todos los virus respiratorios e incluso de manera simultánea. Las técnicas convencionales de PCR, aunque re-

lativamente rápidas, requieren horas para obtener el resultado. De hecho, en ocasiones, los laboratorios acumulan muestras y los resultados se demoran más de un día. La introducción de los paneles multiplex disponibles en la actualidad, de uso rápido, permiten en una hora detectar hasta 23 patógenos respiratorios, que incluyen los virus habituales (influenza, VRS, coronavirus humanos, rinovirus, enterovirus, hMPV, adenovirus, parainfluenza), SARS-CoV-2 y algunas bacterias como *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Chlamydophila pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. Esto los hace tremadamente atractivos, en especial en infecciones de vías respiratorias bajas y neumonías atípicas. Existen diversos paneles en el mercado, con un espectro similar, y con algunas diferencias en la sensibilidad ante algunos virus, pero, en general, con sensibilidades elevadas y especificidades cercanas al 100%.

Para su empleo en muestras profundas, como lavado broncoalveolar, broncoaspirado o aspirado traqueal, se han diseñado también paneles de PCR multiplex que incluyen, además de los virus y bacterias anteriormente mencionados, las principales bacterias causantes de neumonía nosocomial (*Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*), así como los principales genes de resistencia (meticilin resistencia, carbapenemasas y beta lactamasas de espectro extendido). Estos paneles son especialmente intere-

santes en inmunodeprimidos y neumonías asociadas a ventilación mecánica.

• **Cultivo viral:** en general, es lento, pues requiere un mínimo de 5-7 días (aunque técnicas rápidas de shell-vial obtienen resultados más rápidos, en 48 horas). Para algunos virus es el *gold standard*. Su sensibilidad puede verse afectada por la labilidad de algunos virus, puesto que la integridad de estos y su carga son factores limitantes para el buen desarrollo de este método diagnóstico. Solo se realiza en laboratorios especializados y numerosos virus respiratorios crecen dificultosamente o no crecen.

3.2. Métodos de diagnóstico indirectos: técnicas serológicas

El diagnóstico serológico de los virus respiratorios necesita generalmente de la extracción de dos muestras de suero: la primera, en la fase aguda de la enfermedad, y la segunda, en la fase de convalecencia (separadas aproximadamente de dos semanas). Su utilidad queda relegada a estudios epidemiológicos en general, o al menos no es útil en el momento agudo de la infección. Muchos de los virus respiratorios producen reinfecciones y son muy prevalentes, por lo que el paciente puede presentar una inmunización previa. En el caso de la infección por SARS-CoV-2, la serología ha sido de utilidad para confirmar la infección, a veces incluso en pacientes asintomáticos.

4. IMPACTO DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ

Tras todo lo mencionado anteriormente, se deduce que conocer el agente etiológico del cuadro respiratorio, en especial, en aquellos

cuadros graves que requieren hospitalización, tiene innumerables ventajas. Entre las más importantes figuran:

- **Evitar infecciones nosocomiales**, por ejemplo, con la ubicación en cohortes de la misma etiología de los pacientes hospitalizados.
- **Uso adecuado de antibioterapia**: la delgada línea entre infecciones víricas y bacterianas, cuando un niño tiene un cuadro febril y un infiltrado y no conocemos el agente etiológico, nos va a inducir a un mayor consumo de antibióticos, en la mayoría de los casos inadecuado. En el panorama actual, en el que las infecciones por bacterias multirresistentes suponen un problema de prioridad mundial, todo esfuerzo por implementar estrategias que eviten el uso inadecuado de antibióticos debería considerarse prioritario. Esto ha llevado a numerosos autores a plantearse cómo reducir el uso de antibióticos en cuadros eminentemente virales. Entre las principales estrategias, se incluyen un estudio etiológico y una recogida de muestras adecuados. El empleo de paneles de PCR múltiple en niños hospitalizados con infección respiratoria ha demostrado ser una herramienta eficaz para disminuir el uso de antibióticos, en general, y de antibióticos de amplio espectro en particular, así como el uso de antibióticos domiciliarios al alta¹².
- **Seguimiento adecuado**: como ya se ha comentado, el seguimiento de los pacientes en función de la etiología viral y de su riesgo de recurrencias también será diferente si conocemos el agente viral implicado.

5. OTRAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- **Analítica sanguínea**: no hay indicación precisa de realizar analítica sanguínea en estas infecciones. En la mayoría de los casos, el hemograma será normal, sin leucocitosis significativa e incluso con leucopenia. La proteína C reactiva será baja en las infecciones de etiología viral, si bien no es infrecuente que muestre valores de hasta 40-50 mg/l. Si se realiza analítica, el niño presenta fiebre y se sospecha infección bacteriana, es recomendable realizar un hemocultivo.
- **Rx tórax**: las infecciones de vías bajas como la bronquiolitis y los episodios de broncoespasmo tienen un diagnóstico clínico y la radiografía no está indicada de rutina. Únicamente se realizará si se sospecha una neumonía asociada.

6. TRATAMIENTO

El pilar fundamental del tratamiento de las infecciones respiratorias virales en niños inmunocompetentes es el tratamiento sintomático. El tratamiento antibiótico no está justificado salvo que se detecte una infección bacteriana concomitante o se tenga una alta sospecha de la misma por los datos clínicos y analíticos.

El tratamiento en niños inmunodeprimidos o casos graves se abordará en el protocolo específico.

A continuación, mencionaremos de manera resumida las opciones de tratamiento en los casos de laringitis, bronquiolitis y episodios de sibilancias recurrentes (las dosis de los diferentes fármacos pueden consultarse en la **Tabla 1**).

Tabla 1. Indicaciones y dosificación de los fármacos más habitualmente empleados en tratamiento sintomático de laringitis, bronquiolitis y episodios de sibilancias recurrentes

	Tratamiento farmacológico
Laringitis	<ul style="list-style-type: none"> • Adrenalina nebulizada: laringitis moderadas y graves. Dosis: 0,5 mg/kg, máximo de 5 mg por nebulización • Budesonida nebulizada: laringitis moderadas, dosis de 2 mg • Corticoides sistémicos: <ul style="list-style-type: none"> - Elección: dexametasona en dosis única de 0,15-0,6 mg/kg, con dosis máxima de 10 mg - Alternativa: prednisona o prednisolona a dosis de 1 mg/kg/día durante 3 días • Heliox: respuesta parcial a adrenalina o budesonida nebulizada o a corticoides sistémicos
Bronquiolitis	<ul style="list-style-type: none"> • No existe evidencia de que ningún fármaco u otra medida terapéutica puedan modificar la evolución de la enfermedad • Adrenalina nebulizada: dosis: 0,5 mg/kg (máximo 3 mg). Medicación de rescate en bronquiolitis moderadas/graves
Episodios de sibilancias recurrentes	<ul style="list-style-type: none"> • Salbutamol (de elección): <ul style="list-style-type: none"> - MDI: número de pulsaciones/<i>puffs</i>: peso del paciente/3 (mínimo 5 pulsaciones, máximo 10) - Nebulizado: nebulizar con oxígeno en flujos altos (6-8 l). Dosis: 0,15 mg/kg, mínimo 2,5 mg y máximo 5 mg • Bromuro de ipratropio, asociado a salbutamol en crisis moderadas y graves: <ul style="list-style-type: none"> - MDI: dosis estandarizada: 4 pulsaciones (80 µg) - Nebulizado: si < 20 kg 250 µg y si > 20 kg 500 µg • Corticoides sistémicos: episodios de repetición o crisis moderadas/graves o con mala respuesta a broncodilatadores. Prednisona o prednisolona a 1-2 mg/kg/día, 3-5 días o dexametasona a 0,6 mg/kg, repetida a las 24 horas

MDI: dispositivos presurizados en cámara espaciadora.

6.1. Laringitis

Se debe garantizar la permeabilidad de la vía aérea del paciente, así como una correcta hidratación, y administrar oxigenoterapia en los casos que la precisen.

En cuanto al tratamiento farmacológico, existen diferentes opciones encaminadas a disminuir el edema de la mucosa:

- Adrenalina nebulizada: indicada en casos de laringitis moderadas y graves.
- Budesonida nebulizada: con utilidad demostrada en laringitis moderadas.

- Corticoides sistémicos: el más estudiado, con eficacia demostrada, es la dexametasona en dosis única. Otra alternativa sería la prednisona o prednisolona durante tres días.
- Heliox: indicado especialmente en los casos de respuesta parcial a adrenalina o budesonida nebulizada o a corticoides sistémicos.

6.2. Bronquiolitis

Una hidratación y una nutrición adecuadas, y la oxigenoterapia cuando se precisa, son las bases del tratamiento. La oxigenoterapia se aplicará en gafas nasales inicialmente, pero el uso de oxigenoterapia de alto flujo, que humidifica y

calienta, logra un mayor confort de los niños y se emplea cada vez con más frecuencia en plantas de hospitalización. Aunque requiere una monitorización estrecha, su uso precoz puede mejorar la dinámica respiratoria y dar lugar a una mejor evolución. Algunos pacientes, aun así, precisarán ventilación no invasiva o incluso ventilación mecánica. El objetivo de este capítulo excede el manejo detallado de la terapia respiratoria en la bronquiolitis, por lo que el lector debe revisar para ello otros protocolos específicos.

No existe evidencia de que ningún fármaco u otra medida terapéutica puedan modificar la evolución de la enfermedad. Todas las guías y revisiones existentes¹³ sobre el tratamiento de la bronquiolitis aguda señalan que se debe evitar el uso rutinario de broncodilatadores y las más recientes cuestionan, incluso, la prueba terapéutica con estos fármacos. Únicamente la adrenalina nebulizada aparece como una medicación de rescate, aunque con efecto muy transitorio, en pacientes hospitalizados con bronquiolitis moderada-grave.

Los anticuerpos monoclonales frente al VRS, palivizumab, son eficaces en la prevención de la enfermedad en grupos de riesgo (pretérmino de menos de 32 semanas de gestación, cardiopatías significativas, enfermedad pulmonar crónica, inmunodeficiencias), pero no en la enfermedad ya establecida.

No está indicado el uso de antibióticos en esta patología, salvo en caso de sobreinfección bacteriana, que se sospechará ante la aparición de reactantes de fase aguda elevados y cambios en la radiografía con aparición de nuevas condensaciones, fundamentalmente. Los antibióticos más empleados en estos casos

son amoxicilina o amoxicilina-clavulánico (en función de la edad y el estado vacunal del paciente), que cubren los patógenos respiratorios más habituales.

6.3. Episodios de sibilancias recurrentes

Además del tratamiento sintomático general en cuanto a hidratación, alimentación y oxigenoterapia, se puede emplear tratamiento farmacológico:

- Agonistas beta-2-adrenérgicos inhalados de acción corta (salbutamol): es el fármaco de elección. Se deben administrar preferentemente con inhalador presurizado y cámara espaciadora (MDI), ya que esta forma es tan efectiva como la vía nebulizada, con menores efectos secundarios y mayor coste-eficiencia¹⁴. El tratamiento inicial suele realizarse con tres dosis de broncodilatador en la primera hora (cada 20 minutos). Posteriormente, se administrará a demanda, en función de la gravedad y la evolución.
- Anticolinérgicos nebulizados (bromuro de ipratropio): recomendados en crisis moderadas y graves, en asociación con beta-adrenérgicos inhalados, pues potencian la acción broncodilatadora de los mismos y disminuyen las tasas de hospitalización. Se puede pautar durante las primeras 24-48 horas (cada 6-8 horas); posteriormente, se saturan los receptores y el fármaco resulta ineficaz.
- Corticoides sistémicos: recomendados en niños con episodios de repetición o crisis moderadas/graves o con mala respuesta a broncodilatadores o factores de riesgo. Prednisona o prednisolona, 3-5 días o dexametasona en dosis única, repetida a las 24 horas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang X, Li Y, O'Brien KL, Madhi SA, Widdowson MA, Byass P, et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health.* 2020;8:e497-e510.
2. Van Summeren JJGT, Rizzo C, Hooiveld M, Korevaar JC, Hendriksen JMT, Duckers MLA, et al. Evaluation of a standardised protocol to measure the disease burden of respiratory syncytial virus infection in young children in primary care. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):705.
3. Sanz Muñoz I, Bachiller Luque MR, Eiros Bouza JM. Infecciones víricas del tracto respiratorio. *Pediatr Integral.* 2021;1:13-20.
4. García-Vera C, Castejón-Ramírez S, Laín Miranda E, Hernández Abadía R, García Ventura M, Borque Navarro E, et al. COVID-19 in children: clinical and epidemiological spectrum in the community. *Eur J Pediatr.* 2022;181:1235-42.
5. Korppi M. Discharge criteria for bronchiolitis: does age matter? *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(12):e350.
6. Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sánchez M, López-Valero M, Pérez-Breña P, et al. Detection of new respiratory viruses in infants hospitalized with bronchiolitis. A three-year prospective study. *Acta Paediatr.* 2010;99(6):883-7.
7. Flores-Pérez P, Gerig N, Cabrera-López MI, De Unzueta-Rocha JL, Del Rosal T, Calvo C; COVID-19 Study Group in Children. Acute bronchiolitis during the COVID-19 pandemic. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2021;S0213-005X(21)00208-1.
8. Calvo C, Aguado I, García-García ML, Ruiz-Chercoles E, Díaz-Martínez E, Albañil RM, et al.; Working Group on Recurrent Wheezing. Respiratory viral infections in a cohort of children during the first year of life and their role in the development of wheezing. *An Pediatr.* 2017;87:104-10.
9. García-García ML, Calvo C, Ruiz S, Pozo F, Del Pozo V, Remedios L, et al. Role of viral coinfections in asthma development. *PloS One.* 2017;12(12):e0189083.
10. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al.; CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015;372(9):835-45.
11. Jiménez-García R, Nogueira J, Retuerta-Oliva A, Sainz T, Cano-Fernández J, Flores-Pérez P, et al. Pneumonia in hospitalized children during SARS-CoV-2 pandemic. Is it all COVID-19? Comparison between COVID and non-COVID pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(3):e111-3.
12. Moradi T, Bennett N, Shemanski S, Kennedy K, Schlachter A, Boyd S. Use of procalcitonin and a respiratory polymerase chain reaction panel to reduce antibiotic use via an electronic medical record alert. *Clin Infect Dis.* 2020;71(7):1684-9.
13. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. Clinical NICE Guideline NG9. En: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [en línea] [consultado el 07/03/2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9>
14. Paniagua Calzón N, Benito Fernández J. Diagnóstico y tratamiento de la crisis asmática en Urgencias. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2020;1:49-61.

Tosferina-pertussis (*whooping cough*)

Álvaro Vázquez Pérez⁽¹⁾, Juan Luis Santos Pérez⁽¹⁾, Leticia Martínez Campos⁽²⁾

⁽¹⁾Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de las Nieves - Materno Infantil. Granada.

⁽²⁾Servicio de Pediatría. Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital Universitario Torrecárdenas - Materno Infantil. Almería.

Vázquez Pérez A, Santos Pérez JL, Martínez Campos L. Tosferina-pertussis (*whooping cough*). *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:167-179.



RESUMEN

La tosferina o *pertussis* es una infección respiratoria causada por la bacteria *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*). Es una infección endémica a nivel mundial, con un patrón epidémico cíclico y altamente contagiosa. Afecta a todos los grupos de edad, con importante morbi-mortalidad en menores de 3-4 meses. La vacunación en embarazadas se ha demostrado la medida más coste-efectiva para prevenir los casos graves en lactantes, lo que ha hecho disminuir radicalmente el número de casos en España. Ni la infección natural por *B. pertussis* ni la vacunación confieren inmunidad prolongada. El diagnóstico frecuentemente se retrasa, debido a su presentación clínica generalmente inespecífica, con síntomas catarrales al inicio. Debe sospecharse en pacientes con tos en accesos de más de 14 días, que pueden terminar en un estridor o “gallo” inspiratorio, con frecuencia emetizantes. En el caso de los lactantes, los síntomas pueden incluir pausas de apnea con y sin cianosis y/o vómitos postusígenos. La técnica diagnóstica de elección es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en aspirado-lavado o exudado nasofaríngeo. Debe considerarse el ingreso en lactantes menores de 4-6 meses o ante sospecha de complicaciones. El tratamiento con macrólidos elimina *B. pertussis* de nasofaringe y reduce el riesgo de transmisión, siempre que se inicie dentro de los primeros 21 días tras el comienzo de los síntomas. La tos puede persistir hasta tres meses, no habiéndose demostrado un tratamiento sintomático eficaz. Debe realizarse estudio de contactos, iniciando profilaxis en los contactos estrechos y revisión del calendario vacunal, para valorar completar pauta de vacunación y/o dosis de recuerdo. Es una enfermedad de declaración obligatoria.

Palabras clave: tosferina; síndrome pertusoide; profilaxis; tratamiento.

WHOOPING COUGH

ABSTRACT

Pertussis, commonly known as whooping cough, is a respiratory infection caused by the *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) bacteria. It is endemic worldwide, with epidemic peaks every 2-5 years, and is highly contagious. *Pertussis* affects all ages, but most severely infants younger than 3-4 months, who experience the highest age-specific incidence and account for almost all *pertussis* hospitalizations and deaths. Vaccination in pregnant women has shown to be the most effective and efficient strategy to protect newborns and infants who have not yet started primary vaccination. However, immunization is no guarantee of protection as vaccine efficacy decreases with time. Diagnosis is often delayed, as *pertussis* mimics the presentation of a viral upper respiratory tract infection and can sometimes present atypically. *Pertussis* should be suspected in patients with two weeks or longer of cough and coughing paroxysms, post-tussive vomiting and/or inspiratory whooping. In infants, it often does not present with coughing but rather with apnea and/or cyanosis. Polymerase chain reaction (PCR) testing of nasopharyngeal specimens has greatly facilitated *pertussis* diagnosis due to its speed, sensitivity, and specificity. Admission should be considered if the patient is clinically unwell or less than six months old, when mortality is higher. Macrolides within the first 21 days of illness eliminate *B. pertussis* from the nasopharynx and reduce the risk of transmission. No medications provide symptomatic relief from *pertussis*-associated cough, that can persist for up to three months. Prophylaxis should be considered in close contacts along with completion of vaccination. *Pertussis* is nationally notifiable.

Key words: *Pertussis*; whooping cough; prophylaxis; treatment.

1. INTRODUCCIÓN

La tosferina o *pertussis* es una infección respiratoria causada por la bacteria *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*), un cocobacilo gramnegativo, aerobio estricto, capsulado. Es un microorganismo de crecimiento lento que puede ser inhibido por muchos componentes (como ácidos grasos) de medio de cultivo habituales, por lo que requiere medios especiales de cultivo y de transporte. Su único reservorio conocido es humano y se transmite por vía aérea. Su patogenicidad viene relacionada por diversos factores de virulencia que facilitan la adhe-

rencia a las células del epitelio respiratorio, así como la formación de biofilm y la producción de toxinas que estimulan respuesta inflamatoria y ocasionan destrucción celular. La capacidad de contagio es elevada (tasa de ataque del 80-100%), pudiendo producirse a partir de personas enfermas o asintomáticas. Presenta una alta morbilidad y mortalidad y afecta con especial gravedad a recién nacidos y lactantes menores de dos meses.

La tosferina es una infección endémica con un patrón epidémico cíclico, con picos cada 2-5 años. Hasta el 90% de los convivientes y el

50-80% de los contactos escolares pueden ser infectados tras la exposición¹.

Su diagnóstico frecuentemente se retrasa o confunde, ya que generalmente su presentación clínica es inespecífica o atípica, con síntomas catarrales similares a los de infecciones virales de la vía aérea superior². El cuadro clínico clásico o síndrome pertusoide se caracteriza por una tos prolongada mayor de dos semanas de evolución, caracterizada por accesos paroxísticos que pueden terminar en un estridor o “gallo” inspiratorio, que son con frecuencia emetizantes. En menores de un año pueden presentarse apneas con o sin cianosis.

Aunque *B. pertussis* es el principal agente del síndrome pertusoide, este cuadro se relaciona con otros microorganismos que pueden producir cuadros de tos paroxística prolongada, indistinguibles clínicamente de la tosferina, como otras *Bordetella* spp., *Chlamydophila pneumoniae* y virus respiratorios, entre otros.

Afecta a todos los grupos de edad, pero son los lactantes menores de seis meses el grupo más vulnerable, con las mayores tasas de complicaciones y mortalidad y una tasa de letalidad de hasta el 1,41% en los menores de un año en España². Así pues, los lactantes son el grupo prioritario de protección al que deben dirigirse las medidas preventivas. Los adolescentes y adultos actúan como reservorio de infección, por lo que la disminución de la incidencia en estos grupos de edad debe ser un objetivo a alcanzar. La medida preventiva más eficaz es la vacunación, incluida la pauta en embarazadas, que ha tenido un alto impacto sobre la incidencia de la tosferina en los últimos años. Ni la infección natural por *B. pertussis* ni la vacunación confieren inmunidad prolongada, por lo que las

reinfecciones son frecuentes y la revacunación es necesaria. Es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) en España. Aun así, su incidencia real se estima entre tres y siete veces superior a la detectada por los sistemas de vigilancia pasivos, debido a la existencia de infradiagnóstico e infranotificación².

2. EPIDEMIOLOGÍA

Diferentes estudios de seroprevalencia han mostrado una amplia circulación de *B. pertussis* en todo el mundo, independientemente de los diferentes planes y tasas de vacunación³. La introducción generalizada de la vacuna frente a la tosferina redujo notablemente la incidencia de esta enfermedad en el tercio final del pasado siglo. En España, según la estadística de mortalidad por causa de muerte del Instituto Nacional de Estadística (INE)³, en la etapa pre-vacunal las muertes por tosferina superaban los 30 casos al año³. A partir de los años 70 la mortalidad por tosferina fue reduciéndose y en la década de los 90 apenas se registraron muertes por esta causa. A partir de 2010, la incidencia de tosferina se ha incrementado en todo el mundo, tanto en países de bajo como de alto índice de desarrollo humano, incluidos aquellos con altas coberturas vacunales³. Los casos se presentaron fundamentalmente en adolescentes, adultos y lactantes que no habían iniciado o completado la primovacunación. Esto sugiere una pérdida de inmunidad natural o adquirida con el paso del tiempo. En España, a pesar de las altas tasas de vacunación, la tosferina se ha considerado una enfermedad reemergente en la segunda década del presente siglo, debido a un aumento de incidencia, hospitalización y mortalidad, con un pico máximo de incidencia en 2014-2015 (17,99 casos por 100 000 habi-

tantes)³, llegándose a registrar un valor máximo de ocho fallecidos en 2011 y en 2015³.

Esta tendencia llevó a la implementación de nuevas estrategias de vacunación para la prevención de la tosferina, como la inmunización de las embarazadas durante el tercer trimestre de gestación. Esta medida ha demostrado ser la más coste-efectiva para prevenir los casos graves en lactantes⁴. La vacunación de las embarazadas evita entre el 78 y el 91% de las tosferinas en menores de dos meses⁵ y su efectividad para prevenir la hospitalización ronda el 90%⁴. En España, la vacunación en embarazadas se realiza desde 2016 en todas las comunidades autónomas. Desde entonces, se aprecia una disminución en el número casos de tosferina y de su gravedad, fundamentalmente en lactantes de hasta seis meses, y de los casos en mujeres adultas⁴.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras un periodo de incubación de 4-21 días, los pacientes presentan síntomas de infección respiratoria de vías altas, como rinorrea, febrícula y tos. Esta fase catarral o prodromica puede durar de una a dos semanas. Es la fase de máxima contagiosidad y es clínicamente indistinguible de un catarro común. La fase catarral viene seguida de una fase paroxística (2-6 semanas), en la que se presentan los clásicos síntomas pertusoides: accesos de tos paroxística (unos 5-10 episodios en una misma inspiración), inicialmente de predominio nocturno, que pueden terminar con el característico estridor o “gallo” inspiratorio, con el que comienza un nuevo acceso. Frecuentemente, los accesos de tos pueden ser rubicundizantes, cianosantes y emetizantes. El paciente suele estar asintomático entre los episodios. Los neonatos y lactan-

tes pequeños pueden no tener fase catarral, ni aparición de gallo inspiratorio.

Esta fase puede durar hasta diez semanas y se sigue de una fase de convalecencia en la que progresivamente van disminuyendo los síntomas. En adolescentes y adultos y en lactantes tratados con macrólidos, las fases pueden estar acortadas o no diferenciadas. La duración total de la enfermedad puede ser de hasta tres meses, por lo que también era conocida como la “tos de los 100 días”. Los niños no vacunados, adolescentes y adultos constituyen la fuente mayoritaria de contagio.

Ocasionalmente, los pacientes pueden presentar síntomas atípicos, como disnea, estridor, sibilancias, fiebre y rubor facial en niños, así como diarrea, pausas de apnea y dificultades en la alimentación en lactantes⁶. En este grupo, la infección por *B. pertussis* debe plantearse en el diagnóstico diferencial de BRUE, acrónimo inglés que corresponde a “eventos breves, resueltos e inexplicados”, así como de otras infecciones respiratorias⁷.

Se han reportado incidencias de apnea y cianosis en el 10,5% de los lactantes con virus respiratorio sincitial (VRS) y hasta en el 52,6% de lactantes con tosferina⁷. Los adultos con tosferina pueden presentar estornudos intensos, sudoración, ronquera, cefalea, trastornos del sueño, pérdida de peso y fatiga⁶.

4. COMPLICACIONES

La complicación más grave ocurre principalmente en lactantes menores de tres meses y se conoce como “tosferina maligna”. Cursa con pausas de apnea, insuficiencia respiratoria progresiva,

taquicardia e hiperleucocitosis, que conduce a hipertensión pulmonar e hipoxemia rápidamente progresivas, refractarias a los tratamientos convencionales. Ocasiona una tasa de mortalidad de hasta el 75% a pesar de las medidas de resucitación y los cuidados intensivos⁸. Diferentes mecanismos sinérgicos mediados por toxinas estarían relacionados con la patogenicidad: neurotoxicidad directa, destrucción del epitelio respiratorio que induce neumonía grave y otros efectos sistémicos como la hiperleucocitosis. La subsecuente hiperviscosidad y la aparición de agregados intraluminales de leucocitos en arteriolas pulmonares, venas y vasos linfáticos dan lugar a trombosis vascular con hipertensión pulmonar, que causa fallo cardiovascular e hipoxemia refractaria^{8,9}. Una monitorización precoz y estrecha del hemograma, atendiendo no solo al número de leucocitos sino a su aumento diario y ratio linfocitos/neutrófilos, así como de plaquetas, podría ayudar a identificar a los pacientes con un peor pronóstico, que podrían necesitar leucodepleción y/o soporte vital extracorpóreo⁸.

Hipertensión pulmonar, leucocitosis extrema, presencia de neumonía y frecuencia cardiaca > 170 lpm antes del ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) son factores asociados a mortalidad⁹. Las opciones terapéuticas son limitadas y no se encuentran bien estandarizadas, aunque algunos estudios señalan el posible beneficio de técnicas de leucodepleción urgente, con o sin soporte vital extracorpóreo (membrana de oxigenación extracorpórea), en casos de hipertensión pulmonar refractaria, cuyos beneficios son controvertidos en la tosferina maligna⁸.

Otras complicaciones relacionadas con la tosferina en niños son la deshidratación secundaria a la anorexia y los vómitos. En algunas ocasio-

nes se han comunicado convulsiones y encefalopatía⁶. Con menos frecuencia pueden presentarse también complicaciones debidas a los efectos de la presión durante los accesos de tos, como neumotórax, aspiraciones, incontinencia urinaria, fracturas costales, hematomas subdulares o hernias⁶. Los pacientes pueden también desarrollar sobreinfecciones bacterianas como neumonía (frecuentemente con atelectasia asociada), sinusitis y otitis. El seguimiento a largo plazo no sugiere un aumento del riesgo de desarrollar asma en la edad adulta⁶.

5. DIAGNÓSTICO

La tosferina constituye generalmente un reto diagnóstico, debido a su presentación con síntomas inespecíficos compatibles con una infección viral de la vía aérea superior. Se estiman un infradiagnóstico y una infranotificación importantes, con una incidencia real estimada de tres a siete veces superior a la detectada por los sistemas de vigilancia pasivos². El diagnóstico se consigue frecuentemente tras el periodo ventana de 21 días, cuando el tratamiento antibiótico podría ser útil para prevenir su transmisión. Puede no ser sospechada inicialmente en pacientes con vacunación completa, al asumir una inmunidad perpetua. Debe sospecharse e incluirse en el diagnóstico diferencial en pacientes de cualquier edad con tos en accesos de más de 14 días de duración. La persistencia de los síntomas durante dos semanas es de ayuda, pero no determinante para el diagnóstico. En adultos con tos aguda (< 3 semanas) o subaguda (3-8 semanas), la presencia de gallo inspiratorio o vómitos postusígenos aumentaría la probabilidad diagnóstica de tosferina¹⁰. Por otro lado, la ausencia de tos paroxística o la presencia de fiebre la descartarían¹⁰.

En niños con tos aguda (< 4 semanas), debería considerarse tosferina, especialmente en presencia de vómitos postusígenos. Igualmente, debería de sospecharse, aunque relacionándose en menor grado con el diagnóstico, en presencia de accesos de tos y gallo inspiratorio¹⁰.

5.1. Diagnóstico microbiológico

Se considera un caso confirmado de tosferina aquel que presenta un cuadro clínico compatible junto con un aislamiento microbiológico positivo. Aquellos con síntomas compatibles y vínculo epidemiológico con un caso confirmado se considerarán casos probables¹¹. Sin embargo, la tosferina puede ser diagnosticada clínicamente y el resultado de un test diagnóstico no debería retrasar el inicio de tratamiento, particularmente en lugares con escasos recursos sanitarios. Los criterios clínicos son insuficientes para diferenciarla de los «síndromes pertusoideos», cuadros en general más leves, producidos por un grupo de agentes bacterianos y virales como *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), adenovirus o VRS, entre otros. El estudio microbiológico, por tanto, es preciso para el diagnóstico definitivo, particularmente cuando se considera establecer profilaxis. Actualmente, la técnica de elección es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para especies de *Bordetella* en aspirado nasofaríngeo (ANF) (método de elección por obtener mayor número de microorganismos) o mediante exudado nasofaríngeo, recogido mediante torundas de Dacron, ya que el alginato puede tener un efecto inhibitorio¹¹.

La PCR permite un diagnóstico rápido en pocas horas y es altamente sensible (90,7-97%) y específica (86-98%)^{11,12} frente al cultivo (sensibilidad del 58-64%, especificidad del 100%)^{6,12}.

Además, con los paneles múltiples se pueden investigar otras causas de tos pertusoide. La sensibilidad de la PCR disminuye a partir de la tercera semana desde el inicio de los síntomas, siendo útil hasta la cuarta¹¹. Ha de tenerse en cuenta que su sensibilidad y especificidad dependen de la calidad de la muestra y de su correcto y rápido procesamiento¹¹.

El cultivo se ha considerado tradicionalmente *gold standard* en el diagnóstico de *B. pertussis*, aunque es más eficaz en fases tempranas de la enfermedad¹¹. Se realiza en medios específicos (Bordet-Gengou) y permite estudio de resistencias y características antigenicas. El tiempo de incubación es prolongado, generalmente de cuatro a cinco días, aunque puede llegar hasta los 12 días. Es la técnica diagnóstica más lenta⁶ y cada vez menos utilizada. El aspirado nasofaríngeo es la muestra de elección¹¹. Las muestras orales son menos fiables, debido al mayor riesgo de contaminación⁶. Su sensibilidad es menor pasadas las dos primeras semanas de la enfermedad y en población de mayor edad, debido a una menor carga bacteriana, lo que aumenta el riesgo de resultados falsos negativos. Al igual que en el caso de la PCR, requiere de un procesamiento rápido, dado que la supervivencia de *B. pertussis* disminuye durante el transporte⁶.

La inmunofluorescencia directa en secreciones es una técnica en desuso, poco utilizada en la práctica clínica actualmente, que ha sido reemplazada por las técnicas de PCR. Presenta, además, reactividad cruzada con colonizadores habituales de nasofaringe¹¹.

Las técnicas serológicas son igualmente poco utilizadas en la práctica clínica. Permiten también un diagnóstico en fases tardías, aportando evidencia indirecta de la infección. La determi-

nación de IgG para la toxina de *B. pertussis* se puede determinar desde las dos semanas tras la infección hasta la octava semana⁶. A las dificultades para su interpretación, se añaden los problemas de estandarización entre las diferentes técnicas disponibles¹¹. Las técnicas serológicas no se recomiendan en lactantes ni en pacientes vacunados en el año previo, ya que no pueden distinguir entre anticuerpos maternos o inducidos por la vacuna de los derivados de la infección⁹.

5.2. Otros estudios

Generalmente, en casos leves no se precisan otros estudios complementarios. Se indican en casos complicados, en lactantes con pausas de apnea o cianosis o en caso de dudas diagnósticas. En estos casos, se solicitará estudio de laboratorio básico de hemograma y bioquímica con ionograma y perfil hepático. La presencia de leucocitosis debida a linfocitosis es sugestiva de tosferina, particularmente en niños mayores, aunque un recuento normal no descarta tosferina. En casos de tosferina maligna en lactantes, puede haber reacciones leucemoides con cifras de linfocitos de hasta varias decenas de miles, además de alteraciones electrolíticas en relación con los vómitos. En estos casos, como se refirió previamente, una monitorización precoz y estrecha del hemograma podría ayudar a identificar a los pacientes de riesgo que pudieran precisar leucodepleción y/o soporte vital extracorpóreo⁸.

La radiografía de tórax no es necesaria en la mayoría de los casos. Se solicitará si existe sospecha de complicaciones o curso desfavorable. En los casos no complicados los hallazgos son inespecíficos y suele demostrar un patrón de refuerzo hiliar.

5.3. Diagnóstico diferencial

Entre las causas infecciosas, destacan principalmente otras especies de *Bordetella* como *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica* y *Bordetella holmesii*, que pueden causar cuadros de tos paroxística similares a la tosferina, aunque generalmente más leves (síndromes pertusoides), lo cual puede suponer un reto diagnóstico y de laboratorio.

Otras infecciones bacterianas que pueden producir cuadros de tos prolongada son las producidas por *M. pneumoniae*, *Chlamydia* spp. y *Mycobacterium tuberculosis*¹³. Los virus respiratorios se identifican frecuentemente en lactantes con sospecha de tosferina, bien aislados o en coinfección con otros virus o con *B. pertussis*, por lo que su aislamiento no excluye el diagnóstico de tosferina. Entre ellos, destacan el VRS, adenovirus, virus parainfluenza e influenza A y B, rinovirus y metapneumovirus humano, así como SARS-CoV-2¹³. En la infección por *Chlamydia trachomatis* se aprecia en la radiografía un patrón difuso bilateral con atrapamiento de aire¹¹. Otras patologías o condiciones no infecciosas que pueden cursar con tos crónica a tener en consideración son aspiración de cuerpo extraño, asma con mala respuesta a tratamiento, rinitis alérgica, sinusitis, reflujo gastroesofágico o gastro-esofágico y la fibrosis quística.

6. INDICACIONES DE INGRESO HOSPITALARIO

Se deben tener en cuenta las siguientes indicaciones para ingreso hospitalario:

- Lactantes menores de 4-6 meses.
- Dificultad respiratoria (taquipnea, tiraje, uso de musculatura accesoria, quejido) y/o taquicardia sinusal.

- Neumonía-atelectasia.
- Crisis de cianosis o apneas, con o sin tos asociada.
- Dificultades para la alimentación.
- Leucocitosis > 20 000 células/ μ l.
- Shock cardiógenico.
- Convulsiones-encefalopatía-alteración del sensorio.

Debe valorarse la derivación precoz a centros con UCI en caso de lactantes menores de cuatro meses o aparición de sintomatología grave. Igualmente, debe valorarse ingreso precoz en UCI en caso de convulsiones, encefalopatía, insuficiencia respiratoria, BRUE, pausas de apnea prolongadas y/o agotamiento del lactante.

Durante el ingreso, además de las medidas preventivas habituales, se deben establecer medidas de aislamiento de transmisión por gotas. Las medidas preventivas deberán mantenerse al menos hasta los cinco días de tratamiento o hasta los 21 días tras el inicio de los síntomas en pacientes no tratados¹³.

Los criterios para el alta incluyen:

- Padres con capacidad y competencia para los cuidados.
- Ausencia de hipoxia y/o bradicardia durante los episodios de tos.
- Alimentación adecuada.

La mayoría de los lactantes ingresados continúan con episodios de tos paroxística tras el alta.

7. TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico elimina *B. pertussis* de nasofaringe y, por tanto, reduce el riesgo de transmisión¹³. El efecto de la antibioterapia sobre la duración e intensidad de la tos es controvertido, postulándose que disminuiría la duración de los síntomas^{6,11}. En cualquier caso, el efecto sería nulo si se administra tras los primeros 14-21 días de la infección¹¹. Ningún tratamiento sintomático ha mostrado suficiente evidencia sobre el alivio de los paroxismos de tos o la prevención de complicaciones, incluidos broncodilatadores, corticoesteroides, antihistamínicos y antitusivos^{6,13}. Los macrólidos eritromicina, azitromicina y claritromicina son el tratamiento antibiótico de elección. Azitromicina y claritromicina tienen una dosificación más cómoda y son mejor tolerados. Los antibióticos betalactámicos no se recomiendan¹³. El tratamiento antibiótico es de particular importancia en lactantes < 6 meses por su riesgo aumentado de complicaciones. Se recomienda tratar a aquellos pacientes con aislamiento de *B. pertussis* dentro de las tres semanas del inicio de la tos (en mayores de un año) o de las seis semanas del inicio de la tos en el caso de los menores de un año¹³. Igualmente, se recomienda el tratamiento en los lactantes y niños con un diagnóstico clínico y menos de 21 días de síntomas, aunque no se tenga confirmación microbiológica¹³. Pasados los 21 días de síntomas, el tratamiento antibiótico estaría indicado en aquellos individuos en contacto con personas vulnerables o de alto riesgo para la enfermedad, aunque los beneficios serían menos claros¹³.

El esquema de tratamiento se recoge en la **Tаблицa 1**. Existe un aumento progresivo en la incidencia de aparición de cepas de *B. pertussis*

Tabla 1. Recomendaciones de tratamiento oral y profilaxis postexposición por grupo de edad

	Antibiótico			Alternativa en caso de alergia a macrólidos
	Azitromicina ^a	Eritromicina	Clarithromicina	
< 1 mes	Tratamiento de elección ^b 10 mg/kg/día vo, en 1 dosis, 5 días	No recomendado (asociado con estenosis hipertrófica de piloro) ²	No recomendado (datos de seguridad no disponibles)	Contraindicado en menores de 2 meses (riesgo de kerníterus)
1-5 meses	10 mg/kg/día vo, en 1 dosis, 5 días	40 mg/kg/día vo (máximo 2 g/día) en 4 dosis, 14 días	15 mg/kg/día vo, en 2 dosis, 7 días	Contraindicado en menores de 2 meses TMP 8 mg/kg/día + SMX 40 mg/kg/día vo, en 2 dosis, 14 días
≥ 6 meses	Día 1: 10 mg/kg/día (máx. 500 mg/día) Días 2-5: 5 mg/kg/día vo (máx. 250 mg/día)	40 mg/kg/día vo (máx. 2 g/día) en 4 dosis, de 7 a 14 días	15 mg/kg/día vo (máx. 1 g/día) en 2 dosis, 7 días	TMP 8 mg/kg/día + SMX 40 mg/kg/día vo, en 2 dosis, 14 días (máx. TMP 320 mg/día, SMX 1600 mg/día)
Adolescentes y adultos	Día 1: 500 mg/día Días 2-5: 250 mg/día vo	2 g al día en 4 dosis, de 7 a 14 días	1 g al día, en 2 dosis, 7 días	TMP 320 mg/día, SMX 1 600 mg/día en 2 dosis, 14 días

vo: vía oral; **TMP-SMX:** trimetoprim-sulfametoaxazol (cotrimoxazol). ^aTratamiento de elección en todas las edades. Datos limitados sobre seguridad en menores de un mes. Una hora antes de tomar alimentos. ^bTanto azitromicina como eritromicina se han relacionado con estenosis hipertrófica de piloro (EHP), especialmente en menores de dos semanas de vida. Azitromicina es de elección por su significativa menor asociación a EHP. El riesgo con claritromicina es desconocido. ^cUso para mayores de dos meses de edad en caso de alergia a macrólidos, en caso de intolerancia o en caso de cepa de *B. pertussis* resistente a macrólidos.

resistentes a macrólidos en China y, ocasionalmente, en otros lugares de manera global, entre los que destacan Francia e Irán^{1,13}. A pesar de que la mayoría de las personas que no son tratadas aclaran espontáneamente *B. pertussis* en 3-4 semanas, la bacteria puede permanecer durante seis o más semanas¹.

8. VACUNACIÓN

Se estima que la vacunación ha ayudado a prevenir el 78% de la mortalidad asociada a tosferina y 1,3 millones de muertes en todo el mundo, reduciendo la incidencia de *B. pertussis*⁶. La mayoría de los países completan una pauta de primovacunación de tres dosis en los primeros seis meses de vida, con refuerzos vacunales posteriores. Muchos países, entre ellos

España, han cambiado actualmente el uso de vacunas celulares a vacunas inactivadas acelulares, por su menor reactogenicidad y menores efectos adversos. La eficacia de las actuales vacunas acelulares de dos o más componentes frente a tosferina para prevenir cuadros típicos de tosferina se estima en el 84% dentro de los tres años tras haber completado la primovacunación⁶. La efectividad vacunal a largo plazo ha sido menor de lo esperado y disminuye a lo largo del tiempo (pérdida de protección vacunal a los 5-6 años de la última dosis en las vacunas acelulares)^{2,6}. Esto explicaría la posibilidad de reinfecciones tanto en sujetos vacunados como no vacunados, ya que ni la vacunación ni la propia enfermedad ofrecen protección duradera. El haber pasado la enfermedad no excluye completar la pauta vacunal normal. Nuevas vacunas acelulares genética-

mente inactivadas están siendo estudiadas en adolescentes⁶.

En España, desde 2017 se administran dos dosis en la primovacunación, a los dos y cuatro meses, con un primer refuerzo a los once meses y el segundo a los seis años con preparado de carga estándar de difteria y tosferina, y con componente de polio inactivada².

La dosis de los seis años debería administrarse preferiblemente con preparados de carga antigenica estándar, en especial si no está prevista la administración de una dosis a los 12-18 años, además de contener componente de polio inactivada (DTPa-VPI)².

Una de las estrategias más eficientes para proteger a los lactantes menores de tres meses ha sido la vacunación de la mujer embarazada a partir de la semana 27 de gestación. En España, esta medida se adoptó en 2015 y desde 2016 la vacunación se realiza en todas las comunidades autónomas. Desde entonces, se aprecia una disminución progresiva en el número de casos de tosferina y de su gravedad, fundamentalmente en lactantes de hasta seis meses^{3,14}.

El tiempo recomendado para la vacunación oscila entre la semana 27 y la 36 de gestación. Los anticuerpos maternos tienen paso transplacentario a partir del tercer trimestre de gestación y protegen al recién nacido desde las primeras semanas de vida hasta el inicio de la primovacunación. La vida media de los anticuerpos maternos transferidos es de unas seis semanas¹¹.

La vacuna que se administra es una dosis de dTpa (vacuna contra la difteria y tosferina acelular de baja carga antigenica y tétanos). Dado

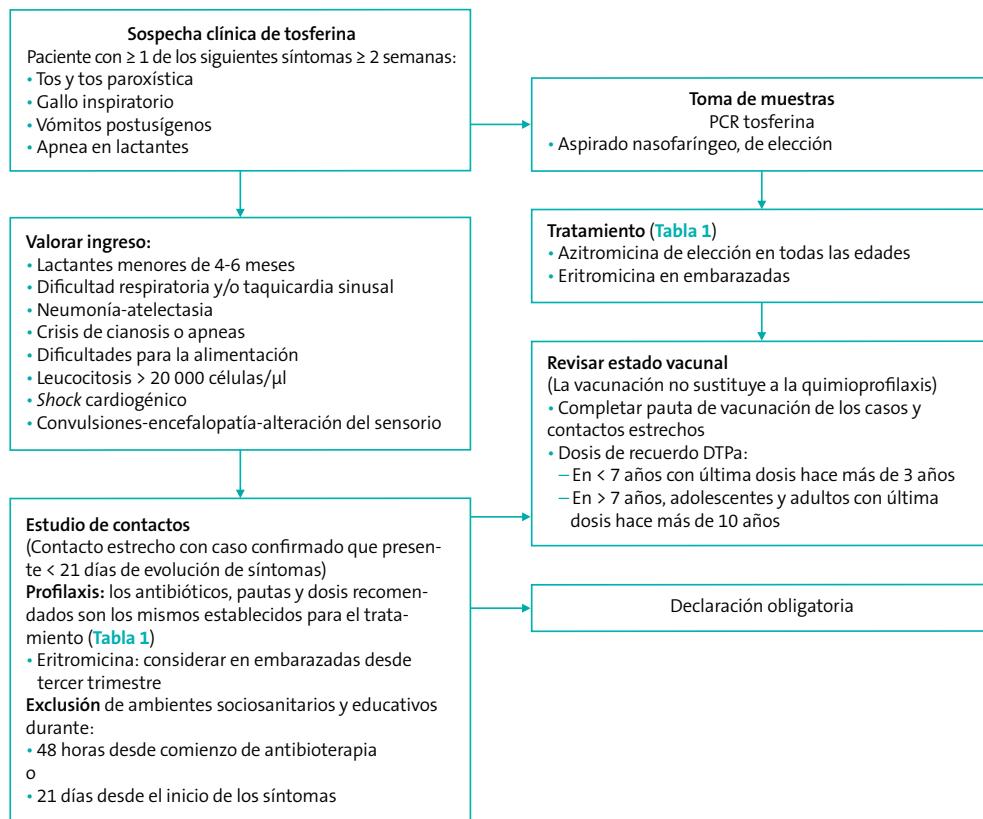
que la inmunidad vacunal adquirida es de corta duración, se recomienda la vacunación en cada gestación, independientemente de si la recibieron en gestaciones previas¹¹.

La estrategia del nido (*cocoon*) de vacunación de los contactos domésticos del futuro recién nacido es una medida complementaria que no ha demostrado eficiencia².

9. PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN

Es necesario explicar el papel de la antibioterapia e iniciarla en pacientes con sospecha o confirmación de tosferina en los 21 días desde el inicio de los síntomas. Igualmente, se indica la profilaxis postexposición para todos los convivientes y contactos estrechos de pacientes, independientemente de su estado vacunal, iniciándola lo antes posible, siempre que la enfermedad en el caso índice se haya iniciado dentro de los 21 días previos². Esta medida puede prevenir o limitar la transmisión secundaria de la enfermedad, aunque no hay suficiente evidencia para determinar los beneficios del tratamiento profiláctico de los contactos con un caso de tosferina². El riesgo de contagio es máximo durante la fase catarral, aunque puede darse también el contagio por portadores asintomáticos¹³. El tiempo de incubación medio de *B. pertussis* es de siete a diez días, con un rango de seis a 20 días¹³. Pasados los 21 días, los pacientes no serían contagiosos⁶. Azitromicina durante cinco días o claritromicina durante siete días serían tan efectivos como los regímenes previos de 14 días y tienen menos efectos adversos⁶. Tratamientos con menos de cinco días no se recomiendan¹³. En el caso de la eritromicina, se mantiene la recomendación de 14 días de

Figura 1. Sospecha clínica de tosferina



tratamiento tras haberse reportado recaídas en tratamientos más cortos de 7-10 días¹³. La antibioterapia debe evitarse en embarazadas durante el primer trimestre. Si la mujer está infectada en el tercer trimestre de embarazo, se recomienda eritromicina para prevenir la transmisión neonatal⁶.

Los antibióticos, pautas y dosis recomendados para la profilaxis de los contactos son los mismos establecidos para el tratamiento (**Tabla 1**). Se deben tomar precauciones sobre las interacciones de los macrólidos con otros medicamentos⁶. Debe recomendarse a los pacientes

que trabajen o asistan a centros sanitarios o socioeducativos que eviten la asistencia durante las 48 horas tras el inicio de la antibioterapia o durante los 21 días tras el inicio de síntomas, o bien el aislamiento del paciente en caso de que la exposición no pueda limitarse, como es el caso de las personas institucionalizadas⁶. No está indicado tratar a los contactos escolares asintomáticos. También puede administrarse profilaxis a no convivientes que sean de alto riesgo o que convivan con personas de alto riesgo, según el grado de exposición. La tosferina es una EDO en España desde el año 1982 e individualizada desde 1997.

9.1. Vacunación en contactos expuestos

Los contactos a los que se les haya recomendado quimioprofilaxis antibiótica se les revisará, asimismo, el estado vacunal². Aunque por sí misma puede no prevenir la enfermedad en una persona que ya esté infectada con *B. pertussis*, la vacunación frente a la tosferina puede ser útil para proteger de exposiciones posteriores en personas que no se hayan infectado². Se recomienda completar la pauta de inmunización primaria en los contactos no vacunados o parcialmente vacunados. Con la pauta estándar 2+1 (2, 4 y 11 meses), la 4.^a dosis se aplicará a los 6 años (DTPa-VPI/Tdpa-VPI), siempre que hayan pasado, al menos, 6 meses desde la dosis previa y siempre a partir de los 4 años de edad para que sea válida. Con la pauta 3+1 (2, 4, 6 y 12-18 meses), la 5.^a dosis de DTPa o Tdpa no es necesaria si la 4.^a dosis de DTPa se administró con 4 o más años¹¹. La vacunación no sustituye a la quimioprofilaxis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Decker MD, Edwards KM. Pertussis (whooping cough). *J Infect Dis.* 2021;224(Suppl 4):S310-20.
2. Tosferina. Manual de vacunas en línea de la AEP. En: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP); 2022. [en línea] [consultado el 17/11/2022]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-39.CAV>.
3. Torres De Mier MV, López-Perea N, Calles JM, Red Nacional De Vigilancia. Análisis preliminar del impacto de la vacunación de tos ferina en embarazadas. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; 2018.
4. Gangoiti I, Martínez-Fernández E, Garmendia O, Díez A, Mintegi S. Impacto de la vacunación en embarazadas sobre la reemergencia de la tosferina y su forma de presentación en Urgencias. *An Pediatr.* 2020;93(2):129-31.
5. Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K. Effectiveness of prenatal versus postpartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination in preventing infant pertussis. *Clin Infect Dis.* 2017;64(1):3-8.
6. Gopal DP, Barber J, Toeg D. Pertussis (whooping cough). *BMJ.* 2019;364:l401.
7. McFarlin A. What to do when babies turn blue. *Emerg Med Clin North Am.* 2018;36(2):335-47.
8. Coquaz-Garoudet M, Ploin D, Pouyau R, Hoffmann Y, Baleine JF, Boeuf B, et al. Malignant pertussis in infants: factors associated with mortality in a multicenter cohort study. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1):70.
9. López Fernández E, Ruiz Contreras J, Belda Hoffheinz S, Gómez Sáez F, Sánchez Díaz JL, Rojo Conejo P, et al. Factores de mortalidad en niños con tosferina maligna. *Acta Pediatr Esp.* 2020;78(3-4):e1-e7.
10. Moore A, Harnden A, Grant CC, Patel S, Irwin RS, CHEST Expert Cough Panel. Clinically diagnosing pertussis-associated cough in adults and children. *Chest.* 2019;155(1):147-54.
11. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de Inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2023 [en línea] [consultado el 09/10/2023]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual-de-vacunas>
12. González-Bertolín I, Ochoa-Fernández BM, Bloise I, De Ceano-Vivas-La Calle M, Ruíz-Domínguez JA. PCR urgente de Bordetella en lactantes menores de 3 meses, una herramienta útil en el Servicio de Urgencias Pediátricas. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2021;39(4):174-8.

13. Yeh S, Mink CM. Pertussis infection in infants and children: clinical features and diagnosis. En: UpToDate; 2022 [en línea] [consultado el 02/09/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pertussis-infection-in-infants-and-children-clinical-features-and-diagnosis>.
14. León-Morillo MR, Gómez-Pastrana D, Díaz-Colom MC, Quecuy-Vela S, Alados-Arboledas JC, Aragón-Fernández C. Evolución de los casos de tosferina tras la vacunación de la embarazada y la pandemia COVID-19. Enferm Infect Microbiol Clin 2022;40(9):499-502.

Diarrea infecciosa. Infecciones por *Clostridioides difficile*

Ana Isabel Menasalvas Ruiz⁽¹⁾, Antonio F. Medina Claros⁽²⁾, Beatriz Álvarez Vallejo⁽¹⁾

⁽¹⁾Unidad de Infectología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar, Murcia.

⁽²⁾Unidad de Infectología Pediátrica. UGC Pediatría. Hospital Regional de Málaga. Málaga.

Menasalvas Ruiz AI, Medina Claros AF, Álvarez Vallejo B. Diarrea infecciosa. Infecciones por *Clostridioides difficile*. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:181-195.



RESUMEN

Las gastroenteritis agudas (GEA) son infecciones muy frecuentes en la edad pediátrica. La presentación clínica habitual consiste en diarrea con o sin vómitos y/o fiebre. Los virus son los principales microorganismos causales, siendo rotavirus el más frecuente a nivel mundial, aunque norovirus lo ha sustituido en países en los que la vacuna frente a rotavirus se ha incluido en el calendario. *Campylobacter jejuni* y *Salmonella* spp. son las bacterias más frecuentes en GEA enteroinvadiva y *Clostridioides difficile* se relaciona con diarrea tras tratamiento antibiótico, especialmente en niños con factores de riesgo. La mayoría de los casos de GEA, en niños sanos, son autolimitados en menos de una semana y no requieren realización de pruebas complementarias. La principal complicación de las GEA es la deshidratación (más frecuente y grave en menores de un año), por lo que la rehidratación con soluciones de rehidratación oral debe ser precoz. No debe iniciarse tratamiento antibiótico empírico de rutina en las GEA enteroinvadivas en niños sanos, con buen estado general. En niños con cuadros graves o prolongados, < 3 meses, malnutridos, inmunodeprimidos, con patologías previas, tras un viaje a países en desarrollo y en la investigación de un brote epidemiológico, está indicada la realización de pruebas complementarias para un diagnóstico etiológico, dado que estos pacientes podrían requerir tratamientos antibióticos específicos.

Palabras clave: gastroenteritis aguda; diarrea enteroinvadiva; diarrea del viajero; *C. difficile* en niños.

ACUTE INFECTIOUS ENTERITIS. CLOSTRIDIODES DIFFICILE INFECTION

ABSTRACT

Acute infectious gastroenteritis is very common in childhood. Usual clinical manifestations are diarrhea with or without vomits and fever. Virus are the main etiological agents. Rotavirus is the most common pathogen worldwide, but norovirus has become the main agent in countries where vaccination against rotavirus is scheduled. *Campylobacter jejuni* and *Salmonella* spp. are the main causes of bacterial enteritis and *Clostridioides difficile* causes diarrhea after antibiotics administration, especially in children with risk factors. Most cases of acute gastroenteritis in healthy children are self-limited in a few days and routine laboratory tests are not indicated. Dehydration is the main complication of acute gastroenteritis (more frequent and severe in children < 1 year-old). Oral rehydration with oral solutions should be started as soon as possible. Empirical antibiotic treatment should not be routinely used in well-appearing, otherwise healthy children with bloody diarrhea. Nevertheless, in children with poor general appearance, aged less than three months, malnourished, immunosuppressed/with comorbidities, with a travel history to a developing country, and during outbreaks, etiological diagnostic tests are indicated as these patients could need specific antibiotic treatments.

Key words: acute infectious enteritis; bloody diarrhea; traveler's diarrhea; *C. difficile* in children.

1. INTRODUCCIÓN

La gastroenteritis aguda (GEA) hace referencia a la **infección del tracto gastrointestinal con una duración menor de dos semanas** (la mayoría de los episodios no complicados se resuelven en menos de una semana). Es más frecuente en niños menores de cinco años (sobre todo < 2 años), con malnutrición y en países de baja renta y/o bajas condiciones sociosanitarias¹.

El principal mecanismo de transmisión de la GEA es la **vía fecal-oral** por la ingesta de agua y alimentos (huevos, carnes poco cocinadas, salsas, etc.) contaminados o por el contacto con personas, animales (reptiles, aves de granja o corral) u objetos (juguetes, chupetes) contaminados.

En niños sanos, en nuestro medio, suelen ser cuadros autolimitados que no requieren tratamiento específico. Sin embargo, los lactantes pequeños y los pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades crónicas y/o malnutrición pueden presentar cuadros graves y/o prolongados².

La GEA es un motivo muy frecuente de consulta en Pediatría, tanto en Urgencias como en Atención Primaria, y una causa frecuente de ingreso hospitalario por deshidratación, sobre todo en lactantes, en invierno, en el contexto de brotes epidémicos de GEA víricas. En los países de baja renta, la GEA es la segunda causa de mortalidad en menores de cinco años^{1,3}.

No hay que olvidar que la diarrea **es la enfermedad infecciosa más frecuente en niños que acompañan a sus padres en viajes internacio-**

nales. La diarrea del viajero (TD) se presenta durante el viaje o en las dos semanas posteriores a la vuelta y es más frecuentes en los niños que acompañan a sus padres a visitar a familiares y amigos a países de bajos recursos que en los niños turistas. Estos niños tienen estancias más prolongadas, en ambiente rural, con peores condiciones sociosanitarias y cumplen menos las recomendaciones preventivas que los niños turistas⁴.

2. ETIOLOGÍA

La etiología de la GEA depende de la edad, el nivel socioeconómico, las patologías previas y el lugar de adquisición (viajes y/o residencia en países de baja renta)¹⁻⁸.

Los virus son la causa más frecuente de GEA en niños a nivel mundial y el rotavirus es el agente etiológico predominante. En lactantes, sobre todo en los meses de invierno, rotavirus se relaciona con brotes de GEA nosocomiales y en guarderías y es una causa frecuente de ingreso hospitalario. Desde la introducción de las vacunas frente a rotavirus, en los países con una alta cobertura vacunal han disminuido los ingresos por GEA y norovirus se ha convertido en el principal agente etiológico⁵. Norovirus produce brotes de GEA habitualmente de corta duración y con predominio de los vómitos. Su alta capacidad infectiva hace que se transmita por vía aérea, además de por vía fecal-oral⁴. Hoy en día, norovirus y *Salmonella* spp. son los principales agentes causales de brotes de infección alimentaria. Otros virus causantes de GEA son adenovirus, enterovirus, sapovirus y astrovirus³.

Las principales bacterias que causan GEA en nuestro medio son *Campylobacter jejuni* y *Sal-*

monella spp. *Escherichia coli* (*E. coli*) enterohemorrágica (EHEC) y enteroinvasiva (EIEC), *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas* spp. y *Shigella* spp. la producen con mucha menor frecuencia. Otras bacterias que pueden causar GEA por producción de toxinas son *E. coli* enterotoxigenica (*principal causa en países de baja renta y de diarrea del viajero*), *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* y *Vibrio cholerae* (*V. cholerae*).

Clostridioides difficile (*C. difficile*) produce GEA tras consumo de antibióticos. La hospitalización, el tratamiento inmunodepresor y la patología intestinal previa son factores predisponentes de la infección por *C. difficile*. Hay que tener en cuenta que *C. difficile* es un colonizador frecuente del tracto gastrointestinal en niños menores de un año^{2,8}.

Los parásitos son una causa poco frecuente de GEA en niños sanos en nuestro medio. *Cryptosporidium parvum* (relacionado con brotes en piscinas y guarderías por su relativa resistencia a los métodos de desinfección) y *Giardia lamblia* son los más frecuentes. Los parásitos pueden producir diarrea prolongada y malnutrición. En niños viajeros, inmunodeprimidos y en países de bajos recursos hay que tener en cuenta también otros patógenos (*Cyclospora cayetanensis*, *Isospora*, *Entamoeba histolytica*, etc.)^{1,2,6-8}.

3. CLÍNICA Y COMPLICACIONES

La GEA se presenta con **diarrea y/o vómitos, dolor abdominal con o sin fiebre**. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la diarrea como la presencia de deposiciones más frecuentes de lo que es habitual en un individuo

o > 3 deposiciones de menor consistencia en 24 horas. Las GEA pueden cursar como *diarrea secretora* cuando las heces son acuosas, numerosas y abundantes sin productos patológicos o como *diarrea enteroinvasiva* con deposiciones con moco y sangre, fiebre y alteración del estado general.

Los cuadros de GEA pueden acompañarse de manifestaciones extraintestinales, durante o tras el episodio, que en ocasiones pueden ayudar a realizar una aproximación etiológica⁸ (**Tabla 1**).

La complicación más frecuente de las gastroenteritis agudas es la deshidratación. Es más frecuente en menores de un año, no alimentados con lactancia materna, con malnutrición y en procesos con deposiciones muy abundantes y frecuentes con vómitos asociados^{9,10}. Otras complicaciones como la bacteriemia, el eritema nodoso, la artritis reactiva o el síndrome de Guillain-Barré, entre otros, pueden orientar a una determinada etiología (**Tabla 1**).

Una complicación muy infrecuente, pero especialmente grave, es el síndrome hemolítico

Tabla 1. Principales agentes etiológicos, manifestaciones clínicas y otras complicaciones de las gastroenteritis agudas en niños

	Etiología más frecuente	Clínica extraintestinal	Complicaciones
Diarrea no inflamatoria (secretora)	Virus: rotavirus, norovirus, adenovirus, astrovirus, sapovirus	Exantemas Síntomas respiratorios	Convulsiones Otras alteraciones neurológicas (encefalitis, afectación cerebelosa, síndrome de Reye-like)
	Bacterias: ETEC, EPEC, <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Clostridioides difficile</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>		
	Parásitos: <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>	Anemia, malabsorción Pérdida de peso/malnutrición	
Diarrea inflamatoria (enteroinvasiva)	<i>Escherichia coli</i> (EHEC, EIEC, EAEC)		SHU (<i>EHEC</i> productora de toxina Shiga, más frecuente cepa 0157:H7)
	<i>Shigella</i> spp.	Eritema nodoso, GNF, artritis reactiva, encefalopatía tóxica (síndrome de Ekiri)	Megacolon tóxico SHU (<i>Shigella dysenteriae</i> tipo I productora de toxina Shiga)
	<i>Salmonella</i> spp.	Eritema nodoso, artritis reactiva	Bacteriemia, sepsis , osteomielitis, meningitis
	<i>Yersinia</i>	Eritema nodoso, GNF, anemia hemolítica, artritis reactiva	Bacteriemia , osteomielitis
	<i>Campylobacter</i>	Eritema nodoso, GNF, nefropatía IgA, síndrome de Guillain-Barré, anemia hemolítica, artritis reactiva	

ETEC: *Escherichia coli* enterotoxigena; **EPEC:** *Escherichia coli* enteropatogénica; **EHEC:** *Escherichia coli* enterohemorrágica; **EIEC:** *Escherichia coli* enteroinvasiva; **EAEC:** *Escherichia coli* enteroagregante; **SHU:** síndrome hemolítico urémico; **GNF:** glomerulonefritis.

urémico (SHU). Aparece de forma brusca como anemia hemolítica microangiopática, insuficiencia renal aguda y trombopenia, en aproximadamente un 5-10% de los niños (más en < 5 años) tras la GEA por EHEC productora de toxina Shiga (más frecuente la cepa O157:H7). La toma de antibióticos favorece la aparición de este síndrome y debe evitarse ante la sospecha de GEA por EHEC².

4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la GEA es clínico y la mayoría de los cuadros en niños sanos son autolimitados, sin requerir un tratamiento específico. En los pacientes sin criterios de gravedad ni riesgo de complicaciones no estará indicada la realización rutinaria de pruebas complementarias.

Una buena anamnesis que incluya antecedentes epidemiológicos (guardería, viajes, animales, otros casos en el entorno), patologías previas, características del cuadro y síntomas acompañantes y una exploración física detallada (estado general, signos de sepsis y grado de deshidratación) nos ayuda a reconocer a los pacientes que requieren ingreso hospitalario y/o exámenes complementarios y nos orienta hacia posibles agentes etiológicos^{9,10}.

Por otra parte, en niños con sospecha de GEA siempre debemos descartar otros cuadros potencialmente graves que también pueden cursar con sintomatología digestiva, como son abdomen agudo (invaginación, apendicitis, vólvulo, etc.), intoxicaciones, enfermedad inflamatoria intestinal e infecciones extraintestinales con sintomatología digestiva (sepsis, neumonía, SIM-PedS asociado a SARS-CoV-2, etc.)².

En niños con afectación general y/o deshidratación moderada-severa se recomienda la realización de una gasometría venosa con determinación de glucosa y electrolitos, función renal, reactantes de fase aguda y hemograma. Otros estudios como hemocultivos, urocultivo o pruebas de imagen estarían indicados en el diagnóstico diferencial de otras patologías o para descartar complicaciones^{2,8}.

En pacientes que, por la gravedad del cuadro o por su patología previa, se pueden beneficiar de un tratamiento específico o en aquellos que precisan ingreso hospitalario está indicada la realización de pruebas complementarias para conocer la etiología de la GEA^{2,8,10} (**Tabla 2**).

Para el diagnóstico etiológico de GEA, la muestra de elección son las heces del paciente, para las que podemos solicitar técnicas de diagnóstico convencional (coprocultivo, examen en fresco y detección de antígenos) y nuevas técnicas moleculares (técnicas de amplificación de ácidos nucleicos [TAAN]) para bacterias, virus y parásitos y paneles multiplex de diagnóstico sindrómico. Cada una tiene sus indicaciones, ventajas e inconvenientes y, dado que los microorganismos pueden ser diferentes según el paciente, el lugar de adquisición y las caracte-

Tabla 2. Indicaciones de realización de diagnóstico etiológico en gastroenteritis aguda

- | |
|---|
| • Procesos graves (pacientes que requieren ingreso hospitalario) |
| • Diarrea prolongada (> 7-14 días) o gastroenteritis aguda enteroinvasiva (fiebre, sangre/moco en heces) |
| • Pacientes con riesgo de complicaciones por su edad (< 3 meses) o patología de base (inmunodeficiencias primarias o secundarias, malnutrición, enfermedades intestinales, tratamiento antibiótico prolongado, enfermedades crónicas, etc.) |
| • Investigación de brotes epidemiológicos |
| • Diarrea al retorno de un viaje de un país de baja renta |

rísticas clínicas, es muy importante la comunicación con el especialista de Microbiología para optimizar, en cada caso, las técnicas a realizar. Según el contexto clínico/epidemiológico, se deben solicitar⁸:

- **Coprocultivo:** de elección para la búsqueda de bacterias enteropatógenas. Permite identificar la bacteria responsable, conocer la sensibilidad a antibióticos de la cepa e investigar brotes epidemiológicos. Tiene el inconveniente de que se requieren 48-72 horas para disponer de los resultados.
- **Técnicas de detección rápida (inmunocromatografía):** son técnicas sencillas que se realizan directamente de las heces con el resultado disponible en unos minutos. Son muy útiles en sospecha de GEA por virus (rota/adenovirus), algunos parásitos (*Giardia/Cryptosporidium*) y algunas bacterias (*C. difficile*, para el que detectan tanto las toxinas A y B como la GDH).
- **Observación de las heces en fresco tras concentración:** debemos solicitarla en la sospecha de GEA por parásitos (diarrea prolongada, TD y niños inmunodeprimidos). Aunque es una técnica rápida, la sensibilidad es baja y depende mucho de la experiencia del observador. Se recomienda recoger tres muestras en días alternos para aumentar la sensibilidad.
- **Técnicas moleculares (TAAN):** estas técnicas, realizadas junto a los métodos tradicionales, han permitido conocer la etiología de muchos cuadros de GEA (sobre todo por virus). Los nuevos paneles multiplex de diagnóstico sindrómico, permiten detectar, en una única muestra y en algo más de una hora,

los principales virus, bacterias y parásitos causantes de GEA. Tienen la ventaja de una gran sensibilidad y cada vez mayor rapidez en los resultados, pero son métodos caros, que no deben usarse de rutina y no están disponibles en todos los laboratorios. Las TAAN están indicadas en GEA graves o prolongadas y en pacientes inmunodeprimidos en los que la confirmación etiológica nos ayuda a iniciar un tratamiento precoz y dirigido. Sin embargo, como en otras técnicas moleculares, un resultado positivo solo indica la presencia de ácidos nucleicos y no permite distinguir a los pacientes portadores asintomáticos de los enfermos. Asimismo, al detectar múltiples patógenos, en ocasiones es complicado decidir cuál de los microorganismos es el responsable del cuadro^{8,11}.

5. TRATAMIENTO

El pilar fundamental del tratamiento de las GEA, independientemente de la etiología, es la prevención y/o corrección de la deshidratación. Para valorar el grado de deshidratación de manera clínica, podemos utilizar diversas escalas, como la escala de Gorelick, la Clinical Dehydration Scale o los signos y síntomas de la deshidratación propuestos por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE)^{10,12}. Según esta última guía, los signos clínicos de alarma de deshidratación son alteración de la apariencia o del nivel de alerta, taquicardia, taquipnea, ojos hundidos y pérdida de turgencia de la piel¹².

5.1. Rehidratación hidroelectrolítica^{8-10,12}

- **Rehidratación oral (RO):** es el tratamiento de elección en los pacientes con cuadros leves-moderados por ser más fisiológica,

sencilla y económica. La administración precoz de suero de rehidratación oral (SRO) disminuye el número de complicaciones y la morbitmortalidad asociada a la deshidratación. En nuestro país, existen en el mercado diversas soluciones que se adaptan a las recomendaciones de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN, por sus siglas en inglés), que recomienda glucosa 74-111 g/l, Na⁺ 60 mEq/l (90 mEq/l en caso de deshidrataciones hipernatrémicas), K⁺ 20 mEq/l; Cl- 60 mEq/l, citrato 10 mmol/l

y osmolaridad 225-260 mOsm/l. Algunos de los SRO disponibles se detallan en la **Tabla 3**.

En las primeras 2-4 horas de la RO, se debe reemplazar el déficit generado mediante la administración de SRO a dosis de 30-50 ml/kg en deshidrataciones leves y de 50-100 ml/kg en moderadas. A esta cantidad se deben *añadir 5-10 ml/kg por cada deposición importante*. Una vez superada esta primera fase, se reemplazarán las nuevas pérdidas calculando 2-3 ml/kg de SRO

Tabla 3. Composición de algunas de las soluciones de rehidratación oral

SRO	Glucosa (mmol/l)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Base ^a (mmol/l)	Osm (mOsmol/l)	Otros
Bioralsuero™	80	64	20	20	10	211	<i>Lactobacillus reuteri Protectis® DSM 17938</i>
Bioralsuero Baby™	80,5	59,7	20,1	37,9	13,9	212	<i>Lactobacillus reuteri Protectis® DSM 17938</i>
Cito-Oral™	90	60	20,2	50	10	230,4	
Cito-Oral Jr Zinc™	79,9	60,9	20,4	42,3	10,9	246,8	
Citorsal™	278	50	20	30	35	420	
Isotonar™	110	48	20	39	10	195	
Miltina electrolit™	89	60	20	50	10	230	
Miltina electrolit plus™	67,75 g/100 g	50	21	40	10	200	
Oralsuero™	80	64	20	20	10	211	
Recuperat-Ion™	80	60	20	38	14	212	
Sueroral™	111	90	20	80	10	311	
Sueroral hiposódico™	111	50	20	41	10	232	
Lactoflora suero oral™	82	60	19	43	Citratos: 9	215	^b
Suerobivos™	88	63	20	20		223	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>
Suero oral Mabo™	80	57	20	50	9	216	

SRO: suero de rehidratación oral. ^aTodos los SRO contienen citrato como base (base recomendada actualmente). ^b*Bifidobacterium lactis* Bi-04®, *Lactobacillus acidophilus* NCFM®, *Bifidobacterium lactis* Bi-07®, *Lactobacillus paracasei* LPC-37® + prebióticos (fructooligosacáridos).

por cada vómito y 5-10 ml/kg por cada deposición diarreica.

La rehidratación oral está contraindicada en caso de deshidratación grave ($> 10\%$), inestabilidad hemodinámica y/o disminución del nivel de conciencia, sospecha de íleo paralítico, vómitos incoercibles, limitación de la absorción intestinal (síndrome de intestino corto) o pérdidas importantes ($> 10 \text{ ml/kg/h}$).

- **Rehidratación intravenosa:** indicada en los casos en los que fracasa o está contraindicada la rehidratación oral. En el momento actual se prefieren pautas rápidas, que permiten la restauración de la volemia y la compensación de las pérdidas en pocas horas. La rehidratación intravenosa rápida (RIR) está contraindicada en menores de seis meses y en casos de patología de base (cardiopatía o nefropatía) y deshidrataciones hipernatrémicas ($\text{Na}^+ > 150 \text{ mEq/l}$) o hiponatrémicas ($\text{Na}^+ < 130 \text{ mEq/l}$). Para la RIR se utiliza un suero isotónico (suero salino fisiológico 0,9% o Plasmalyte), añadiendo glucosa en caso de hipoglucemia, a 10-20 ml/kg/h durante 1-3 horas (máximo 700 ml/h). Posteriormente, se establece una fase de mantenimiento que se realiza preferiblemente utilizando la vía oral. En caso de imposibilidad para la rehidratación oral, se calcula una perfusión intravenosa (suero salino fisiológico 0,9% con glucosa 5% y K^+) a necesidades basales.

Se recomienda el reinicio precoz de la alimentación habitual, sin restricciones específicas, en las primeras 4-6 horas desde el inicio de la rehidratación. Se debe mantener la lactancia materna/fórmula artificial y/o alimentación complementaria habitual en función de la edad. No existe evidencia del uso de fórmulas

diluidas o hidrolizadas, ni de una dieta exenta en lactosa, aunque puede valorarse en casos graves o de diarrea prolongada.

5.2. Tratamiento antibiótico

La antibioterapia empírica no está indicada de rutina en nuestro medio en niños sanos, dado que la inmensa mayoría de las GEA de cualquier etiología suelen ser autolimitadas. Se debe considerar el tratamiento antibiótico empírico, con azitromicina o una cefalosporina de tercera generación, en casos de sospecha de GEA bacteriana y factores de riesgo de infección grave, como pueden ser lactantes menores de tres meses, afectación del estado general y/o sospecha de enfermedad invasiva, inmunosupresión o enfermedad sistémica grave. Si la sospecha es de GEA por EHEC, no se deben administrar antibióticos, ya que aumentan el riesgo de SHU. Cuando se dispone de identificación microbiológica, las indicaciones de antibioterapia y el tratamiento específico son las expuestas en la **Tabla 4⁸**.

5.3. Otros tratamientos

- **Probióticos:** se ha propuesto una posible reducción de la duración de la diarrea con la toma de determinadas cepas de probióticos. La evidencia científica es de baja calidad y los resultados son inconsistentes entre los distintos estudios. Por lo tanto, su uso en GEA en Pediatría no está generalizado. Las cepas probióticas que se asocian a mayor evidencia científica son *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) y *Lactobacillus reuteri*, administradas durante 5-7 días¹⁰.
- **Antieméticos:** el uso de ondansetrón puede plantearse en niños ≥ 6 meses con vómitos y deshidratación leve-moderada, dado que

Tabla 4. Indicaciones y antibioterapia recomendada según las principales etiologías

Etiología	Indicación de tratamiento	Primera elección	Segunda elección
<i>Campylobacter</i> spp.	GEA grave o > 7 días Lactantes < 3 meses Inmunodepresión Enfermedad invasiva	Azitromicina	Ciprofloxacino
<i>Salmonella enteritidis</i> ^a		Cefalosporinas 3. ^a generación	Ciprofloxacino Cotrimoxazol
<i>Yersinia enterocolitica</i>			
<i>Shigella</i> spp.	Siempre	Azitromicina Ceftriaxona	Cefixima/ciprofloxacino
<i>Salmonella typhi</i>		Ceftriaxona	Ciprofloxacino
<i>Vibrio cholerae</i>		Azitromicina	Cotrimoxazol
<i>Escherichia coli</i> ETEC/EIEC			
<i>Escherichia coli</i> EHEC	Contraindicado por aumento de riesgo de SHU		
<i>Clostridioides difficile</i>	Ver Tabla 5	Metronidazol	Ver Tabla 5
<i>Giardia lamblia</i>	Siempre		Nitazoxanida/quinacrina Albendazol
<i>Blastocystis hominis</i>	GEA prolongada		Cotrimoxazol/nitazoxanida
<i>Aeromonas</i> spp.	GEA grave Inmunodepresión	Cefixima	Cotrimoxazol
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Inmunodepresión	Azitromicina	Paromomicina + azitromicina/nitazoxanida

GEA: gastroenteritis aguda; **ETEC:** *Escherichia coli* enterotoxigena; **EHEC:** *Escherichia coli* enterohemorrágica; **EIEC:** *Escherichia coli* enteroinvasiva; **SHU:** síndrome hemolítico urémico. ^aEl tratamiento antibiótico sistemático de *Salmonella* spp. puede favorecer el estado portador. Tras la infección por *Salmonella* spp., es frecuente la detección en heces durante periodos prolongados de tiempo. No se recomienda la recogida de coprocultivos de control en niños inmunocompetentes.

disminuye la hospitalización al favorecer la RO¹⁰. La dosis recomendada es de 0,15 mg/kg (dosis máxima 8 mg), en dosis única. Otros antieméticos no están recomendados debido a sus potenciales efectos secundarios.

- **Sustancias astringentes o absorbentes:** la evidencia científica acerca del tratamiento con sustancias absorbentes (esmectita/diosmectita, caolín-pectina, hidróxido de aluminio, colestiramina, etc.) es de baja calidad, por lo que su uso generalizado no está recomendado.
- **Fármacos antisecretores:** el subsalicilato de bismuto no debe utilizarse de forma rutina-
- ria en Pediatría por su potencial toxicidad. El racecadotril es un inhibidor de la encefalinasa con acción antisecretora y los resultados de su uso en lactantes, en diferentes estudios, son contradictorios y de baja calidad de evidencia.
- **Inhibidores del peristaltismo:** no se recomienda el uso de loperamida ni de otros fármacos inhibidores de la motilidad en Pediatría debido a sus efectos secundarios potencialmente graves y a que pueden prolongar la duración de diarreas de origen bacteriano.
- **Suplementación con zinc:** en países desarrollados, donde la deficiencia de zinc es rara,

no se ha demostrado que su suplementación obtenga ningún beneficio. Por el contrario, en niños malnutridos y/o en zonas con alta prevalencia de déficit de zinc se ha mostrado útil en la reducción de la duración de la diarrea, pudiendo considerar su uso en niños ≥ 6 meses (20 mg/día durante 10-14 días)¹³.

6. PREVENCIÓN

Dado que el principal mecanismo de transmisión de los patógenos que producen GEA es la vía fecal-oral, el **lavado de manos** con agua y jabón y/o la **desinfección con soluciones hidroalcohólicas** es la medida de higiene más importante para prevenir su transmisión a nivel individual. Otras medidas importantes son la cloración del agua y la higiene adecuada en la manipulación de alimentos^{8,9}.

Si los pacientes precisan ingreso hospitalario, para evitar brotes de GEA nosocomiales se deben establecer medidas de **aislamiento por contacto** (habitación individual o compartida con otros pacientes con GEA causada por el mismo microorganismo, uso de guantes y bata y extremar la higiene de manos).

En cuanto a la prevención primaria, en España existen dos **vacunas** comercializadas frente al rotavirus: la vacuna monovalente humana (Rotarix™) y la pentavalente bovina-humana (RotaTeq™). Ambas son vacunas atenuadas de administración oral que han demostrado ser seguras y eficaces, con una disminución muy importante de los casos graves y de la hospitalización de GEA por rotavirus. El Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) recomienda la vacunación uni-

versal frente al rotavirus (excepto en niños inmunodeprimidos) en todo lactante de entre seis y 12 semanas de edad, completando la pauta de dos dosis (Rotarix™) antes de las 24 semanas de vida y la de tres dosis (RotaTeq™) antes de las 32 semanas¹⁴.

Hay que tener en cuenta que los casos de GEA enteroinvasiva (*Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* y *E. coli* productoras de toxina Shiga o Vero), las diarreas por *Giardia* y *Cryptosporidium*, la infección por *V. cholerae* y por *Salmonella typhi* y la sospecha de brotes de toxiiinfección alimentaria son **enfermedades de declaración obligatoria (EDO)**.

En niños que viajan a países de bajos recursos, se debe realizar una consulta antes del viaje para valorar el estado de inmunización y la necesidad de profilaxis/vacunas adicionales según el destino. Para la **prevención de la diarrea del viajero**, además de las medidas generales, se recomienda mantener la lactancia materna, utilizar agua embotella o hervida para beber, preparar las comidas y la higiene dental, consumir alimentos cocinados y leche pasteurizada, pelar siempre la fruta y verdura y evitar el consumo de marisco y/o alimentos adquiridos en puestos ambulantes⁶.

El manejo del paciente pediátrico con GEA se detalla en la **Figura 1**.

7. INFECCIÓN POR *C. DIFFICILE* (ICD)

7.1. Patogenia

Entre las infecciones gastrointestinales es necesario destacar la producida por *C. difficile*, bacilo grampositivo esporulado anaerobio estricto que puede producir exotoxinas (toxinas

A y B, en caso de cepas de *C. difficile* toxigénico) causantes de las deposiciones diarreicas. Las esporas ingeridas germinan en el intestino delgado y colonizan posteriormente el colon, lugar en el que las toxinas se unen a sus receptores, se introducen por endocitosis en la célula y provocan cambios en la función.

7.2. Epidemiología

Aunque tradicionalmente se ha considerado una infección relacionada con la asistencia sanitaria y la estancia en centros residenciales, los casos adquiridos en la comunidad son cada vez más frecuentes. El *C. difficile* puede formar parte de la flora intestinal de niños menores de cinco años (siendo mucho más frecuente en < 12 meses) sin producir síntomas (se cree que es debido a que no se expresan los receptores para la toxina en ellos). Las esporas permanecen en superficies durante un largo periodo de tiempo y su ingesta puede producir la clínica característica en pacientes susceptibles. Los principales factores que aumentan el riesgo de infección en el paciente pediátrico son estancia prolongada en hospital o centro residencial, antibioterapia (relacionada con la mayoría de los grupos, con mayor riesgo si es prolongada y se combinan varios fármacos), uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP), estado de inmunodepresión (principalmente neutropenia), insuficiencia renal, alimentación prolongada mediante sonda nasogástrica, gastrostomía o yeyunostomía, administración de enemas de repetición, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o cirugía digestiva¹⁵. Algunas cepas muestran especial virulencia (en especial, los ribotipos 027, 001, 053 y 106), con hiperproducción de toxinas, y son responsables de brotes cada vez más frecuentes en pacientes

pediátricos. Las recurrencias pueden ser frecuentes y suponen un cambio en el manejo de la infección.

7.3. Clínica

Los síntomas que puede provocar la ICD son variados, desde una diarrea acuosa que se acompaña de fiebre de bajo grado y dolor abdominal en los casos leves y moderados hasta diarrea mucosa profusa, con dolor abdominal tipo cólico intenso y sepsis. Una entidad específica en casos graves de infección es el megacolon tóxico, un cuadro agudo caracterizado por una importante distensión abdominal secundaria a dilatación colónica con diarrea escasa y signos de afectación hemodinámica que puede complicarse con perforación, shock y llegar incluso a provocar la muerte. Las complicaciones son más frecuentes en pacientes neutropénicos afectos de procesos hematológicos, EII y patología con alteración en la motilidad intestinal (enfermedad de Hirschsprung)¹⁵.

7.4. Diagnóstico

Dada la frecuente colonización por *C. difficile* en niños, es necesario descartar previamente otras causas de diarrea en niños < 2 años. En estos casos, la búsqueda de *C. difficile* debería ser más activa en aquellos con importantes trastornos de la motilidad intestinal (enfermedad de Hirschsprung, atresia anal corregida, etc.). En los > 2 años solo debería realizarse búsqueda activa en el caso de presencia de diarrea prolongada con empeoramiento clínico en pacientes con factores de riesgo. De este modo, el diagnóstico se basa en la combinación de criterios clínicos junto con la detección de la bacteria y/o sus toxinas en heces o la visualización de las pseudomembranas o mucosa hipe-

rémica friable en colonoscopia. Actualmente, el diagnóstico de laboratorio comienza con la detección mediante enzimoinmunoensayo (EIA) de las toxinas A y/o B o de la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH). Dado que la GDH está presente tanto en las cepas de *C. difficile* toxigénicas como no toxigénicas, posteriormente debe confirmarse la producción de toxinas por EIA o mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (generalmente PCR)^{15,16}. En ocasiones, *C. difficile* puede permanecer durante semanas en el paciente tras el tratamiento sin que se acompañe de sintomatología. Se considera recurrencia al episodio de ICD que reaparece en las ocho semanas posteriores a la completa resolución del episodio previo con un tratamiento correcto.

7.5. Tratamiento

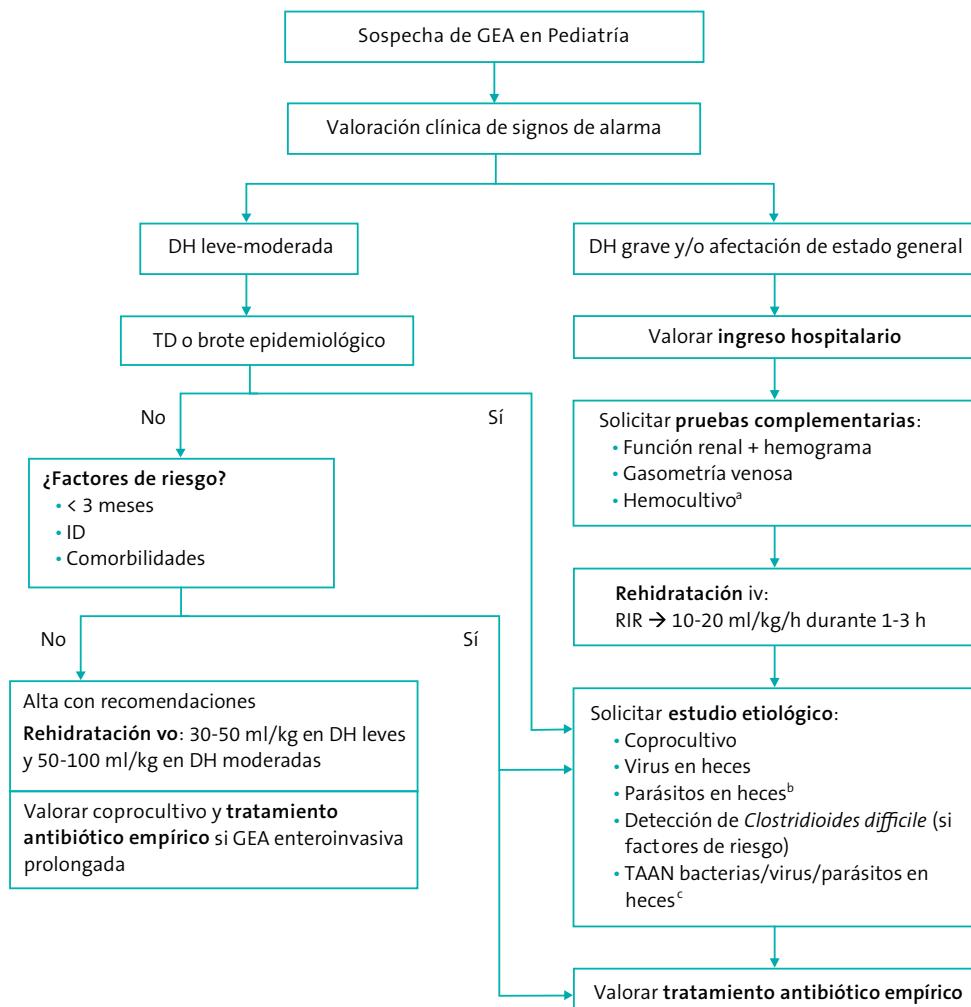
El primer paso del tratamiento para la ICD debe ir enfocado al intento de eliminar algunos de los factores de riesgo (retirada de IBP, de medicamentos que reduzcan la motilidad intestinal y de la antibioterapia de amplio espectro)¹⁵. La elección del tratamiento antibiótico específico va a depender de la severidad de los episodios y de si se trata de una primera infección o una recurrencia. El metronidazol, la vancomicina y la fidaxomicina son los tres principales fármacos utilizados, aunque su alto coste y la necesidad de más estudios de calidad hacen que este último sea utilizado en condiciones muy concretas. La administración oral es la aconsejable, ya que alcanza buenos niveles en la luz intestinal

Tabla 5. Pautas de tratamiento de la infección por *Clostridioides difficile* recomendadas en Pediatría

Situación clínica	Tratamiento	Dosis (dosis máxima/dosis)
Primer episodio, infección leve/moderada	Metronidazol vo o vancomicina vo	30 mg/kg/día c/6 h, 10 días (500 mg) 40 mg/kg/día c/6 h, 10 días (125 mg)
Primer episodio, infección grave	Vancomicina vo +/- vancomicina vr +/- metronidazol iv	40 mg/kg/día c/6 h, 10 días (125 mg) 500 mg/100 ml (enema de suero fisiológico) c/8 h 30 mg/kg/día c/6 h, 10 días (500 mg)
Infección recurrente, leve/moderada	Metronidazol vo o vancomicina vo	30 mg/kg/día c/6 h, 10 días (500 mg) 40 mg/kg/día c/6 h, 10 días (125 mg)
A partir de la segunda recurrencia	Vancomicina vo (si no usada previamente) Vancomicina vo (en pauta descendente) Fidaxomicina vo	40 mg/kg/día c/6 h, 10 días (125 mg) 10 mg/kg/dosis c/6 h, 10-14 días (125 mg) 10 mg/kg/dosis c/12 h, 7 días (125 mg) 10 mg/kg/dosis c/24 h, 7 días (125 mg) 10 mg/kg/dosis c/48-72 h, 2-8 semanas (125 mg) ≥ 4 - < 7 kg: 80 mg/12 h, 10 días ≥ 7 - < 9 kg: 120 mg/12 h, 10 días ≥ 9 - < 12,5 kg: 160 mg/12 h, 10 días ≥ 12,5 mg: 200 mg/12 h, 10 días

vo: vía oral; **vr:** vía rectal; **iv:** intravenosa.

Figura 1. Manejo del paciente pediátrico con GEA.



RIR: rehidratación intravenosa rápida; **GEA:** gastroenteritis aguda; **DH:** deshidratación; **TD:** diarrea del viajero; **ID:** inmunodepresión; **TAAN:** técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. ^aSi sospecha de sepsis, < 3 meses y fiebre. ^bSi cuadro prolongado, ID y/o TD. ^cSi cuadro grave y/o ID.

(tanto vancomicina como fidaxomicina tienen mínima absorción). El uso de vancomicina por vía rectal en forma de enemas se reserva para los episodios graves en pacientes con ileo o con mala/nula tolerancia oral¹⁵. En el caso de recurrencias múltiples, se puede administrar van-

comicina oral de forma prolongada en pauta de descenso durante varias semanas. Otros tratamientos utilizados en adultos pero que no tienen aún indicación pediátrica son rifaximina, nitazoxanida, anticuerpos monoclonales antitoxina B (bezlotoxumab), trasplante de mi-

crobiota fecal, etc. En general, la evidencia que apoya el uso de los fármacos en ICD es baja y se necesitan más estudios de calidad que apoyen su uso en Pediatría. Los principales tratamientos antimicrobianos, así como sus dosis para cada una de las situaciones, se muestran en la **Tabla 5¹⁵⁻¹⁷**.

7.6. Medidas preventivas

Las medidas preventivas que han demostrado mayor efectividad son las que reducen los factores de riesgo de infección. En pacientes con ICD es necesario el aislamiento de contacto, el manejo minucioso de los fómites y la desinfección de superficies y materiales expuestos. El lavado de manos con agua y jabón elimina las esporas de *C. difficile* (no son útiles para este efecto los productos hidroalcohólicos).

BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2016 Diarrheal Disease Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and etiologies of diarrhea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):1211-28.
2. Fleisher GR, Levy J. Diagnostic approach to diarrhea in children in resource-rich countries. En: UpToDate; 2021 [en línea] [consultado el 20/02/2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-diarrhea-in-children-in-resource-rich-countries>.
3. Burke RM, Mattison CP, Marsh Z, Shioda K, Donald J, Salas SB, et al. Norovirus and other viral causes of medically attended acute gastroenteritis across the age spectrum: results from the Medically Attended Acute Gastroenteritis Study in the United States. *Clin Infect Dis.* 2021;73(4):e913-20.
4. Shah MP, Hall AJ. Norovirus illnesses in children and adolescents. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32:103-18.
5. Esparza-Aguilar M, Gastañaduy PA, Sánchez-Uribe E, Desai R, Parashar UD, Richardson V, et al. Diarrhoea-related hospitalizations in children before and after implementation of monovalent rotavirus vaccination in Mexico. *Bull World Health Organ.* 2014;92(2):117-25.
6. Ashkenazi S, Schwartz E. Traveler's diarrhea in children: new insights and existing gaps. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101503.
7. Chaudhuri A, Goddard EA, Green M, Ardura MI. Diarrhea in the pediatric solid organ transplantation recipient: a multidisciplinary approach to diagnosis and management. *Pediatr Transplant.* 2021;25(2):e13886.
8. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2017;65(12):1963-73.
9. Hartman S, Brown E, Loomis E, Russell HA. Gastroenteritis in children. *Am Fam Physician.* 2019;99(3):159-65.
10. Guarino A, Aguilar J, Berkley J, Broekaert I, Vázquez-Frías R, Holtz L, et al. Acute gastroenteritis in children of the world: what needs to be done. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(5):694-701.
11. Nguyen S, Same R. No small thing: clinical implications of rapid syndromic panel-based diagnostic testing in children. *Clin Microbiol Newslet.* 2021;43(17):143-54.
12. Diarrhoea and vomiting in children overview. En: National Institute for Health and Care Ex-

- cellence (NICE); 2020 [en línea] [consultado el 01/03/2022]. Disponible en: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/diarrhoea-and-vomiting-in-children>
13. Creasy W, Stebbings C. Question 1: does zinc enhance recovery time from gastroenteritis in high-income countries? *Arch Dis Child.* 2018;103(3):297-300.
14. Rotavirus. Manual de vacunas en línea de la AEP. En: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP); 2022 [en línea] [consultado el 03/03/2022]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-35>
15. American Academy of Pediatrics. *Clostridioides difficile*. En: Kimberly DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, (eds.). *Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. pp. 271-6.
16. Gonzales-Luna AJ, Carlson TJ, Garey KW. Antibiotic therapies for *Clostridioides difficile* infection in children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(S3):S52-7.
17. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):e1-e48.

Parasitos intestinales y extraintestinales en Pediatría

Alicia Hernanz Lobo⁽¹⁾, John Helmut Ramírez Cuentas⁽²⁾, Nathalia Esther Gerig Rodríguez⁽³⁾

⁽¹⁾Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

⁽²⁾Servicio de Pediatría. Centro de Salud Gandía. Valencia.

⁽³⁾Servicio de Pediatría. Centro de Salud Canillejas. Madrid.

Hernanz Lobo A, Ramírez Cuentas JH, Gerig Rodríguez NE. Parasitos intestinales y extraintestinales en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:197-218.



RESUMEN

Las infecciones parasitarias son un problema de salud pública global que ocasiona un número importante de niños infectados en España. Las parasitosis pueden ser autóctonas o importadas, suponiendo estas últimas un porcentaje cada vez mayor en nuestro país.

Los parásitos causantes de infecciones en humanos se dividen en protozoos y helmintos. Todos tienen un ciclo vital en el que se intercalan fases larvarias con fases quísticas y el humano puede ser el huésped definitivo o intermediario. Generalmente, la infección se produce por ingestión del parásito o picadura de un insecto parasitado que actúa como vector. Desde el tracto digestivo o desde el sistema sanguíneo, la infección puede extenderse a otros órganos. La excreción a través de las heces de la forma larvaria o quística del parásito suele perpetuar la infección.

Los principales protozoos son: *Giardia lamblia*, que causa infección únicamente digestiva, y *Entamoeba histolytica* (*E. histolytica*), *Cryptosporidium parvum*, *Leishmania* y *Toxoplasma gondii*, que pueden afectar a otros órganos, además del sistema digestivo. Los helmintos más frecuentes son: trematodos (*Fasciola hepatica* y *Schistosoma spp.*), nematodos de afectación únicamente digestiva (*Enterobius vermicularis* y *Trichuris trichiura*), nematodos de afectación potencialmente sistémica (*Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Toxocara canis* y *Toxocara cati*), cestodos de afectación únicamente digestiva (*Hymenolepis nana* y *Taenia saginata*) y cestodos de afectación potencialmente sistémica (*Taenia solium* y *Echinococcus granulosus*).

Además del correcto tratamiento antiparasitario, es fundamental mantener medidas adecuadas de higiene personal y de salud pública para evitar la propagación de estas infecciones parasitarias.

Palabras clave: parasitosis; protozoos; helmintos; salud pública.

INTESTINAL AND EXTRAINTESTINAL PARASITOSIS IN CHILDREN

ABSTRACT

Parasitic infections are a global public health problem that causes a significant number of infected children in Spain. Parasites can be autochthonous or imported, assuming a growing trend of imported infections in our setting.

Parasites that cause humans infections are divided into protozoa and helminths. All these parasites have a life cycle in which larval phases are interspersed with cystic phases, and the human may be the definitive or intermediate host. Generally, infection occurs by ingestion of the parasite or bite of a parasitized insect that acts as a vector. From the digestive tract or from the blood system, the infection can spread to other organs. The feces excretion of the parasite larval or cystic form usually perpetuates the infection.

The main protozoa are *Giardia lamblia*, which causes digestive infection only, and *Entamoeba histolytica* (*E. histolytica*), *Cryptosporidium parvum*, *Leishmania* and *Toxoplasma gondii*, which can affect other organs besides the digestive system. The most frequent helminths are: trematodes (*Fasciola hepatica* and *Schistosoma spp.*), nematodes with digestive involvement only (*Enterobius vermicularis* and *Trichuris trichiura*), nematodes with systemic involvement (*Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Toxocara canis* and *Toxocara cati*), tapeworms with only digestive involvement (*Hymenolepis nana* and *Taenia saginata*) and tapeworms with systemic involvement (*Taenia solium* and *Echinococcus granulosus*).

In addition to antiparasitic treatment, it is essential to maintain adequate personal hygiene and public health measures to prevent the spread of these parasitic infections.

Key words: parasites; protozoa; helminths; public health.

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones parasitarias son un problema de salud pública a nivel mundial. En concreto, en nuestro país provocan un número no despreciable de niños infestados cada año.

En España, encontramos parasitosis autóctonas (giardiasis, oxiuriasis, ascariasis, leishmaniasis, etc.) y parasitosis importadas (esquistosomiasis, amebiasis, tripanosomiasis, etc.).

2. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Las parasitosis son infecciones que pueden producirse por la ingestión de quistes de protozoos, huevos o larvas de gusanos, por la penetración de larvas por vía transcutánea desde el suelo o por la picadura de un insecto que actúa como reservorio del parásito. Cada uno de ellos va a realizar un recorrido específico en el huésped y afectará a uno o varios órganos, con lo que las podemos clasificar según el tipo

de parásito y la afectación que provoquen en los distintos órganos y sistemas (**Tabla 1**).

Los parásitos se dividen en más de 200 especies de helmintos y 80 especies de protozoos con capacidad de causar enfermedad en el ser humano.

Los protozoos son organismos unicelulares con un ciclo vital que atraviesa diversas etapas y una fase quística.

Los helmintos se dividen en tres grupos: trematodos (gusanos planos con cuerpo foliáceo

Tabla 1. Clasificación de las principales parasitosis en Pediatría

Protozoos	De afectación únicamente digestiva	<i>Giardia lamblia</i>
	De afectación potencialmente sistémica	<i>Entamoeba spp.</i>
		<i>Cryptosporidium parvum</i>
		<i>Leishmania spp.</i>
		<i>Toxoplasma gondii</i>
Helmintos	Trematodos	<i>Fasciola hepatica</i>
		<i>Schistosoma spp.</i>
	Nematodos de afectación únicamente digestiva	<i>Enterobius vermicularis</i>
		<i>Trichuris trichiura</i>
	Nematodos de afectación potencialmente sistémica	<i>Ascaris lumbricoides</i>
		<i>Ancylostoma duodenale</i>
		<i>Necator americanus</i>
		<i>Strongyloides stercoralis</i>
		<i>Toxocara canis y catis</i>
	Cestodos de afectación únicamente digestiva	<i>Hymenolepis nana</i>
		<i>Taenia saginata</i>
	Cestodos de afectación potencialmente sistémica	<i>Taenia solium</i>
		<i>Echinococcus granulosus</i>

no segmentado), cestodos (gusanos planos con cuerpo segmentado) y nematodos (parásitos cilíndricos y con dimorfismo sexual).

2.1. Giardiasis (*Giardia lamblia* = *Giardia intestinalis* y *Giardia duodenalis*)

2.1.1. Etiopatogenia

Se trata de la parasitosis intestinal más frecuente a nivel mundial, con distribución universal. Es muy frecuente en niños de zonas endémicas o viajeros internacionales. Tras la ingesta de quistes, estos dan lugar a trofozoítos en el intestino delgado que permanecen fijados a la mucosa hasta que se produce su bipartición, en la que se forman quistes que caen a la luz intestinal y son eliminados con las heces. Los quistes son muy infectantes y pueden permanecer viables hasta tres meses en suelos y aguas a 4 °C, hasta que vuelven a ser ingeridos mediante alimentos contaminados. La congelación destruye los quistes.

2.1.2. Clínica

Periodo de incubación: 1-3 semanas.

Infección asintomática: frecuente en niños de áreas endémicas.

Giardiasis aguda: diarrea acuosa/esteatorreica, deposiciones muy fétidas, distensión abdominal con dolor y pérdida de peso.

Giardiasis crónica: malabsorción, desnutrición y anemia.

La coexistencia de fiebre, productos patológicos en heces (sangre o moco), alteraciones ex-

traintestinales o eosinofilia debe hacer pensar en otra infección.

La reinfección es posible debido a la ausencia de inmunidad de memoria.

2.1.3. Diagnóstico

La determinación de quistes o trofozoítos en heces acuosas es el diagnóstico de elección. Es recomendable recoger tres muestras en días alternos para aumentar la sensibilidad y rentabilidad de la técnica. También se puede realizar reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en heces. En el caso de pacientes con sintomatología persistente y estudio de heces negativo, se recomienda realización de ELISA en heces (sensibilidad y especificidad superiores al 95%). La biopsia o el aspirado intestinal son raramente necesarios.

2.1.4. Tratamiento y prevención

Ver [Tabla 2](#).

Además del tratamiento específico, puede necesitar soporte hidroelectrolítico. El porcentaje de *Giardia* resistente a metronidazol está aumentando, por lo que es necesario conocer alternativas eficaces. El tratamiento de los portadores asintomáticos es controvertido, pero debe recomendarse siempre en convivientes de pacientes inmunodeprimidos (especialmente con hipogammaglobulinemia o fibrosis quística), convivientes de mujeres embarazadas o en personas que trabajan manipulando alimentos.

Es importante extremar las medidas que controlen la contaminación fecal de aguas,

así como la ingesta de alimentos y bebidas en condiciones dudosas en viajes a zonas endémicas.

2.2. Amebiasis (*Entamoeba spp.*)

2.2.1. Etiopatogenia

La amebiasis invasiva es una de las enfermedades parasitarias más prevalentes y con una importante carga de morbilidad. El género *Entamoeba* incluye seis especies que pueden infectar al ser humano: *Entamoeba histolytica* (*E. histolytica*) es la que causa la enfermedad con mayor frecuencia; *Dientamoeba fragilis* (*D. fragilis*) puede ser asintomática; *Entamoeba dispar* (*E. dispar*), la más prevalente mundialmente, y *Escherichia coli* (*E. coli*) son comensales; *Entamoeba moshkovskii* (*E. moshkovskii*) puede causar diarrea en niños pequeños y el potencial patogénico de *Entamoeba bangladeshensis* (*E. bangladeshensis*) no queda claro.

Es endémica en áreas del Sureste Asiático, India, América Central y del Sur y África.

2.2.2. Clínica

El periodo de incubación suele ser de 2-4 semanas.

- **Amebiasis intestinal aguda:** diarrea con elevado ritmo deposicional y productos patológicos, asociada a tenesmo y dolor abdominal tipo cólico. En pacientes desnutridos o inmunodeprimidos pueden presentarse casos de colitis amebiana fulminante, perforación y formación de amebomas con cuadros de obstrucción intestinal asociados.

- **Amebiasis intestinal crónica:** dolor abdominal tipo cólico, cambio del ritmo intestinal intercalando periodos de estreñimiento con deposiciones diarreicas, tenesmo leve, sensación de plenitud posprandial, náuseas, distensión abdominal y meteorismo. Simula una enfermedad inflamatoria intestinal. Podría llegar a producirse megacolon tóxico, colitis fulminante y perforación colónica o del área perianal. Los amebomas son granulomas en la pared colónica, especialmente en el ciego, que suelen ser palpables en la exploración física.
- **Amebiasis extraintestinal:** es la forma más rara de la enfermedad, que puede darse tanto en forma aguda como crónica. El órgano más frecuentemente infectado es el hígado, con formación de abscesos hepáticos, y cursa con fiebre y dolor en hipocondrio derecho. Desde ahí, puede extenderse a la pleura, el pericardio o los pulmones. La rotura de un absceso amebiano puede ser fatal.

2.2.3. Diagnóstico

E. histolytica, *E. dispar*, *E. bangladeshi* y *E. moshkovskii* son idénticas morfológicamente. El diagnóstico de elección es la PCR en heces, que permite diferenciar *E. histolytica* de otras especies. Además, puede realizarse el diagnóstico mediante visualización de quistes o trofozoítos en materia fecal, con recogida de tres muestras de heces en días alternos para aumentar la rentabilidad de la técnica. Se pueden utilizar también test de detección de antígenos para *E. histolytica* en muestra directa de heces. La serología puede apoyar el diagnóstico en países no endémicos pues, de lo contrario, puede reflejar tanto una infección aguda como pasada. En caso de enfermedad extraintestinal

como los abscesos hepáticos, los test de heces o los aspirados directos de la lesión suelen dar resultados negativos, por lo que el diagnóstico se realiza por ecografía, donde se visualizará un quiste único con pared fina, apoyado por la serología.

2.2.4. Tratamiento y prevención

Ver **Tabla 2.**

E. dispar y *E. coli* son comensales, no requieren tratamiento. *E. histolytica* y *D. fragilis* siempre deben ser tratadas y se recomienda el estudio intrafamiliar, así como la confirmación de la erradicación de la amebiasis tras el tratamiento. Dada la dudosa patogenicidad de *E. moshkovskii* y *E. bangladeshi*, se recomienda su tratamiento en caso de infección sintomática.

- **Amebiasis asintomática:** el portador asintomático tiene un papel fundamental en la perpetuación de la endemia. Debe tratarse siempre con un amebicida intraluminal. Los azoles no son activos frente a los quistes.
- **Amebiasis intestinal:** se deben eliminar primero los trofozoítos y luego los quistes, administrando primero la pauta completa del azol y luego el amebicida intraluminal. Los corticoides o los espasmolíticos están contraindicados.
- **Amebiasis extraintestinal:** además del tratamiento recomendado en la amebiasis intestinal, en caso de abscesos hepáticos, pleurales o pericárdicos, con respuesta insuficiente al tratamiento médico o riesgo de rotura, podría ser necesario ocasionalmente el drenaje percutáneo o la aspiración de la lesión.

2.3. Criptosporidiosis (*Cryptosporidium parvum*)

2.3.1. Etiopatogenia

Producen infección en animales y humanos, ocasionando brotes a nivel global. Al ingerir los huevos procedentes de alimentos y aguas contaminadas (piscinas comunitarias, parques acuáticos, aguas de lagos y pantanos, etc.) o por vía fecal-oral (frecuente en guarderías) se liberan esporozoítos con capacidad de unirse a los bordes en cepillo de las células epiteliales intestinales, donde pueden reproducirse asexual o sexualmente para ser eliminados posteriormente junto a las heces y perpetuar la posibilidad de infección.

2.3.2. Clínica

- **Forma asintomática:** puede estar asociada a retraso de crecimiento en niños.
- **Síntomas gastrointestinales:** diarrea secreta aguda, diarrea crónica (sobre todo en inmunodepresión), vómitos, malabsorción intestinal, dolor abdominal, pérdida de peso.
- **Síntomas extraintestinales:** descritos en pacientes con sida, como colecistitis, colangitis, hepatitis, pancreatitis y síntomas respiratorios no específicos.

2.3.3. Diagnóstico

Mediante visualización de huevos en materia fecal. También se utilizan frecuentemente técnicas de detección directa de anticuerpos fluorescente (DFA) o enzimoinmunoanálisis

(EIA) en muestra fecal, así como métodos moleculares (PCR), que permiten su detección con alta especificidad y sensibilidad.

2.3.4. Tratamiento y prevención

Las medidas de soporte, como reposición hidroelectrolítica, se recomiendan en todos los pacientes, mientras que el tratamiento antiparasitario se reserva para pacientes inmunodeprimidos o con síntomas severos o persistentes (**Tabla 2**). En pacientes con sida, la terapia anti-retroviral consigue mejoría en el estatus inmune y acortar la sintomatología. Es fundamental incrementar las medidas de higiene para evitar la transmisión fecal-oral y limitar el uso de piscinas en pacientes con diarrea.

2.4. Leishmaniosis (*Leishmania spp.*)

2.4.1. Etiopatogenia

Se conocen más de 20 especies de *Leishmania* capaces de infectar al ser humano. Son parásitos protozoarios intracelulares obligados de los fagocitos mononucleares. En muchas de las zonas donde existe esta infección, la leishmaniosis es una zoonosis, siendo mamíferos como los roedores o los perros el huésped intermediario. En el sur de Asia o el este de África, el ser humano es, además, el reservorio. La leishmaniosis es endémica en más de 90 países tropicales, subtropicales y del sur de Europa, entre los que se encuentra España, donde encontramos *Leishmania donovani* (*L. donovani*) y *Leishmania infantum* (*L. infantum*), causantes de leishmaniosis visceral y cutánea.

El periodo de incubación varía desde algunas semanas hasta años, siendo más corto en la

forma cutánea que en la visceral. El síndrome poskala azar se puede desarrollar desde seis meses hasta décadas después de la cura de una leishmaniasis visceral.

2.4.2. Clínica

- **Leishmaniasis visceral (kala azar):** producida más frecuentemente por *L. donovani* y *L. infantum*. Tras la inoculación cutánea por parte de una mosca de la arena o flebotomo infectada, el parásito se extiende por el sistema reticuloendotelial sin dejar ninguna lesión cutánea, salvo una mínima lesión en el lugar de la picadura. Tras un periodo de incubación que puede llegar a los 4-5 meses, da lugar a síntomas constitucionales como fiebre, pérdida de peso, astenia y hepatoesplenomegalia. Analíticamente, se produce pancitopenia, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia y, en algunos casos, linfohistiocitosis hemofagocítica. La linfadenopatía periférica es frecuente en África oriental. Los casos sintomáticos no tratados suelen ser mortales en el plazo de unos dos años desde el inicio de los síntomas. En algunos casos, la enfermedad puede ser asintomática o paucisintomática. La infección visceral latente puede reactivarse décadas después de la exposición en personas inmunodeprimidas.
- **Leishmaniasis dérmica poskala azar:** dermatosis que se desarrolla como secuela tras una aparente curación de la leishmaniasis visceral. En la variante del subcontinente indio predominan las lesiones polimórficas (coexistencia de máculas/parches junto con papulonódulos), mientras que la variante sudanesa presenta lesiones papulares o nodulares.
- **Leishmaniasis cutánea:** los parásitos proliferan localmente en los fagocitos mononucleares, dando lugar a una pápula eritematosa, que se convierte en un nódulo y luego en una úlcera con bordes elevados e indurados. Las lesiones ulcerosas pueden volverse secas y con costra o desarrollar una base de granulación húmeda con exudado suprayacente. Pueden persistir como nódulos, pápulas o placas y pueden ser únicas o múltiples. SueLEN aparecer en zonas expuestas del cuerpo, como cara y extremidades, y pueden ir acompañadas de lesiones satélites, nódulos submucosos y adenopatías regionales. La resolución espontánea de las lesiones puede tardar de semanas a años y suele dar lugar a una cicatriz plana y atrófica.
- **Leishmaniasis mucosa (espundia):** es rara en niños. Se trata de una secuela metastásica de la infección cutánea que resulta de la diseminación del parásito desde la piel a la mucosa de vía aérea superior: nasal, orofaríngea o laringea. La leishmaniasis mucosa no tratada puede progresar hasta causar una destrucción ulcerosa de la mucosa, como perforación del tabique nasal y desfiguración facial.

2.4.3. Diagnóstico

Detección del parásito en fase de amastigote en los tejidos infectados (piel, sangre, médula ósea, ganglios linfáticos o hígado) mediante examen microscópico. Debido al riesgo que supone una biopsia o aspirado del bazo, se desaconseja la búsqueda del parásito en este órgano. Se puede realizar cultivo *in vitro* en medio Novi-McNeal-Nicolle (NNN), aunque es una técnica lenta y poco sensible. El método más sensible es la detección del ADN por PCR. Siempre que sea posible, debe identificarse la

especie mediante métodos moleculares o análisis isoenzimático de los parásitos cultivados, ya que modifica el pronóstico y puede influir en el tratamiento. La serología no es de utilidad en la forma cutánea, pero puede apoyar el diagnóstico en formas viscerales o de mucosas en pacientes inmunocompetentes.

2.4.4. Tratamiento y prevención

- **Leishmaniasis visceral:** ver [Tabla 2](#).
- **Leishmaniasis cutánea no complicada:** se deben desbridar las escaras. Se puede utilizar crioterapia, termoterapia o antimonioato pentavalente intralesional.
- **Leishmaniasis cutánea complicada:** ver [Tabla 2](#).
- **Leishmaniasis mucosa:** ver [Tabla 2](#).

La mejor forma de prevenir la enfermedad es evitar la picadura de la mosca de la arena. Además, se debe tratar a la mujer embarazada con leishmaniasis visceral para prevenir la infección congénita. En caso de transfusiones sanguíneas, el filtrado mediante leucorreducción disminuye el riesgo de transmisión de leishmaniasis visceral por esta vía.

2.5. Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*)

2.5.1. Etiopatogenia

Los gatos son los huéspedes definitivos de este protozoo intracelular y cuando excretan en las heces los ooquistes (contaminando la tierra, el agua o los alimentos), al ingerirlos los humanos y otros mamíferos no felinos invaden el epitelio

intestinal diseminándose a diferentes órganos y formando quistes en los tejidos. Otras formas de contagio son: ingestión de los quistes al ingerir carne de un animal infectado, por transmisión vertical o por recepción de órgano transplantado de un donante infectado.

2.5.2. Clínica

Toxoplasmosis congénita: ver capítulo correspondiente.

- Toxoplasmosis posnatal aguda adquirida: suele ser asintomática en pacientes inmunocompetentes. Los síntomas más frecuentes son fiebre, odinofagia, cefalea, artralgias y/o mialgias y pueden asociar, asimismo, un síndrome mononucleósido. En algunos casos, pueden aparecer formas graves (miocarditis, pericarditis, miositis, encefalitis, neumonía, hepatitis).
- Reactivación de infección crónica latente: puede ocurrir en inmunodeprimidos y ocasionar encefalitis, abscesos cerebrales, convulsiones, neumonía, miocarditis, hepatitis, uveítis, coriorretinitis, fiebre o enfermedad diseminada.

La coriorretinitis, ya sea en contexto de toxoplasmosis congénita, adquirida o por reactivación, se presenta con dolor ocular, visión borrosa, disminución de agudeza visual, escotoma, moscas volantes, fotofobia, nistagmus y/o estrabismo.

2.5.3. Diagnóstico

Se realiza mediante serología (detección de IgM e IgG, IgG con avidez y, en ocasiones, IgA e IgE). La detección de una IgG con alta avidez es un

índicador de infección pasada. La PCR en tejidos y fluidos infectados presenta mayor especificidad que la serología.

2.5.4. Tratamiento y prevención

El tratamiento está recomendado en síntomas de graves a persistentes, afectación ocular, infección gestacional o congénita o situaciones que condicionen estado de inmunosupresión (**Tabla 2**). Algunas medidas preventivas son: evitar el consumo de carne cruda o mal cocinada, mantener una adecuada higiene al estar en contacto con tierra que pueda estar contaminada con heces de gato y un correcto lavado de frutas y verduras y evitar el consumo de leche no bovina no pasteurizada.

2.6. Fasciolasis (*Fasciola hepatica*)

2.6.1. Etiopatogenia

Tiene distribución mundial en más de 70 países (en algunos, con casos esporádicos, y en otros, hiperendémicos). La cercaria es la forma infectante al ingerirla con plantas acuáticas crudas como el berro. En el intestino delgado se libera la larva juvenil, que atraviesa la pared y migra al hígado. En la luz de la vía biliar evoluciona a la forma adulta (unos tres meses después de la infección) liberando los huevos, que llegan al duodeno y se eliminan en heces.

2.6.2. Clínica

- **Fase aguda o migratoria:** coincidiendo con la invasión tisular de duodeno e hígado, puede presentarse fiebre, hepatomegalia, dolor abdominal, diarrea, tos y urticaria.

- **Fase crónica o biliar tardía:** suele ser asintomática, aunque en ocasiones se puede presentar ictericia obstructiva, colecistitis, colangitis o abscesos hepáticos. Esta fase puede durar años si el paciente no es tratado. En algunos casos se presentan síntomas faringeos u otras complicaciones por migración aberrante de la larva (abscesos ectópicos o nódulos en piel, intestino, pulmón, corazón y cerebro).

2.6.3. Diagnóstico

Estudio parasitológico (presencia de huevos en heces, aspirado duodenal o biliar), serología (anticuerpos específicos, que se detectan 2-4 semanas después de la infección y cuyos títulos disminuyen entre seis y 12 meses después del tratamiento) y técnicas radiológicas (ecografía, colangiografía, tomografía axial computarizada [TAC] o resonancia magnética [RMN] para valorar afectación hepática y/o de la vía biliar).

2.6.4. Tratamiento y prevención

Ver **Tabla 2**.

En casos de infección grave se deben usar corticoides. Las medidas preventivas incluyen evitar la ingesta de berros y verduras acuáticas no cocinadas, cuidar los cultivos acuáticos de la contaminación y cocer adecuadamente los alimentos.

2.7. Esquistosomiasis (*Schistosoma spp.*)

2.7.1. Etiopatogenia

Los trematodos *Schistosoma mansoni* (*S. mansoni*), *Schistosoma japonicum* (*S. japonicum*),

Schistosoma mekongi (*S. mekongi*), *Schistosoma guineensis* (*S. guineensis*) y *Schistosoma intercalatum* (*S. intercalatum*) causan esquistosomiasis intestinal. *Schistosoma haematobium* (*S. haematobium*) causa la enfermedad urogenital. Todas las especies tienen ciclos vitales similares.

- **Distribución geográfica:** la distribución de la esquistosomiasis está limitada por la presencia de los caracoles (huéspedes intermediarios), reservorios humanos infectados y fuentes de agua dulce. *S. mansoni* está presente en toda África tropical, en el Caribe y en zonas de Venezuela, Brasil, Surinam y la Península Arábiga. *S. japonicum* se encuentra en China, Filipinas e Indonesia. *S. haematobium* está presente en África y Oriente Medio; en 2014, se notificó transmisión local en Córcega. *S. mekongi* se encuentra en Camboya y Laos. *S. intercalatum* se encuentra en África central y *S. guineensis*, en África occidental.

Los huevos excretados en las heces (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. intercalatum* y *S. guineensis*) o en la orina (*S. haematobium*) en el agua dulce eclosionan en miracidios móviles, que infectan a los caracoles que actúan como huéspedes intermediarios. Tras su desarrollo y replicación, las cercarias (larvas infectadas) emergen y penetran en la piel de los seres humanos en contacto con el agua. Entran en el torrente sanguíneo, migran a través de los pulmones y, finalmente, maduran a gusanos adultos en el plexo venoso intestinal o, en el caso de *S. haematobium*, en el tracto urogenital. En las zonas endémicas, los escolares son la población con mayor incidencia de infección puesto que pasan mucho tiempo en aguas infectadas. La esquistosomiasis puede diagnosticarse en pacientes muchos años después de

que hayan abandonado una zona endémica. La inmunidad es incompleta y la reinfección se produce con frecuencia.

2.7.2. Clínica

- **Infección aguda:** suele ser asintomática. Las manifestaciones cutáneas incluyen prurito en el lugar de penetración unas horas después de la exposición al agua, seguido de una erupción pruriginosa intermitente, a veces papular, al cabo de 5-14 días. Erupciones papulares más intensas pueden aparecer más rápidamente y durar 7-10 días después de la exposición en personas previamente sensibilizadas. Entre cuatro y 12 semanas después, cuando las hembras comienzan a depositar los huevos en los plexos venosos, pueden provocar el síndrome de Katayama, que se manifiesta con fiebre, malestar, tos, erupción cutánea, dolor abdominal, hepatosplenomegalia, diarrea, náuseas, linfadenopatía y eosinofilia. Es más común entre los huéspedes no inmunes.
- El **prurito del nadador** es causado por las larvas del esquistosoma que ha utilizado como huésped intermediario aves u otros animales salvajes. Las larvas penetran en la piel, pero acaban muriendo en la dermis y no provocan enfermedad sistémica.
- **Infección crónica:** los síntomas dependen de la carga parasitaria. En los niños con carga baja-moderada se suele producir una enfermedad subclínica o manifestaciones insidiosas, como retraso del crecimiento o anemia. En caso de carga parasitaria más elevada, se produce una inflamación y fibrosis local desencadenada por la respuesta inmunitaria a los huevos producidos por los gusanos adultos.

Las formas graves de esquistosomiasis intestinal pueden provocar hepatoesplenomegalia, dolor abdominal, diarrea sanguinolenta, hipertensión portal, ascitis, várices esofágicas y hematemesis.

La esquistosomiasis urogenital puede provocar inflamación y fibrosis vesical. Los síntomas y signos del tracto urinario incluyen disuria, urgencia, hematuria microscópica y macroscópica terminal, infecciones secundarias del tracto urinario, hidronefrosis y dolor pélvico inespecífico. Igualmente, los huevos pueden migrar y embolizar en los pulmones, causando hipertensión pulmonar. Con menor frecuencia, pueden alojarse en el sistema nervioso central y causar complicaciones neurológicas.

2.7.3. Diagnóstico

Analíticamente, destaca la eosinofilia, especialmente en infección aguda y en el síndrome de Katayama.

La serología es especialmente útil en infecciones con carga parasitaria baja y a partir de las 6-12 semanas tras la primoinfección. Los anticuerpos permanecen positivos años después de la infección.

- Esquistosomiasis intestinal: se pueden detectar los huevos en el examen fresco de heces, aunque pueden obtenerse resultados falsamente negativos en las primeras fases de la infección. Ante elevada sospecha y resultados repetidamente negativos, se puede realizar una biopsia rectal para visualizar los huevos.
- Esquistosomiasis urogenital: es frecuente la microhematuria. Se pueden detectar los huevos en el examen al microscopio del se-

dimento urinario previamente centrifugado o filtrado, sabiendo que el pico de excreción de huevos en orina se produce entre las 12-15 horas de la tarde. Igualmente, se pueden visualizar los huevos mediante biopsia de mucosa vesical.

- Prurito del nadador: la presencia de huevos en biopsia cutánea es altamente específica, pero su ausencia no descarta la infección, por lo que debemos sospecharlo en caso de antecedente de exposición a aguas donde viven aves acuáticas y erupción cutánea compatible.

Otras técnicas como la PCR o la detección de antígenos están en desarrollo y no se han validado aún.

2.7.4. Tratamiento y prevención

Ver [Tabla 2](#).

La esquistosomiasis no se transmite de persona a persona ni vía fecal-oral. Se debe informar a los viajeros o personas que vayan a vivir en zonas endémicas del riesgo de infección en caso de baños en aguas contaminadas, siendo estas zonas de agua dulce como lagos o ríos contaminados por orina o heces humanas. No existe riesgo de transmisión en agua salada.

2.8. Oxiuriasis o enterobiasis (*Enterobius vermicularis*)

2.8.1. Etiopatogenia

La hembra del parásito se desplaza hasta la zona perianal, principalmente con horario nocturno, donde deposita sus huevos, muy in-

fectantes, que quedan adheridos a la piel o en la ropa. Con el rascado de la zona, se establecen bajo las uñas y se perpetúa la autoinfección por transmisión fecal-oral.

2.8.2. Clínica

Suele ser asintomática, pero puede causar prurito anal o sensación de cuerpo extraño, despertares nocturnos, sobreinfección secundaria a excoriaciones por rascado o dolor abdominal, que en ocasiones puede simular apendicitis aguda. Como consecuencia de la migración aberrante del parásito, pueden ocurrir uretritis, vulvovaginitis y peritonitis. Generalmente, no se suele objetivar eosinofilia periférica. No está demostrada su relación con síntomas que tradicionalmente se relacionan con oxiuriasis, como bruxismo, enuresis nocturna o pérdida de peso.

2.8.3. Diagnóstico

- Test de Graham: uso de cinta adhesiva transparente por la mañana, antes de defecación o lavado. Visualización bajo microscopio de los huevos depositados por la hembra en zona perianal.
- Visualización directa del gusano adulto en la exploración anal o vaginal o mediante colonoscopia.

2.8.4. Tratamiento y prevención

Ver [Tabla 2](#).

Los huevos son muy resistentes si persiste un adecuado nivel de humedad, por lo que pueden permanecer largo tiempo en la ropa. Es nece-

sario extremar las medidas de higiene de inodoros, manos y uñas y lavar con agua caliente y lejía la ropa de cama, pijamas y toallas. Es necesario el tratamiento de todos los miembros de la familia ante la posibilidad de perpetuación de la infección.

2.9. Tricocefalosis o trichuriasis (*Trichuris trichiura*)

2.9.1. Etiopatogenia

Geohelmintiasis producida por la ingesta de huevos embrionados procedentes de alimentos, tierra o aguas contaminadas. Las larvas maduran en ciego y colon ascendente, donde permanecen enclavadas a la mucosa produciendo lesión mecánica y traumática con inflamación local, y desde donde vuelven a producir nuevos huevos fértiles que son eliminados por materia fecal.

2.9.2. Clínica

Depende del grado de parasitación: desde asintomática hasta cuadros de colitis, que pueden llegar a simular una enfermedad inflamatoria intestinal, con diarrea disentérica, anemia y, ocasionalmente, prolapso rectal.

2.9.3. Diagnóstico

Se realiza mediante identificación de huevos en materia fecal. Las formas adultas pueden ser visualizadas al realizar una colonoscopia.

2.9.4. Tratamiento y prevención

Ver [Tabla 2](#).

Dentro de las medidas preventivas se recomienda extremar medidas de higiene personal, adecuada eliminación de heces, utilización de agua potable y correcto lavado de alimentos.

2.10. Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*)

2.10.1. Etiopatogenia

Es la helmintiasis más frecuente y con mayor distribución global. Tras ingerir los huevos embrionados de material contaminado, las larvas eclosionan en intestino delgado atravesando la pared intestinal, se incorporan al sistema portal y llegan a nivel pulmonar, donde penetran en los alveolos y ascienden hasta vías respiratorias altas. Desde allí, por la tos y la deglución, llegan de nuevo al intestino delgado, donde se transforman en adultos y producen nuevos huevos, que se eliminan por material fecal.

2.10.2. Clínica

La clínica es mayormente asintomática.

- Respiratoria (fase temprana): desde sintomatología inespecífica hasta síndrome de Löeffler (neumonitis aguda eosinofílica, caracterizada por tos, fiebre y signos de condensación pulmonar transitoria, debido a la fase de migración pulmonar de la larva).
- Digestiva (fase tardía): dolor abdominal, meteorismo, vómitos, diarrea, anorexia, malnutrición. Algunas complicaciones digestivas: obstrucción intestinal, peritonitis secundaria a perforación intestinal, absceso

hepático, apendicitis, obstrucción biliar (co-
langitis, cólico biliar), pancreatitis.

2.10.3. Diagnóstico

Se lleva a cabo mediante visualización microscópica de huevos del parásito en materia fecal o visualización macroscópica del parásito adulto al pasar por el recto, a través de las fosas nasales o de la boca (generalmente en el vómito), o de las larvas en esputo o material gástrico, si coincide con fase pulmonar.

2.10.4. Tratamiento y prevención

Ver **Tabla 2**.

Se recomiendan, como medidas para prevención del contagio, control sanitario de la eliminación de las heces humanas, así como lavado y cocción de alimentos.

2.11. Anquilostomiasis o uncinariasis (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*)

2.11.1. Etiopatogenia

Es la segunda helmintiasis más frecuente a nivel global. Los huevos de estos dos helmintos se eliminan por materia fecal y eclosionan en un terreno favorecedor, dando lugar a un tipo de larva que precisa una nueva modificación para obtener capacidad infectante mediante penetración por la piel (*Ancylostoma duodenale* también puede provocar infección por ingestión oral). Una vez atravesada la piel, se dirigen al sistema venoso o linfático para llegar al corazón derecho y la circulación pulmonar, penetrar en los alveolos, madurar allí y ascender por vías respiratorias altas para

ser deglutidas y alcanzar duodeno y yeyuno, donde se fijan y comienzan a producir nuevos huevos fecundados. Al fijarse en intestino delgado, los gusanos adultos causan una lesión mecánica que provoca anemia progresiva crónica.

2.11.2. Clínica

- Forma asintomática.
- Respiratoria: desde síntomas inespecíficos a síndrome de Loeffler (ver apartado 2.10).
- Digestiva: dolor epigástrico, náuseas, pirosis, diarrea.
- Síndrome anémico por deficiencia de hierro debido a pérdida de sangre crónica secundaria a la parasitación intestinal.
- Piel: la penetración dérmica produce una erupción maculopapular pruriginosa focal en el sitio de penetración de las larvas y, con menos frecuencia, se pueden ver lesiones serpiginosas de migración larvaria intracutánea similar a la larva migrans cutánea.

2.11.3. Diagnóstico

Sospecha clínica, incluidos los síntomas descritos previamente y eosinofilia persistente en el contexto de lo anterior. El diagnóstico microbiológico se realiza mediante visualización microscópica de huevos del parásito en materia fecal.

2.11.4. Tratamiento y prevención

Ver [Tabla 2](#).

Además del tratamiento antiparasitario, es importante tratar el síndrome anémico con suplementos de hierro y, en casos graves, valorar transfusión de hematíes. Dentro de las medidas preventivas se encuentran una adecuada disposición de heces para evitar contaminación de tierra, así como la utilización de calzado para evitar el contacto directo de superficie corporal con la tierra.

2.12. Estrongiloidiasis (*Strongyloides stercoralis*)

2.12.1. Etiopatogenia

Geohelmintiasis endémica en zonas tropicales y subtropicales que presenta un ciclo vital con distintas posibilidades:

- **Ciclo directo:** la larva, que se encuentra en el suelo, se modifica para poder penetrar a través de la piel al sistema circulatorio, por el que llega al corazón derecho y la circulación pulmonar, asciende por las vías respiratorias hasta ser deglutida y se dirige a la mucosa del intestino delgado. Allí se transforma en hembra infectante y produce nuevos huevos que eclosionan y se dirigen a la luz intestinal, desde donde son eliminados al exterior.
- **Ciclo indirecto:** incluye una o varias generaciones de larvas en vida libre (sin afectación humana), hasta que se produce la modificación que hace a la larva infectante para el hombre.
- **Ciclo de autoinfección:** la modificación larvaria se produce en la luz intestinal y posteriormente penetra en el sistema circulatorio y realiza un recorrido similar al del ciclo directo. Es lo que se denomina síndrome de hi-

perinfestación por *Strongyloides stercoralis* y explica que pueda existir una parasitosis persistente sin necesidad de reinfecciones externas, así como la afectación de otros órganos: hígado, pulmón, sistema nervioso central y sistema ganglionar.

2.12.2. Clínica

En general, depende del estado inmunitario del paciente.

- Piel: “síndrome de larva currens”, dermatitis pruriginosa por el paso transcutáneo de la larva y el recorrido realizado hasta llegar a la circulación sistémica.
- Respiratorio: suele provocar sintomatología menor como tos y expectoración, pero también se han descrito casos de neumonitis y síndrome de Löeffler.
- Digestiva: la intensidad de la sintomatología está en relación con el grado de parasitosis (dolor epigástrico, vómitos, anorexia, períodos de diarrea que se alternan con estreñimiento).
- Síndrome de hiperinfestación: casi exclusivo del paciente inmunocomprometido. Los síntomas anteriormente señalados se expresan con mayor severidad.

2.12.3. Diagnóstico

Eosinofilia importante, más evidente si la extracción coincide con el paso pulmonar del parásito. La visualización del parásito en materia fecal es diagnóstica pero difícil por la irregularidad en la eliminación. La serología se

realiza mediante EIA, con sensibilidad > 90% pero reactividad cruzada con filarias y otros nematodos.

2.12.4. Tratamiento y prevención

Debe ser siempre tratada ante la posibilidad de autoinfección y se debe comprobar la curación. Las medidas preventivas de tipo individual y general incluyen el uso de letrinas y zapatos, el saneamiento ambiental y la educación poblacional.

2.13. Toxocariasis (*Toxocara canis* y *Toxocara catis*)

2.13.1. Etiopatogenia

Con una distribución global, suele ocurrir en regiones tropicales y rurales. El humano, como huésped accidental, se infecta tras ingerir los huevos que parasitan, sobre todo, crías de perros y gatos y que se encuentran en tierra o comida contaminada. Tras la ingesta de los huevos embrionados, estos eclosionan y las larvas penetran en la pared intestinal, diseminándose por la circulación a diferentes órganos (hígado, corazón, pulmones, cerebro, músculos, ojos). La respuesta inflamatoria del huésped es la causa del daño a los tejidos.

2.13.2. Clínica

Puede tener una forma subclínica o solo con eosinofilia persistente (toxocariasis encubierta). Otras formas son: larva migrans visceral, frecuente en niños pequeños, con síntomas como fiebre, tos, dolor abdominal, hepatomegalia, exantema, eosinofilia grave y, en menor frecuencia, afectación cardiaca (miocarditis,

pericarditis, derrame pericárdico); neurotoxocariasis (meningoencefalitis eosinofílica, lesiones ocupantes de espacio, convulsiones, mielitis o vasculitis cerebral); y larva migrans ocular, más frecuente en niños mayores y adolescentes, que resulta en uveítis, endoftalmitis o granulomas retinianos y se manifiesta con mayor frecuencia como pérdida unilateral de la visión, visión borrosa, fotofobia, moscas volantes y leucocoria.

2.13.3. Diagnóstico

Suele presentarse con leucocitosis con eosinofilia y, ocasionalmente, anemia e hiper gammaglobulinemia. Un ELISA positivo para anticuerpos de *Toxocara* en suero o líquido vítreo no distingue entre infecciones pasadas y agudas, por lo que debe ser interpretado en el contexto clínico-epidemiológico. Además, esta prueba pierde sensibilidad en caso de toxocariasis ocular y neurotoxocariasis y puede haber reactividad cruzada con otras parásitos. Si está disponible, se recomienda confirmar el resultado del ELISA con Western blot. Para la forma visceral, la ecografía hepática, la TAC o la RMN pueden revelar lesiones nodulares difusas. La identificación microscópica de larvas en hígado mediante biopsia es diagnóstica, pero rara vez indicada.

2.13.4. Tratamiento y prevención

Ver [Tabla 2](#).

Las formas leves suelen autolimitarse sin tratamiento. En casos severos de larva migrans visceral o neurotoxocariasis se pueden administrar corticoides sistémicos simultáneamente con albendazol. En la toxocariasis ocu-

lar, se recomienda prolongar el tratamiento hasta 14 días, así como el empleo de corticoides orales o tópicos. En cuanto a las medidas preventivas, la eliminación adecuada de las heces y las desparasitaciones periódicas de perros y gatos son obligatorias, así como desaconsejar el consumo de carne cruda o poco cocida y recomendar el lavado adecuado de alimentos.

2.14. Himenolepisis (*Hymenolepis nana*)

2.14.1. Etiopatogenia

Es de distribución mundial, aunque afecta principalmente a niños pequeños en climas templados o grupos institucionalizados. El hombre puede ser tanto huésped intermedio como definitivo. Los huevos son infectantes al excretarse con las heces y ser ingeridos posteriormente. Alcanzan el duodeno, donde se adhieren y penetran por la mucosa intestinal, obteniendo la forma cisticeroide. De ahí, pueden pasar de nuevo a la luz intestinal y formar el parásito adulto.

2.14.2. Clínica

Los síntomas son digestivos, generalmente leves, como dolor abdominal, meteorismo, diarrea y bajo peso si la infección se cronifica.

2.14.3. Diagnóstico

Eosinofilia si está circulante, aunque lo habitual es que curse sin eosinofilia. Visualización de huevos en materia fecal. La cantidad de los mismos está directamente relacionada con el grado de parasitación.

2.14.4. Tratamiento y prevención

Ver [Tabla 2.](#)

2.15. Teniasis y cisticercosis (*Taenia saginata* y *Taenia solium*)

2.15.1. Etiopatogenia

La teniasis es la infección intestinal por una tenia. El hombre ingiere los huevos a través de carnes poco cocinadas (cerdo en *Taenia solium* y ganado vacuno en *Taenia saginata*) y, una vez en el intestino delgado, el parásito se adhiere a la pared, crece y comienza a producir huevos que vuelven a ser excretados por las heces. La mayoría de infecciones son producidas por una única tenia.

La cisticercosis es la infección tisular por parte de *Taenia solium* en forma de larva. La enfermedad afecta a órganos como el sistema nervioso central, tejido celular subcutáneo, músculo y ojo, en los que forma los quistes o cisticercos, que pueden permanecer durante años y que, al morir, producen una importante reacción inmunológica e inflamatoria que provoca gran parte de la sintomatología.

2.15.2. Clínica

- Teniasis: meteorismo, náuseas, dolor abdominal.
- Cisticercosis: la neurocisticercosis se manifiesta como epilepsia de aparición tardía, cefalea, signos de hipertensión intracranial, síndrome psicótico, meningitis aséptica, síndrome de los pares craneales, síndrome medular. En piel, pueden aparecer nódulos subcutáneos y musculares blandos y no dolorosos. La afectación oftálmica es generalmente única y unilateral. Si la larva muere, puede producir importante reacción inflamatoria y provocar importante reacción uveal, desprendimiento de retina y, en ocasiones, incluso ceguera.

dulos subcutáneos y musculares blandos y no dolorosos. La afectación oftálmica es generalmente única y unilateral. Si la larva muere, puede producir importante reacción inflamatoria y provocar importante reacción uveal, desprendimiento de retina y, en ocasiones, incluso ceguera.

2.15.3. Diagnóstico

- Teniasis: observación de salida de segmentos larvarios en heces. Determinación de coproantígenos por EIA (aunque presenta reactividad cruzada con otros cestodos); es útil para la comprobación de la efectividad del tratamiento.
- Cisticercosis: mediante TAC cerebral o RMN en paciente procedente de área endémica con inicio de sintomatología neurológica descrita. El inmunodiagnóstico con inmuno blot posee mayor sensibilidad y especificidad que el diagnóstico por EIA.

2.15.4. Tratamiento y prevención

Ver [Tabla 2.](#)

La prevención se debe realizar mediante un control estricto de seguridad de las carnes en los mataderos, así como con una correcta cocción o congelación prolongada. La adecuada eliminación de las excretas resulta también fundamental.

Los criterios de curación de la teniasis son: hallazgo del escólex en materia fecal tras tratamiento, examen de heces negativo tres meses después del tratamiento o negativización de coproantígenos.

En la cisticercosis pueden ser necesarios corticoides, antiepilepticos e incluso cirugía si aparecen signos de hipertensión intracranal. Se utilizarán dos fármacos en caso de presentar al menos dos lesiones intraparenquimatosas. Es necesario realizar control de imagen 3-6 meses después de concluir el tratamiento.

2.16. Equinococosis (*Echinococcus granulosus*)

2.16.1. Etiopatogenia

Es la forma larvaria la que produce la enfermedad hidatídica. Tiene distribución mundial y endémica en algunas regiones como Sudamérica y Oriente Medio. El parásito se desarrolla en el intestino de animales salvajes y perros y sus huevos embrionados son eliminados con las heces, contaminando el agua y la tierra, donde pueden sobrevivir meses. El hombre se infecta por contacto directo con los perros parasitados (saliva, pelo, heces) o por contacto con la tierra o la ingesta de vegetales crudos contaminados. En el hombre, el huevo se libera en el intestino delgado, atraviesa la pared intestinal y, a través de la vía sanguínea, alcanza diferentes órganos, preferentemente hígado y pulmón, donde se desarrolla. Pueden verse afectados otros órganos también.

2.16.2. Clínica

Depende del tamaño, la localización y el número de quistes; del órgano afectado; de la compresión de las estructuras adyacentes; y/o de la rotura quística. El paciente puede permanecer asintomático mucho tiempo ya que su crecimiento es lento, e incluso pueden encontrarse quistes calcificados.

Las manifestaciones clínicas pueden incluir: dolor abdominal, vómitos, ictericia, hepatomegalia, distensión abdominal, tos, dolor torácico, hemoptisis, cefalea, fiebre y, en algunos casos, prurito generalizado, convulsiones y fracturas patológicas.

2.16.3. Diagnóstico

Pruebas de imagen (radiografía de tórax, ecografía, TAC y RMN para visualización del quiste como imagen ovoide o esférica, radioopaca o con nivel hidroáereo en el caso de quiste abierto); serología (ELISA, hemaglutinación indirecta o inmunoblot) y examen microscópico del contenido del quiste tras exéresis quirúrgica.

2.16.4. Tratamiento y prevención

- Quirúrgico: extirpación del quiste íntegro mediante aspiración percutánea o cirugía convencional.
- Médico: ver **Tabla 2**.

Las medidas de prevención incluyen no alimentar a los perros con carne cruda, desparasitación canina frecuente, higiene rigurosa tras contacto con perros (principalmente los niños) y lavar adecuadamente las hortalizas que se consumen crudas.

La **Tabla 2** refleja los principales tratamientos médicos de las parasitosis referidas en este capítulo. El primero de los fármacos expuestos para cada infección es el que se considera de elección.

Tabla 2. Tratamiento de las parasitosis más frecuentes en Pediatría

Patógeno	Fármaco	Dosis	Intervalo	Vía	Duración
<i>Giardia lamblia</i>	Metronidazol	15 mg/kg/día (repetir otro ciclo si persiste la infección tras tto)	8 h	vo	7 días
	Tinidazol	50-75 mg/kg/día (máx. 2 g)	-	vo	Dosis única
	Paromomicina	25-35 mg/kg/día	8 h	vo	7 días
<i>E. histolytica</i> (portador asintomático)	Paromomicina	25-35 mg/kg/día	8 h	vo	7 días
	Iodoquinol	30-40 mg/kg/día (máx. 650 mg/dosis)	8 h	vo	20 días
<i>E. histolytica</i> (amebiasis intestinal +/- absceso)	Metronidazol	35-50 mg/kg/día	8 h	vo	10 días
	Tinidazol	50 mg/kg/día (máx. 2 g)	24 h	vo	3 días
	+ paromomicina o iodoquinol (misma pauta que en el portador asintomático)				
<i>Cryptosporidium parvum</i> (inmunodeprimido)	Nitazoxanida ^a	1-3 años: 200 mg/día 4-11 años: 400 mg/día ≥ 12 años: 1 g/día	12 h	vo	3 días (o más en receptores de TOS)
	Paromomicina	25-35 mg/kg/día	8 h	vo	10-14 días
	+/- azitromicina	10 mg/kg/día	24 h	vo	5 días
Leishmaniasis visceral	Anfotericina B liposomal ^b	3 mg/kg/día	24 h	iv	1-5, 14 y 21
	Antimonio de meglumina	20 mg/kg/día de antimonio	24 h	im/iv	28 días
	Miltefosina	Niños 30-44 kg: 100 mg/día	12 h	vo	28 días
		Niños ≥ 45 kg: 150 mg/día	8 h	vo	28 días
		Niños ≥ 3 años y > 9 kg: 1,5-2,5 mg/kg/día (dosis máx. 150 mg/día) (<i>off-label</i>)	8-12 h	vo	28 días
Leishmaniasis cutánea complicada	Miltefosina (misma pauta que en la leishmaniasis visceral)				
	Antimonio de meglumina	20 mg/kg/día de antimonio	24 h	im/iv	20 días
	Pentamidina	2-4 mg/kg/día	6 h	im/iv	4-7 dosis
Leishmaniasis mucosa	Antimonio de meglumina	20 mg/kg/día de antimonio	24 h	im/iv	20 días
	Anfotericina B liposomal	3 mg/kg/día	6 h	iv	7-20 días
<i>Toxoplasma gondii</i> (infección aguda grave) ^b	Pirimetamina	2 mg/kg/día (máx. 100 mg) + 1 mg/kg/día (máx. 50 mg)	12 h 6 h	vo vo	2 días 14-28 días
	+ Sulfadiazina + ácido fólico	100-200 mg/kg/día (máx. 4-6 g) 10-25 mg	6 h 6 h	vo vo	14-28 días 14-28 días

Patógeno	Fármaco	Dosis	Intervalo	Vía	Duración
<i>Toxoplasma gondii</i> (coriorretinitis activa) ^c	Pírimetamina	2 mg/kg/día (máx. 100 mg) + 1 mg/kg/día (máx. 50 mg)	12 h 6 h	vo vo	2 días Hasta 2 semanas tras resolución
	+ Sulfadiazina + ácido folínico	75 mg/kg/día (máx. 4 g) 10-25 mg	6 h 6 h	vo vo	
<i>Fasciola hepatica</i>	Triclabendazol ^d	10 mg/kg/dosis	12 h	vo	1-2 dosis
	Nitazoxanida ^a	1-3 años: 200 mg/día 4-11 años: 400 mg/día ≥ 12 años: 1 g/día	12 h	vo	7 días
<i>Schistosoma mansoni</i> ^e , <i>Schistosoma haematobium</i> , <i>Schistosoma intercalatum</i>	Praziquantel ^f	40 mg/kg/día	12 h	vo	Día 1 y día 14
<i>Schistosoma japonicum</i> , <i>Schistosoma mekongi</i>	Praziquantel ^f	60 mg/kg/día	8 h	vo	Día 1 y día 14
<i>Enterobius vermicularis</i>	Mebendazol ^g	100 mg/dosis	24 h	vo	Día 1 y día 14
	Albendazol ^g	400 mg (en ≥ 2 años)	-	vo	Dosis única
<i>Trichuris trichiura</i>	Mebendazol ^g	100 mg/dosis	12 h	vo	3 días
	Mebendazol ^g	500 mg/dosis	24 h	vo	1 día
	Albendazol ^g	400 mg/dosis	24 h	vo	3 días
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Albendazol ^g	400 mg	-	vo	Dosis única
	Mebendazol ^g	100 mg 500 mg	12 h -	vo	3 días Dosis única
	Ivermectina ^h	150-200 µg/kg	-	vo	Dosis única
	Pamoato de pirantel ⁱ	11 mg/kg/día (máx. 1 g)	24 h	vo	1-3 días
<i>Ancylostoma duodenale</i> y <i>Necator americanus</i>	Albendazol ^g	400 mg	-	vo	Dosis única
	Mebendazol ^g	200 mg/día	12 h	vo	3 días
		500 mg	-	vo	Dosis única
	Pamoato de pirantel ⁱ	11 mg/kg/día (máx. 1 g)	24 h	vo	3 días
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Ivermectina ^h	0,2 mg/kg/día	24 h	vo	2 días
	Albendazol ^g	400 mg/día	12 h	vo	3-5 días ^j

Patógeno	Fármaco	Dosis	Intervalo	Vía	Duración
<i>Toxocara canis</i> y <i>catis</i> ^k	Albendazol ^g	800 mg/día	12 h	vo	5 días
	Mebendazol ^g	200 mg/día	12 h	vo	5-14 días
<i>Hymenolepis nana</i>	Praziquantel ^f	25 mg/kg/día	24 h	vo	Día 1 y día 10
	Niclosamida	< 2 años: 0,5 g el 1. ^{er} día y 0,25 g posteriormente 2-6 años: 40 mg/kg el 1. ^{er} día (máx. 1 g) y 500 mg posteriormente > 6 años: 40 mg/kg el 1. ^{er} día (máx. 2 g) y 1,5-2 g posteriormente	24 h	vo	Días 1 al 7 y 14 al 21
<i>Taenia saginata</i> y <i>T. solium</i> (teniasis)	Praziquantel ^f	5-10 mg/kg	-	vo	Dosis única
	Niclosamida	50 mg/kg (aproximar a 500 mg, 1 g o 2 g)	-	vo	Dosis única
<i>Taenia solium</i> (cisticercosis)	Albendazol ^g +/- praziquantel ^f	15 mg/kg/día (máx. 1.200 mg)	12 h	vo	8-30 días
		50 mg/kg/día	8 h	vo	10-14 días
<i>Echinococcus granulosus</i>	Albendazol ^g	10-15 mg/kg/día (máx. 800 mg)	12 h	vo	1-6 meses

tto: tratamiento; **vo:** vía oral; **iv:** intravenoso; **im:** intramuscular; **TOS:** trasplante de órgano sólido. ^aNitazoxanida: no autorizado en menores de 12 meses. ^bEn inmunodeprimidos, la dosis se aumenta a 4 mg/kg/día los días 1-5, 10, 17, 24, 31 y 38. ^cComo alternativa, se puede usar trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) hasta que la pirimetamina esté disponible y con controles de hemograma semanales. Si se administra prednisona, se debe iniciar 2-3 días antes del tratamiento antiparasitario. ^dAprobado a partir de seis años. ^eEn caso de infección por *Schistosoma mansoni*, se puede administrar como alternativa oxamquinina vo, con pauta diferente según la zona geográfica donde se haya producido la infección. ^fAutorizado a partir de los 12 meses. ^gSi es posible, utilizar otras alternativas en menores de dos años. ^hIvermectina: autorizada a partir de 15 kg de peso corporal. ⁱPamoato de pirantel: no autorizado en menores de seis meses. ^jEn caso de síndrome de hiperinfestación, prolongar hasta siete días. ^kSe puede valorar añadir corticoides al tratamiento antihelmíntico en larva migrans ocular, casos severos de larva migrans visceral o neurotoxocariasis (prednisona 0,5-1 mg/kg/día con descenso progresivo). En larva migrans ocular, algunos autores recomiendan prolongación de la duración del tratamiento hasta cuatro semanas.

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics. En: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (eds.). Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021.
- Bradley JS, Nelson JD, Barnett ED, Cantey JB, Kimberlin DW, Palumbo PE, et al. (eds.). Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 25.^a ed. American Academy of Pediatrics; 2019.
- Mmbaga BT, Houpert ER. Cryptosporidium and Giardia infections in children: a review. Pediatr Clin North Am. 2017;64(4):837-50.
- Osakunor DNM, Woolhouse MEJ, Mutapi F. Paediatric schistosomiasis: what we know and what we need to know. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12(2):e0006144.

5. Mazur-Melewska K, Mania A, Sluzewski W, Figlerowicz M. Clinical pathology of larval toxocariasis. *Adv Parasitol.* 2020;109:153-63.
6. Ma G, Holland CV, Wang T, Hofmann A, Fan CK, Maizels RM, *et al.* Human toxocariasis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):e14-e24.
7. Schindler-Piontek M, Chaubal N, Dehmani S, Cui XW, Dong Y, Sharma M, *et al.* Ascariasis, a review. *Med Ultrason.* 2022;24(3):329-38.

Hepatitis víricas

Eva M.ª López Medina⁽¹⁾, Anaïs Pérez Escrivá⁽²⁾, Ana Isabel Piqueras Arenas⁽²⁾

⁽¹⁾Servicio de Pediatría. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia.

⁽²⁾Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

López Medina EM, Pérez Escrivá A, Piqueras Arenas AI. Hepatitis víricas. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:219-243.



RESUMEN

Las hepatitis víricas constituyen un grupo de patologías infecciosas que producen inflamación del hígado. Los agentes etiológicos más frecuentes son los virus que producen un cuadro sistémico con afectación hepática, como el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus. Cinco virus hepatotropos biológicamente no relacionados causan la mayor parte de la carga mundial de hepatitis víricas: virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis D (delta) (HDV) y virus de la hepatitis E (VHE).

Las formas agudas suelen cursar en forma autolimitada e incluso pueden pasar desapercibidas, con solo un pequeño porcentaje de casos que desarrollan fallo hepático agudo que puede requerir trasplante o incluso provocar la muerte del paciente. Sin embargo, cuando se cronifican, como es el caso del VHB y VHC, a menos que se diagnostiquen y traten adecuadamente pueden tener consecuencias graves, como cirrosis o hepatocarcinoma.

El propósito de este documento es orientar sobre: a) la confirmación, el estudio y el seguimiento de niños con hepatitis víricas, así como de las medidas preventivas para evitar el contagio y las vacunas disponibles frente a VHA y VHB; b) la determinación de pruebas serológicas y virológicas especializadas; y c) el seguimiento a los niños con hepatitis B y C crónica. Aunque el tratamiento de estas patologías es complejo y controvertido, se revisa la evidencia publicada sobre los fármacos actuales que producen supresión viral del VHB y aquellos que consiguen erradicar el VHC en Pediatría.

Palabras clave: hepatitis víricas; hepatitis A; hepatitis B; hepatitis C; hepatitis D; hepatitis E; niños.

VIRAL HEPATITIS

ABSTRACT

Viral hepatitis constitutes a group of infectious pathologies that produce inflammation of the liver. The most frequent etiological agents of viral hepatitis are viruses that produce systemic symptoms with liver involvement, such as the Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV). Five biologically unrelated hepatotropic viruses cause most of the global burden of viral hepatitis: hepatitis A virus (HAV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C viruses (HCV), hepatitis D (delta) virus (HDV), and hepatitis E viruses (HEV).

Most acute presentation forms are self-limiting and may even go unnoticed, with just a small percentage of cases leading to acute liver failure that may necessitate transplantation or even cause the death of the patient. However, when they become chronic, as in the case of HBV and HCV, unless they are diagnosed and treated adequately they may have severe consequences, like cirrhosis or hepatocarcinoma.

The purpose of this document is: a) to provide guidance regarding case ascertainment, investigation, and follow-up of children with viral hepatitis, as well as measures to prevent transmission and currently available vaccines against HAV and HBV; b) on the performance of specialized virological and serological tests; and c) to follow up children who may have chronic HBV or HCV infections. Although the treatment of these pathologies is complex and controversial, the published evidence is reviewed about the current drugs that produce viral suppression of HBV and those that manage to eradicate HCV in children.

Key words: viral hepatitis; hepatitis A; hepatitis B; hepatitis C; hepatitis D; hepatitis E; children.

1. INTRODUCCIÓN

Las hepatitis víricas constituyen un grupo de patologías infecciosas que producen inflamación del hígado. Los agentes etiológicos más frecuentes son los virus que ocasionan un cuadro sistémico con afectación hepática, como el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus. Cinco virus hepatotropos biológicamente no relacionados causan la mayor parte de la carga mundial de hepatitis vírica: virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis D (delta) (HDV) y virus de la hepatitis E (VHE) (**Tabla 1**).

2. VIRUS HEPATITIS A

Es una de las causas más frecuentes de hepatitis aguda en la infancia, con pronóstico favorable en la mayoría de casos. A diferencia del VHB y VHC, no causa hepatopatía crónica¹.

El virus resiste a una temperatura de 60 °C durante una hora y resiste en alimentos poco cocinados. Se inactiva mediante temperatura alta (cocción durante al menos cinco minutos), radiaciones ultravioleta y tratamiento con cloro o formaldehído^{1,2}.

Tabla 1. Descripción general de las hepatitis víricas en niños

	Virus hepatitis A (VHA)	Virus hepatitis B (VHB)	Virus hepatitis C (VHC)	Virus hepatitis D (VHD)	Virus hepatitis E (VHE)
Familia	<i>Picorniviridae</i>	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>	<i>Deltavirus</i>	<i>Hepeviridae</i>
Ácido nucleico	Única cadena ARN sin cubierta	Doble cadena ADN	Única cadena ARN con cubierta	ARN circular con cubierta	Única cadena ARN
Genotipo	6 (I y III infectan a humanos)	10 genotipos (A-J)	7(1-7)	8(1-8)	8 (1-8), 1-4 en humanos
Transmisión	Fecal-oral	Percutánea, sexual, vertical	Percutánea, sexual, vertical	Percutánea, sexual, vertical	Fecal-oral, zoonosis
Periodo de incubación	15-50 días (media 28 días)	60-150 días (media 90 días)	14-180 días (media 14-84 días)	42-180 días	15-60 días
Síntomas de infección aguda	Similar en todas las hepatitis: Ictericia, fiebre, cansancio, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor articular, coluria, heces acolíticas				
Infección aguda sintomática	< 30% niños < 6 años > 70% niños mayores y adultos	La mayoría de niños < 5 años son asintomáticos 30-50% > 5 años	La mayoría asintomáticos Síntomas inespecíficos (anorexia, malestar, dolor abdominal)	Coinfección: hepatitis autolimitada Sobreinfección: hepatitis aguda grave o exacerbación de una hepatitis B Crónica	Hepatitis autolimitada FHA
Infección crónica	No, rara vez colestasis	90% lactantes 25-50% niños 1-5 años 5% adultos	75-80% infectados	Coinfección 5% Sobreinfección 75%	En inmunodeprimidos
Diagnóstico infección aguda	IgM anti-HA	IgM anti-HBc + IgM anti-HBc	No hay marcador serológico de infección aguda	Anti-HD (IgM y total) ARN-VHD	ARN-VHE suero y heces
Diagnóstico infección crónica	No	HBsAg Anti-HBs Anti-HBc	Anti-HC ARN-VHC	Anti-HD (total) ARN-VHD	ARN-VHE suero y heces
Tratamiento	De soporte	Aguda: de soporte Crónica: interferon-peglado-o y análogos de nucleótidos	Antivirales de acción directa	De la hepatitis B Interferón-peglado-o	Aguda: de soporte Crónica, FHA e inmunodeprimidos: ribavirina
Vacuna	Sí	Sí	No existe	No prevenible con vacuna VHB	Solo en China

2.1. Epidemiología y transmisión

El contagio se produce por contacto directo con personas que excretan el virus o a través del consumo de alimentos y/o agua contaminada.

Aparecen brotes en relación con guarderías, escuelas (por contaminación de cambiadores) y viajes a zonas endémicas. Existen otros modos de transmisión menos frecuentes, a través de transfusiones de sangre o hemoderivados, transmisión vertical al recién nacido, uso en común de jeringuillas o determinadas prácticas sexuales, esencialmente entre hombres que tienen sexo con hombres².

El daño hepático no se produce por efecto citopático directo del virus, sino por la reacción inmune que genera el huésped a través de los linfocitos T CD8 y las *natural killer*. Una excesiva respuesta inmune se asocia con hepatitis grave y un posible curso fulminante³.

2.2. Clínica y complicaciones

El riesgo de contagio es mayor en las dos semanas anteriores a la aparición de la ictericia y es mínimo una semana después, aunque el virus puede detectarse en heces durante meses, sobre todo en neonatos y niños pequeños.

La mayoría de niños menores de seis años son asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos, como fiebre, anorexia, náuseas, vómitos, malestar general, diarrea y dolor abdominal, mientras que más del 70% de los adultos puede presentar ictericia y hepatomegalia. La ictericia, a expensas de la bilirrubina conjugada, suele presentarse una semana después de la aparición de los síntomas, junto con coluria, acolia y hepatomegalia leve. En niños peque-

ños, la ictericia suele durar menos de dos semanas.

Las transaminasas suelen estar elevadas y no suele haber alteraciones de la coagulación, un dato que puede indicar la evolución hacia un fallo hepático agudo (FHA)¹. Los parámetros bioquímicos vuelven a la normalidad en dos o tres meses.

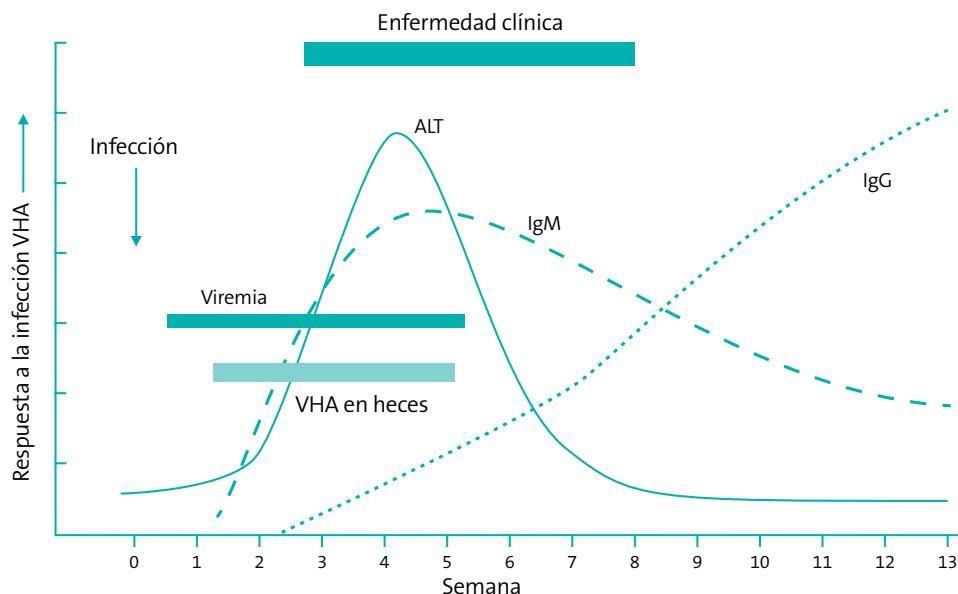
En la mayoría de los pacientes la infección por el VHA es autolimitada y el 10% puede presentar una colestasis persistente². Se produce una recuperación completa entre uno y cuatro meses después del episodio inicial y rara vez pueden aparecer recurrencias. De forma excepcional (0,015-0,5%) puede dar lugar a un FHA, que tiene una tasa de letalidad del 0,4%¹. El VHA también puede desencadenar hepatitis autoinmune en huéspedes genéticamente predispuestos³.

Las manifestaciones extrahepáticas más frecuentes incluyen artralgias, exantema evanescente y, menos frecuentemente, pancreatitis, vasculitis, glomerulonefritis, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré.

2.3. Diagnóstico

La hepatitis A no se puede diferenciar de otros tipos de hepatitis víricas por las características clínicas o epidemiológicas. El diagnóstico se confirma mediante la detección de inmunoglobulina M (IgM) anti-HA⁴ (**Figura 1**). Estos anticuerpos están presentes al inicio de los síntomas, alcanzan su punto máximo durante la fase icterica o de recuperación temprana y desaparecen a los 4-6 meses. Ocasionalmente, las IgM pueden persistir en un título bajo durante 12-14 meses².

Figura 1. Evolución de la hepatitis A



VHA: virus de la hepatitis A; **ALT:** alanina aminotransferasa.

Fuente: CDC. *Diagnosis and management of foodborne illnesses*. MMWR Recomm Rep. 2004;53(No. RR-4).

Las inmunoglobulinas G (IgG) anti-HA se detectan en la fase de recuperación, poco después de la aparición de IgM, y generalmente aumentan a medida que disminuyen las IgM. Las IgG persisten de por vida y proporcionan inmunidad permanente contra la enfermedad^{1,3}.

2.4. Tratamiento

No existe ningún tratamiento específico. Las medidas de soporte consisten en adecuada hidratación, reposo y antitérmicos. En los casos de colestasis prolongada puede ser necesario administrar vitaminas liposolubles.

En la evaluación de los pacientes con hepatitis A hay que realizar siempre, además del estudio de función hepática, pruebas de coagulación

para detectar pacientes con riesgo de FHA. Si el paciente cumple criterios de FHA (tiempo de protrombina [TP] > 15 y/o *international normalized ratio* [INR] > 1,5 con encefalopatía o TP > 20 y/o INR > 2 sin encefalopatía, que no responde a la administración de vitamina K), debe ser transferido con prontitud a un hospital con experiencia en trasplante hepático.

2.5. Prevención

Las medidas generales incluyen mejoras en las condiciones sociosanitarias de la población (potabilización del agua y saneamiento), el lavado cuidadoso de manos y la cloración del agua.

Las vacunas autorizadas se pueden combinar con otras vacunas: VHA + VHB. La pauta de ad-

ministración es una dosis y un recuerdo al menos seis meses después, por vía intramuscular (im). En el caso de la vacuna combinada HA+HB, se administran tres dosis (0, 1 y 6 meses). La edad mínima autorizada para su administración es 12 meses, aunque se acepta su uso entre los seis y los 12 meses en exposiciones de riesgo elevado. Una dosis administrada por debajo de los 12 meses no debe ser contabilizada, por lo que se precisarán dos nuevas dosis a partir del año de vida. Las indicaciones de vacunación frente al VHA se muestran en la **Tabla 2**.

En España, la vacuna VHA está incluida en el calendario en algunas zonas: Cataluña, Ceuta y Melilla.

La profilaxis postexposición se debe realizar en los primeros 14 días, con la administración de dos dosis de vacuna (**Tabla 3**). En pacientes inmunodeprimidos o con hepatopatía crónica, debe administrarse conjuntamente con inmu-

Tabla 2. Indicaciones de vacunación de hepatitis A

Enfermedad hepática crónica o ALT o AST persistentemente mayores que el doble del límite superior de lo normal
Receptores o en espera de trasplante hepático
Personas con síndrome de Down y cuidadores
Infectados por el VIH
Contactos domiciliarios y cuidadores de infectados por VHA
Personas con riesgo ocupacional o con un estilo de vida con mayor riesgo de infección (HSH, ADVP)
Viajeros a áreas endémicas (al menos, dos semanas antes)
Niños inmigrantes que visitan sus países de origen donde hay una endemidad intermedia o alta y contactos estrechos de niños adoptados de estas áreas

ALT: alanina aminotransferasa; **AST:** aspartato aminotransferasa; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **VHA:** virus de la hepatitis A; **HSH:** hombres que tienen sexo con hombres; **ADVP:** adicción a drogas por vía parenteral.

noglobulina polivalente. Si no está indicada la vacuna (por ejemplo, en menores de 12 meses), se administrará solo inmunoglobulina.

No se recomienda la profilaxis postexposición en contactos escolares o laborales de un único caso. Solo está indicada si hay un brote en una clase o en la escuela⁵.

Los niños no deben regresar al colegio hasta una semana después del inicio de la enfermedad y tras haber completado la profilaxis de los contactos.

3. VIRUS HEPATITIS B

3.1. Epidemiología y transmisión

El VHB tiene al menos diez genotipos diferentes (A-J), con distinta distribución geográfica. En los países mediterráneos predominan el A y el D⁶.

El VHB presenta una envoltura lipoproteica externa que contiene el antígeno de superficie (HBsAg) y una interna que forma la nucleocápside o núcleo (*core*), donde se localiza el antígeno *core* (HBcAg).

El riesgo de transmisión vertical varía en función de la infectividad materna, que se refleja

Tabla 3. Profilaxis postexposición según número de casos con hepatitis A (HA) y su lugar de detección

	Casos confirmados HA	Indicación de vacunación
Guardería	≥ 1 caso HA en niños o personal Casos en ≥ 2 familias	Niños no vacunados Personal guardería
Guardería y centro preescolar	Casos en ≥ 3 familias	Contactos domiciliarios < 40 años

en la presencia de antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) y la carga viral. En ausencia de medidas profilácticas, hasta un 70-90% de los hijos de madres HBeAg positivo se infectará y un 10-40% de los hijos de madres HBeAg negativo serán HBsAg positivo⁷. También se puede producir la transmisión horizontal, a través de erosiones cutáneas, vía parenteral y sexual.

El VHB puede permanecer viable fuera del organismo hasta siete días⁸.

3.2. Clínica y complicaciones

3.2.1. Hepatitis aguda

La infección aguda por el VHB en niños tiene un curso variable que va desde una infección asintomática hasta el FHA (1% de las formas ictéricas)⁹.

Durante el periodo prodrómico puede desarrollarse un síndrome similar a la enfermedad del suero, caracterizado por artralgias y lesiones cutáneas como urticaria o erupción purpúrica, macular o maculopapular, seguido de síntomas constitucionales, anorexia, náuseas, vómitos, ictericia, coluria e hipocolia y molestias en hipocondrio derecho. Puede producirse acrodermatitis papular o síndrome de Gianotti-Crosti. En esta fase, los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) se elevan y se detectan HBsAg, IgM anti-HBc y ADN-VHB¹⁰.

3.2.2. Hepatitis crónica

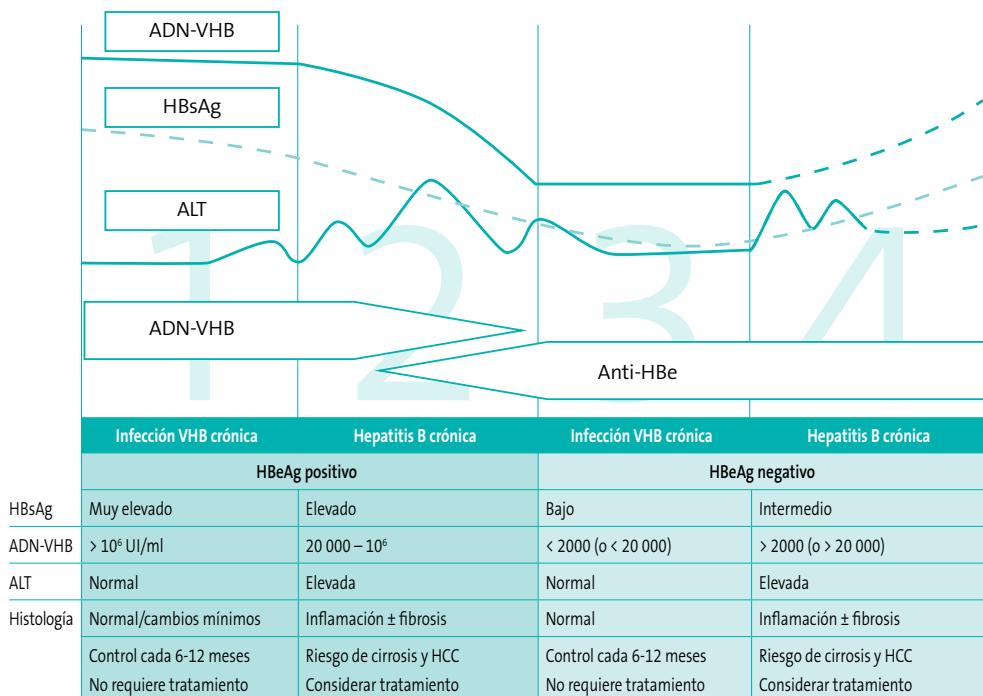
Se define por la persistencia del HBsAg durante más de seis meses. La edad de adquisición de la infección es un factor que predice la evolución a la cronicidad: el 90% en la infección perinatal, el 30% si se adquiere a edades de entre uno y

cinco años e inferior al 5% en adultos inmuno-competentes⁹.

Los pacientes suelen estar asintomáticos y ocasionalmente presentan fatiga y anorexia. Alrededor del 1-10% puede presentar manifestaciones extrahepáticas: poliarteritis nodosa y glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa¹⁰.

En la hepatitis B crónica se pueden diferenciar cuatro fases de infección activa, no necesariamente secuenciales, y una fase de curación funcional (**Figura 2**). En cursiva, aparece la nueva nomenclatura propuesta en las guías de la European Association for the Study of the Liver (EASL) de 2017, basada en la cifra de ALT (infección o hepatitis) y en el estado HBeAg (positivo o negativo)¹¹:

1. Fase de inmunotolerancia, fase de alta replicación (*infección crónica HBeAg positivo*): presencia de HBeAg, niveles muy elevados de ADN-VHB ($> 10^5$ copias/ml o $> 20\,000$ UI/ml), valores normales de ALT, actividad necroinflamatoria leve o hígado normal en la biopsia hepática y progresión lenta o nula de la fibrosis. Esta fase es típica y más prolongada en niños con infección.
2. Fase de inmunoeliminación o inmunoactividad (*hepatitis crónica B HBeAg positivo*): presencia de HBeAg, descenso de ADN-VHB respecto a la fase previa, valores de ALT elevados o fluctuantes y progresión de la fibrosis. Esta fase aparece más rápidamente en personas infectadas en la edad adulta y su duración varía de semanas a años. La mayoría de pacientes logra la seroconversión de HBeAg y negativización del ADN-HB y entra en la fase HBeAg negativo.

Figura 2. Evolución de la infección por virus hepatitis B

VHB: virus de la hepatitis B; **HBsAg:** antígeno de superficie hepatitis B; **HBeAG:** antígeno e de la hepatitis B; **ALT:** alanina aminotransferasa; **HCC:** hepatocarcinoma.

Fuente: <http://www.hepbhelp.org.au/index.asp?PageID=3>.

3. Fase de baja replicación o portador inactivo (*infección crónica por VHB HBeAg negativo*): HBeAg negativo con presencia de anti-HBe y carga viral baja o indetectable (< 2 000 UI/ml) de forma mantenida. Un 1-3% de casos por año puede negativizar el HBsAg, generalmente después de varios años con ADN-VHB persistentemente indetectable.
4. Reactivación (*hepatitis B crónica HBeAg negativo*): HBeAg negativo y anti-HBe positivo, con aumento de ALT y elevación del ADN-VHB.
5. Hepatitis B resuelta o hepatitis en remisión (*fase HBsAg-negativo*): se define por HBsAg

negativo con o sin anti-HBs, anti-HBc positivo, valores normales de ALT y niveles indetectables de ADN-VHB, aunque se puede detectar el ADNccc (ADN circular cerrado covalentemente) en los hepatocitos (infección oculta).

Los portadores crónicos tienen riesgo de desarrollar cirrosis hepática (1-5% de los niños HBeAg positivo) y hepatocarcinoma (HCC) (< 1%). Se consideran factores de riesgo para el desarrollo de cirrosis la seroconversión anti-HBe antes de los tres años de edad con importante actividad necroinflamatoria y una fase de inmunoeliminación prolongada⁷.

3.3. Diagnóstico

El primer marcador serológico que aparece es el HBsAg (a las 4-6 semanas de la infección) (**Tabla 4 y Figura 2**). Todas las personas con HBsAg positivo se consideran infecciosas. Los anti-HBs

se detectan en suero tardíamente, en general, tres meses después de la infección y tras la negativización del HBsAg, e indican curación de la infección. El periodo comprendido entre la desaparición del HBsAg y la presencia del anti-HBs se denomina periodo ventana.

Tabla 4. Interpretación de los marcadores séricos de la hepatitis B

Marcador	Resultado	Interpretación
HBsAg	Negativo	Susceptible
Anti-HBc	Negativo	
Anti-HBs	Negativo	
HBsAg	Negativo	Infección anterior (inactiva)
Anti-HBc	Positivo	
Anti-HBs	Positivo	
HBsAg	Negativo	Inmune debido a vacunación
Anti-HBc	Negativo	
Anti-HBs	Positivo	
HBsAg	Positivo	Infección actual
Anti-HBc	Positivo	
IgM anti-HBc	Positivo	
Anti-HBs	Negativo	
HBsAg	Positivo	Infección crónica
Anti-HBc	Positivo	
IgM anti-HBc	Negativo	
Anti-HBs	Negativo	
HBsAg	Negativo	Interpretaciones: <ol style="list-style-type: none">1. Recuperación de una infección VHB aguda2. Infección resuelta (lo más frecuente)3. Susceptible con falso positivo anti-HBc4. Infección oculta
Anti-HBc	Positivo	
Anti-HBs	Negativo	

HBsAg: antígeno de superficie hepatitis B; **anti-HBc:** anticuerpo *core* hepatitis B; **anti-HBs:** anticuerpo de superficie hepatitis B; **IgM:** inmunoglobulina M. Modificado de Broderick A¹⁰.

El HBcAg está fijado al hepatocito, por lo que no puede detectarse en suero. Los anti-HBc son los primeros anticuerpos que aparecen en respuesta a la infección. Se desarrollan en todos los casos y no son protectores. Inicialmente son de clase IgM y desaparecen pocas semanas después de la infección, por lo que resultan útiles para el diagnóstico de infección aguda reciente. Posteriormente aparecen las IgG, que permanecen detectables de forma indefinida.

El HBeAg indica replicación activa del VHB, mayor infectividad y niveles séricos más altos de ADN-HB, con alta probabilidad de evolución a la cronicidad. Los anti-HBe aparecen tarde, a los 5-6 meses de la infección aguda, persisten varios años después de resuelta la infección y se asocian con infectividad más baja y niveles más bajos de ADN del VHB¹².

La cuantificación del ADN-VHB resulta útil para determinar la infectividad, el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Se considera replicación muy elevada si es mayor de 10^5 copias/ml o 20 000 UI/ml².

3.4. Seguimiento

En pacientes HBeAg positivo y elevación de ALT se recomiendan revisiones cada tres meses durante al menos un año, para valorar evolutivamente la necesidad de tratamiento (**Tabla 5**). En pacientes HBeAg negativo, los niveles de ALT y ADN-VHB deben medirse cada cuatro meses

Tabla 5. Seguimiento de niños con infección por virus hepatitis B

	Inicialmente	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Anual
Exploración física, bioquímica hepática, hemograma, coagulación, serología y cuantificación de ADN-VHB	x	x ^a	x ^b	
Serología de VIH, VHC y VHD	x			
Alfa-fetoproteína			x ^c	
Ecografía	x			x ^c

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; **VHC:** virus de la hepatitis C; **VHD:** virus de la hepatitis D. ^aEn fase de alta replicación con disfunción hepática. ^bEn fase de infección crónica con bioquímica hepática normal. ^cEn fase de baja replicación y si los datos físicos o analíticos sugieren hepatopatía avanzada. Hierro L *et al.*¹³.

durante el primer año para descartar hepatitis crónica HBeAg negativo. Tras la confirmación de portador inactivo (ALT normal y carga viral < 2 000 UI/ml) se deben realizar controles cada seis meses^{13,14}.

Se aconseja realizar biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento para evaluar el grado de inflamación o fibrosis^{7,13}. Las pruebas no invasoras, como la elastografía, no están validadas en niños y adolescentes con hepatitis B crónica⁷.

3.5. Tratamiento

Con el tratamiento de la infección crónica se intenta reducir el riesgo de fibrosis, cirrosis y HCC. El objetivo es alcanzar la seroconversión anti-HBe mantenida, con supresión de la carga viral y disminución de la inflamación hepática¹⁴. En ocasiones se consigue seroconversión anti-HBs (< 1% en adultos y 1-6% en niños)⁷, pero no se llega a erradicar la infección al no poder eliminar el ADNccc del núcleo de los hepatocitos.

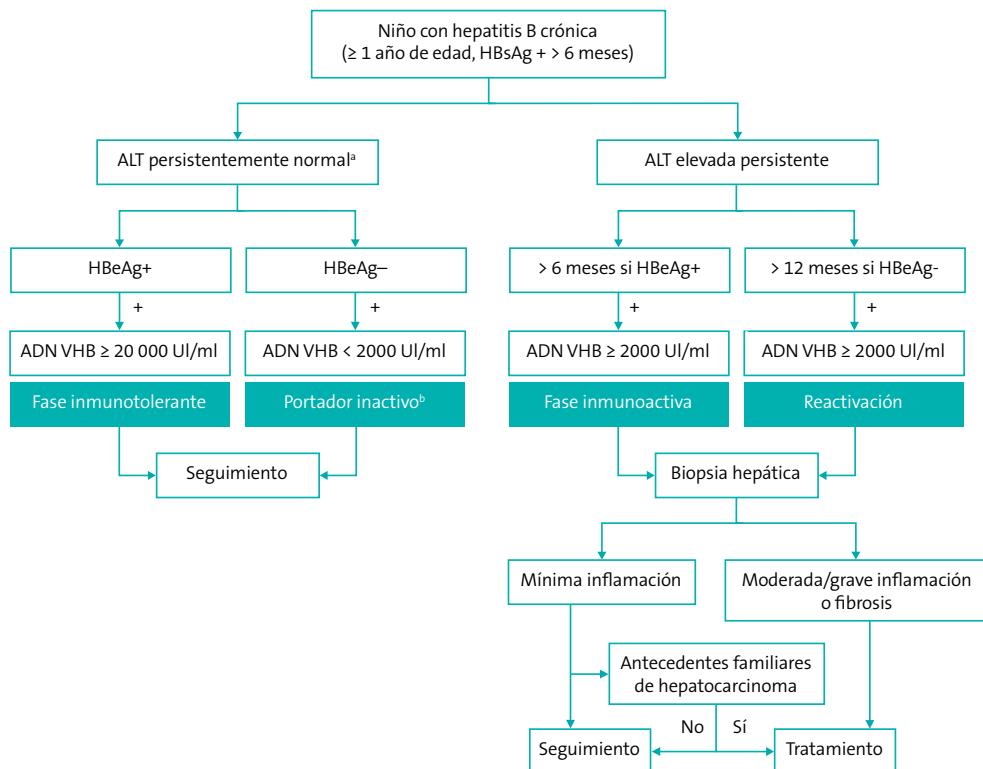
La decisión de iniciar tratamiento se basa en la histología hepática, el nivel de ADN-VHB, la cifra de ALT, HBeAg, la asociación a otras enfermedades y la historia familiar de HCC^{7,14} (**Tabla 6 y Figura 3**).

Los fármacos disponibles en la actualidad son el interferón-α (IFN-α) y los análogos de los nucleótidos (**Tabla 7**). La respuesta al tratamiento

Tabla 6. Indicaciones de tratamiento de hepatitis B

HBeAg+ con:
• ALT elevada ≥ 6 meses
• ADN-VHB > 2 000 IU/ml
• Moderada inflamación o fibrosis o leve con historia familiar de HCC
HBeAg- con:
• ALT elevada ≥ 12 meses
• ADN-VHB > 2 000 IU/ml
• Moderada inflamación o fibrosis leve con historia familiar de HCC
Hepatitis B aguda grave o fulminante
Reactivación grave (ALT > 10 veces la normalidad, con ADN detectable)
Receptores de trasplante hepático por HB y en receptores de injertos de donantes anti-HBc+
HBsAg+ que van a recibir tratamiento inmunosupresor o citotóxico
Cirrosis, glomerulonefritis asociada al VHB, coinfección con VHC, VHD o VIH (incluso sin elevación de ALT, ADN-VHB ni daño histológico)

ALT: alanina aminotransferasa; **HCC:** hepatocarcinoma; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **VHB:** virus de la hepatitis B; **VHC:** virus de la hepatitis C; **VHD:** virus de la hepatitis D. Modificado de Hierro L *et al.*¹³ y Sokal EM *et al.*¹⁴.

Figura 3. Algoritmo de actuación en el niño con hepatitis B crónica


HBsAg: antígeno de superficie hepatitis B; **HBeAG:** antígeno e de la hepatitis B; **ADN-VHB:** ADN virus hepatitis B. ^aPersistentemente: al menos durante cuatro meses. ^bSi ADN-VHB 2 000-20 000, se sugiere esperar unos meses.

Tabla 7. Tratamiento de la hepatitis crónica por virus hepatitis B

	Edad de indicación	Dosis	Duración del tratamiento
Interferón- α -2b	≥ 1 año	6 millones UI/m ² , sc, 3 veces por semana	6 meses
Peginterferon- α -2a	≥ 2 años	180 µg/1,73 m ² sc por semana	1 año
Entecavir	≥ 2 años	0,015mg/kg/día, oral Máx.: 0,5 mg/día	≥ 1 año
Tenofovir disoproxil fumarato	≥ 2 años	8 mg/kg/día, oral Máx. 300 mg/día	≥ 1 año
Tenofovir alafenamida	≥ 12 años	25 mg/día, oral	≥ 1 año

sc: subcutánea.

se define por niveles de ADN indetectables y pérdida del HBeAg o normalización de ALT o ambos. Factores asociados con la respuesta al

tratamiento son: actividad inflamatoria alta en la biopsia, elevación de ALT y niveles bajos de ADN-VHB.

El IFN- α y su fórmula pegilada (pegIFN) están contraindicados en niños con cirrosis descompensada, citopenia, trastornos autoinmunitarios, insuficiencia cardiaca o renal o enfermedad psiquiátrica y en pacientes trasplantados. En caso de no respuesta, deben transcurrir al menos 6-12 meses antes de considerar otras terapias, ya que la respuesta puede lograrse en los seis meses posteriores al final del tratamiento.

El tenofovir y entecavir constituyen la mejor opción, ya que la tasa de respuesta es alta y la resistencia es menos probable⁷.

3.6. Prevención

La prevención de la enfermedad se basa fundamentalmente en la inmunización, tanto activa, a través de la vacuna, como pasiva con inmunoglobulina específica frente a la hepatitis B (IGHB), así como otras medidas, entre las que se incluyen la práctica de sexo seguro, no compartir jeringas, el control en el manejo de la sangre y otros hemoderivados y el cribado serológico de las gestantes. Los portadores del VHB deben recibir la vacuna de hepatitis A.

La vacuna frente al VHB está comercializada en forma monovalente y también combinada: preparados hexavalentes (DTPa + Hib + VPI + HB) o unida a la hepatitis A (HA+HB).

Los anticuerpos se pierden en un periodo de cinco a 15 años tras la vacunación en la mitad de los casos⁸. A pesar de la ausencia de anti-HBs detectables, debido a la memoria inmunológica, la vacuna confiere protección a largo plazo, por lo que no es necesario administrar dosis de refuerzo en niños y adultos immunocompeten-

tes. Las indicaciones de control posvacunal se muestran en la **Figura 4**.

La vacunación de los lactantes requiere al menos tres dosis. Existen dos esquemas de vacunación en España (**Tabla 8**):

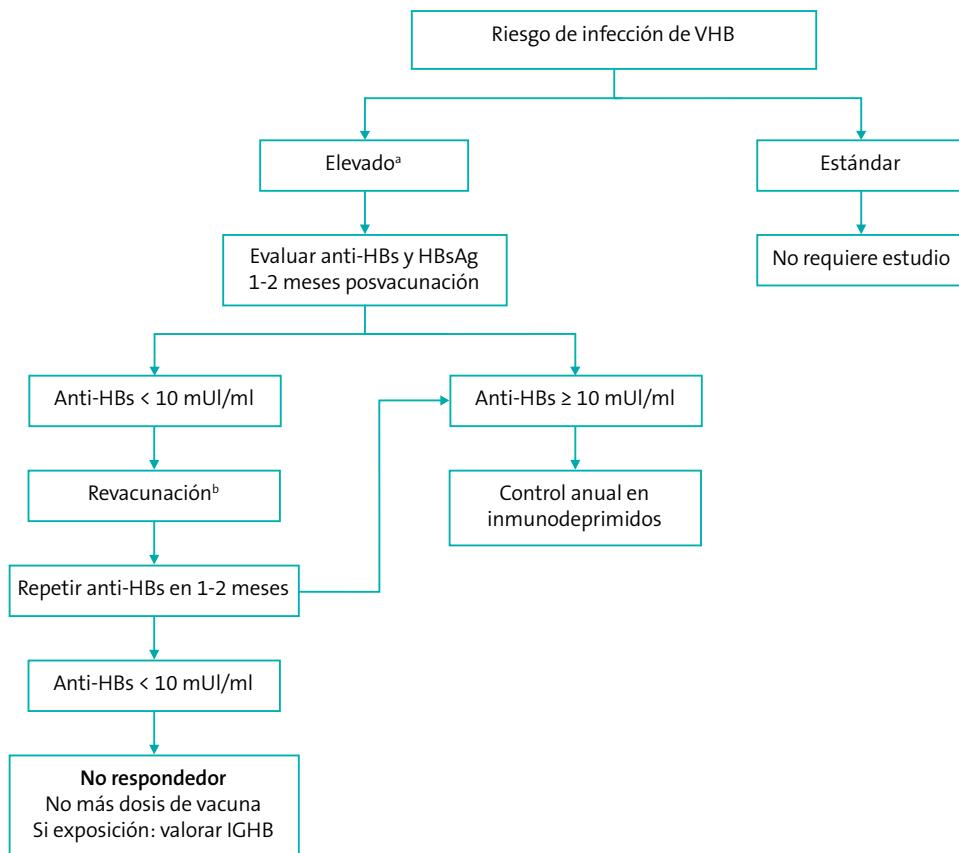
- En niños mayores y adolescentes no vacunados, la vacunación de rescate frente a la hepatitis B incluye también tres dosis siguiendo la pauta 0, 1 y 6 meses.
- Las vacunas hexavalentes están autorizadas en menores de siete años de edad.
- Cuando se emplee la vacuna combinada de hepatitis A + B se seguirá el mismo esquema de vacunación: 0, 1 y 6 meses. A partir de un año de edad, hasta los 15 inclusive, se utilizará la presentación pediátrica. Posteriormente, se debe emplear la presentación de adultos, para la que, además, está aprobada una pauta acelerada de cuatro dosis, a los 0, 7, 21-30 días y 12 meses.

3.7. Riesgo de transmisión vertical del VHB

A. Hijo de madre portadora del VHB (HBsAg positivo):

- Administrar 1.^a dosis de vacuna HB + IGHB im (0,5 ml) en diferente lugar anatómico (vasto externo contralateral) en las primeras 12 horas de vida.
- Completar pauta vacunal (cuatro dosis: 0, 2, 4 y 11 meses).
- Determinar HBsAg y anti-HBs a los 1-2 meses de la 4.^a dosis (12-13 meses de vida):

Figura 4. Algoritmo de actuación posvacunación según el riesgo de infección por virus hepatitis B



HBsAg: antígeno de superficie hepatitis B; **VHB:** virus de la hepatitis B; **IGHB:** inmunoglobulina específica frente a la hepatitis B. ^aRiesgo elevado de infección VHB: hemodiálisis, inmunodeprimidos, exposición accidental, contacto sexual, recién nacido cuya madre es HBsAg+. ^bDos opciones: a) dosis única de vacuna y repetir anti-HBs en 1-2 meses; si < 10 mUI/ml, completar pauta (0 y 5 meses); y b) tres dosis de vacuna HB (0, 1 y 6 meses).

Tabla 8. Pautas vacunación frente a virus de hepatitis B

Edad	Hijos de madres HBsAg+ ^a	Lactante sano	Intervalo mínimo
Nacimiento	x ^a	-	
2 meses	x	x	4 semanas
4 meses	x	x	8 semanas
11 meses	x	x	8 semanas

^aVacuna monovalente.

— Si HBsAg negativo y anti-HBs ≥ 10 UI/l: protección. No requiere seguimiento.

— Si HBsAg negativo y anti-HBs < 10 UI/l: susceptible. Revacunar (tres dosis: 0, 1 y 6 meses) y control serológico 1-2 meses, o bien una sola dosis y serología 1-2 meses después.

— Si HBsAg positivo: infección.

B. Hijo de madre con serología VHB desconocida:

- Administrar 1.^a dosis de vacuna HB en las primeras 12 horas de vida y determinación urgente de serología materna (HBsAg).
- Si serología materna positiva (HBsAg positivo) o desconocida:
 - RN < 2 000 g: administrar IGHB im (0,5 ml) en las primeras 12 horas de vida y completar vacunación (cuatro dosis: 0, 2, 4 y 11 meses).
 - RN ≥ 2 000 g: administrar IGHB (0,5 ml) dentro de la 1.^a semana, preferentemente en los primeros tres días, y completar vacunación (cuatro dosis: 0, 2, 4 y 11 meses).

Control serológico posvacunal y seguimiento igual que en hijos de madre HBsAg positivo.

- Si serología materna negativa (HBsAg negativo): completar vacunación (cuatro dosis: 0, 2, 4 y 11 meses).

No se requiere control serológico posvacunal ni seguimiento^{8,15}.

C. Madre anti-HBc positivo, anti-HBs negativo, HBsAg negativo:

Se actuará de la misma manera que en el caso A.

En niños con riesgo de transmisión vertical del VHB se deben realizar controles a los seis meses y/o a los 12 meses, con determinación de HBsAg y anti-HBs. Si el niño es HBsAg negativo y anti-HBs positivo, no requiere más controles¹³.

3.7.1. Control de la posible toxicidad en recién nacido hijo de madre tratada durante el 3.^{er} trimestre

Las gestantes con ADN-VHB > 200 000 UI/ml en el tercer trimestre del embarazo son candidatas a tratamiento antiviral con tenofovir para prevenir la infección del recién nacido.

A los 15 días de vida se recomienda realizar un control clínico y analítico (hemograma, función renal, hepática, amilasa, lipasa, creatina-fosfoquinasa [CPK])¹⁵.

3.7.2. Indicaciones respecto a la lactancia

La lactancia materna **no** está contraindicada en hijos de madre con HBsAg positivo^{8,15}.

3.8. Profilaxis postexposición al VHB

En la **Tabla 9** se muestran las indicaciones de profilaxis postexposición, en función del estado vacunal y HBsAg de la fuente de contacto.

4. HEPATITIS D

4.1. Epidemiología y transmisión

El VHD es un virus defectivo que solo puede replicarse en presencia del VHB (**Tabla 1**).

El VHD puede transmitirse vía perinatal (raro), sexual y parenteral. La infección puede ocurrir simultáneamente con una infección por VHB (coinfección) o como sobreinfección en pacientes con hepatitis B crónica. La infectividad máxima ocurre antes del inicio de los síntomas. Posteriormente, la viremia cae rápidamente a niveles bajos o indetectables, pero la infectividad puede persistir incluso si el antígeno es indetectable.

Tabla 9. Profilaxis post-exposición frente a hepatitis B

Estado vacunal/respuesta a la vacuna (anti-HBs) del niño expuesto	HBsAg de la fuente de contacto	
	HBsAg+/desconocido	HBsAg-
No vacunado/no inmune	IGHB (1 dosis) + vacuna HB (3 dosis)	Vacuna HB (3 dosis)
Vacunado/protégido (anti-HBs ≥ 10 mUI/ml)	No tratamiento	No tratamiento
Vacunado/no protegido (anti-HBs < 10 mUI/ml) tras pauta completa (3 dosis)	IGHB (1 dosis) + vacuna HB (3 dosis)	1 dosis de vacuna ^a
Vacunado no protegido (anti-HBs < 10 mUI/ml) tras 2 pautas completas (6 dosis)	IGHB (2 dosis)	No tratar
Vacunado con respuesta desconocida	1 dosis vacuna y cuantificar anti-HBs	No tratar

anti-HBs: antígeno de superficie frente a virus de hepatitis B; **IGHB:** inmunoglobulina específica frente a virus hepatitis B; **HB:** hepatitis B. ^aDeterminar anti-HBs en 1-2 meses; si < 10 mUI/ml, continuar vacunación (2 dosis restantes).

4.2. Clínica

En pacientes con coinfección VHB/VHD, la enfermedad suele ser aguda y autolimitada, con progresión a cirrosis en el 20% de los casos. La sobreinfección por VHD ocasiona una enfermedad aguda grave, con progresión a hepatitis crónica por VHD en el 90% de los casos, y el 70% desarrolla cirrosis, con mayor riesgo de HCC¹⁶. Aunque el VHD suprime la replicación del VHB, la progresión a la cirrosis es más rápida y su incidencia es tres veces mayor que en la infección por VHB aislado¹⁷. El FHA ocurre en el 1% de los pacientes con coinfección y en el 5% de los sobreinfectados¹⁸.

4.3. Diagnóstico

La infección se confirma por la presencia de ARN-VHD y anti-HD (**Figura 5**), junto con la serología del VHB. El ARN-VHD indica infección activa, aunque puede resultar falsamente negativo si se utilizan cebadores inadecuados debido a la variabilidad en la secuencia del genoma del VHD¹⁸. Así, en pacientes con ARN-VHD negativo y sospecha clínica de infección por VHD se debe solicitar IgM anti-HD (replicación activa). La presencia de IgM anti-HD con

HBsAg positivo indica coinfección o sobreinfección pasada o presente por VHB/VHD. La sobreinfección generalmente se confirma con anti-HD positivo e IgM anti-HBc negativo¹⁹.

4.4. Tratamiento y prevención

El tratamiento de la hepatitis B lleva a la resolución de la hepatitis D asociada. En la hepatitis D crónica, el único tratamiento aprobado es el pegIFN-α (180 mg/1,73 m² por semana durante ≥ 48 semanas), pero la tasa de respuesta virológica sostenida (ARN-VHD negativo después de seis meses de suspender el tratamiento) es baja (25%)¹⁸.

La prevención consiste en la vacunación frente a la hepatitis B.

5. HEPATITIS C

5.1. Epidemiología y transmisión

Se pueden encontrar siete genotipos diferentes (1 al 7), siendo el genotipo 1 el más frecuente a nivel mundial y el 1b el más frecuente en Europa^{20,21}. El VHC presenta una alta variabilidad

genética (y antigénica), lo que dificulta el desarrollo de una vacuna^{21,22}.

En niños, la principal vía de transmisión es la vertical. El riesgo de transmisión al hijo es del 5,8% en madres ARN-VHC positivo y aumenta a 10,8% en coinfectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)²⁰. Factores que aumentan la probabilidad de transmisión son: carga viral materna elevada ($> 10^6$ copias/ml), parto $>$ 4 horas, rotura de membranas $>$ 6 horas, distocia, microtoma fetal, coinfección VIH, consumo de drogas y genotipo IL28B^{20,23}. El tipo de parto (vaginal o cesárea) no modifica el riesgo y la lactancia materna no está contraindicada.

En adolescentes, existe riesgo de transmisión por consumo de drogas por vía parenteral, tatuajes o vía sexual (sobre todo hombres con hombres).

5.2. Clínica

En niños, la hepatitis C aguda es generalmente asintomática, aunque pueden presentar letargia, fiebre, mialgia, elevación de transaminasas y leve hepatomegalia.

El 25-40% de los niños infectados por vía vertical son capaces de eliminar el virus en los cuatro primeros años de vida, un 6-12% durante la infancia y el resto desarrollará enfermedad crónica. La hepatitis C progresiona más lentamente en niños que en adultos, por lo que es raro el desarrollo de cirrosis o HCC. Sin embargo, comorbilidades como neoplasias malignas, enfermedades hematológicas con sobrecarga de hierro, coinfecciones víricas (VIH y VHB), consumo de alcohol y obesidad aceleran el desarrollo de fibrosis²³.

Durante la fase crónica, también asintomática, puede haber hepatomegalia y elevación intermitente de transaminasas; son infrecuentes las manifestaciones extrahepáticas^{23,24}.

La hepatitis C puede asociarse a fenómenos autoinmunes. El rasgo más peculiar es la presencia de anti-LKM1 y su detección se asocia con mayor gravedad histológica²⁰.

5.3. Diagnóstico

El diagnóstico de infección por VHC se realiza mediante anti-HC y se confirma posteriormente con ARN-VHC (**Figura 5**). Las indicaciones de estudio de infección por VHC se resumen en la **Tabla 10**²⁴.

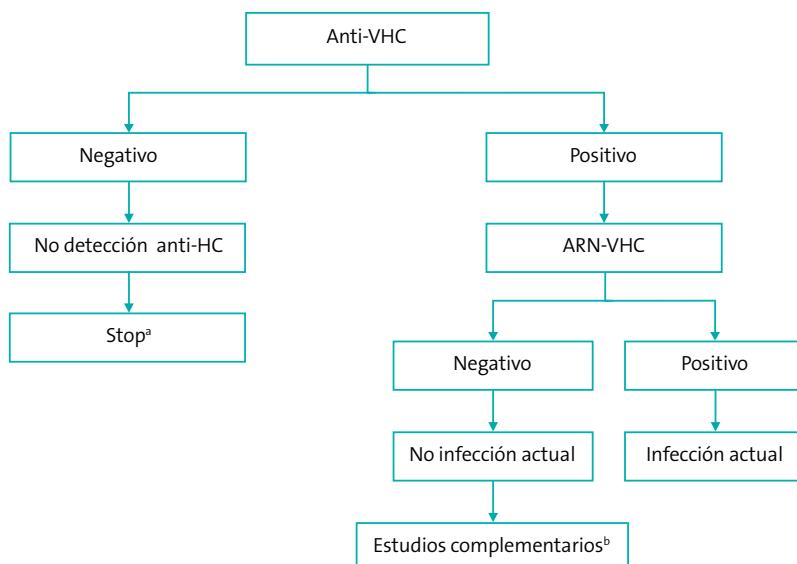
Los anti-HC indican infección, pero no aclaran si es aguda o crónica o si se ha resuelto. Aparecen alrededor de la tercera semana tras el contagio y pueden no detectarse durante este periodo ventana, o si el paciente está inmunodeprimido^{20,25}. El ARN-VHC se detecta en suero pocos días después del contagio, indica infección activa y su negativización representa la curación. Se considera infección crónica la positividad de ARN-VHC ≥ 3 años.

Los anticuerpos maternos transplacentarios pueden persistir en el lactante hasta los 18 meses, por lo que hasta entonces la infección solo puede confirmarse mediante ARN-VHC^{23,26} (**Figura 6**).

El estudio de la infección se debe completar con lo siguiente (**Tabla 11**)^{20,26}:

- Genotipo: útil para el diseño del tratamiento.
- Cuantificación de carga viral: no está relacionada con la gravedad o progresión de la

Figura 5. Algoritmo diagnóstico de la infección por virus hepatitis C



VHC: virus de la hepatitis C. ^aEn personas que podrían haber estado expuestas al VHC en los últimos seis meses, determinar ARN-VHC o realizar seguimiento de anti-VHC. En inmunocomprometidos, considerar determinar ARN-VHC. ^bPara diferenciar una infección pasada por VHC de un falso positivo anti-VHC, solicitar nuevamente anti-VHC. Repetir ARN-VHC si sospecha de exposición al VHC en los últimos seis meses o evidencia clínica de enfermedad por VHC. Fuente: *CDC. Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. MMWR 2013;62(18)*.

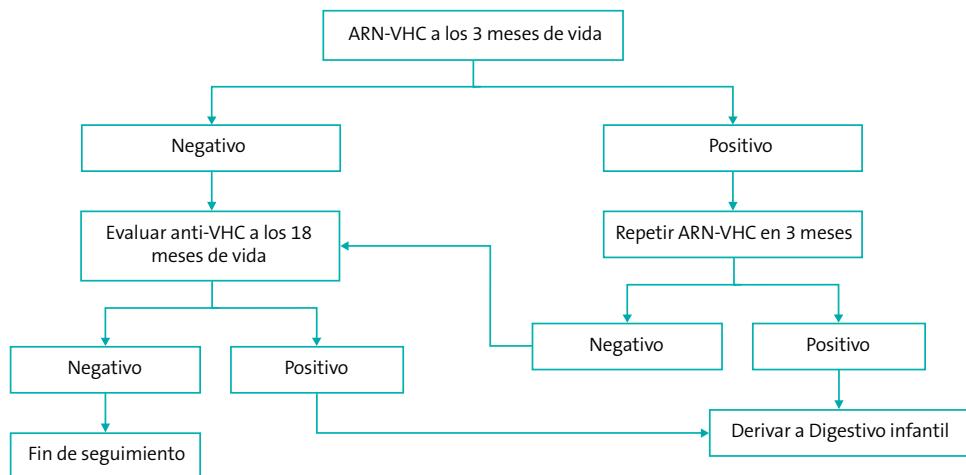
Tabla 10. Indicaciones de realizar estudio de VHC con anti-VHC

Hijos de madre con infección por VHC (tras los 18 meses de vida)
Exposición intrafamiliar
Procedencia de zonas con alta prevalencia de infección por VHC
Signos y/o síntomas de hepatitis
Adolescentes encarcelados
Realización de tatuajes o <i>piercings</i> en malas condiciones sanitarias
Consumo de drogas por vía parenteral
Infección por VIH, transaminasas elevadas sin explicación
Punción accidental o exposición de mucosas a sangre positiva para VHC
Abuso sexual

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; **VHC:** virus de la hepatitis C.

enfermedad. Útil para la evaluación antes y durante el tratamiento.

- Comorbilidades (manifestaciones extrahepáticas y trastornos autoinmunes) y coinfecciones (VIH o VHB). Es posible una reactivación del VHB con el tratamiento antiviral de acción directa (AAD).
- Si presenta manifestaciones infrecuentes (elevación de GGT o de AST/ALT > 100-150 U/l, trombopenia, hepatomegalia o esplenomegalia) se deben realizar ecografía, elastografía y biopsia hepática. La elastografía (FibroScan®) es una técnica no invasora para determinar el grado de fibrosis. La biopsia hepática se limita a pacientes con signos de

Figura 6. Algoritmo de actuación en hijo de madre ARN-VHC positivo

VHC: virus de la hepatitis C.

Tabla 11. Seguimiento de niños con infección por virus hepatitis C

	Inicialmente	Cada 6 meses	Anual
Exploración física, bioquímica hepática, hemograma, coagulación	x	x	
Genotipo	x		
ARN-VHC	x		x ^a
Serología de VIH, VHB	x		
Anti-LKM y gammaglobulinas	x		
Ecografía ^b y alfa-fetoproteína	x	x ^c	x

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; **VHC:** virus de la hepatitis C; **VHB:** virus de la hepatitis B. ^aEn los primeros cuatro años de vida, para vigilar si curación espontánea o cronicidad. Previo tratamiento y para monitorizarlo. ^bSi manifestaciones infrecuentes. ^cSi cirrosis.

alarma (alteración ecográfica, trombopenia o elevación de GGT) y elastografía sugerente de fibrosis F2 o más²⁰.

5.4. Tratamiento

El objetivo del tratamiento es la curación definitiva de la infección para evitar la progresión de la enfermedad hepática y sus complicaciones. La definición de respuesta (cu-

ración) es la obtención de viremia negativa a las 12 semanas de finalizar el tratamiento con AAD.

Se recomienda iniciar tratamiento en todos los niños con infección crónica por VHC, evitando su demora en niños con fibrosis y cirrosis significativas, manifestaciones extrahepáticas y comorbilidades que aceleren la enfermedad hepática²⁷.

En las **Tablas 12** y **13** se resumen las combinaciones de AAD disponibles para niños y su indicación y duración en niños *naïve* y en niños con antecedente de tratamiento con pegIFN-ribavirina sin respuesta²⁰. La respuesta al tratamiento es del 98-100%. La curación de la infección no proporciona inmunidad a reinfecciones por VHC²⁷.

Tabla 12. Elección del tratamiento de la hepatitis C y duración

Genotipo	Combinación antiviral	Duración	
		Sin cirrosis	Con cirrosis
Naïve			
1a/b, 4, 5 y 6	SOF/LED GLE/PIB	12 semanas 8 semanas	12 semanas 12 semanas
2 y 3	GLE/PIB	8 semanas	12 semanas
Pangenómico	SOF/VEL	12 semanas	12 semanas ^a
No respondedores a pegIFN-ribavirina, igual a naïve excepto:			
3	GLE/PIB	16 semanas	16 semanas
5 y 6	GLE/PIB	12 semanas	12 semanas

SOF: sofosbuvir; **LED:** ledipasvir; **GLE:** glecaprevir; **PIB:** pibrentasvir; **VEL:** velpatasvir. ^aDoce semanas en combinación con ribavirina. Jara P *et al.*²⁰, Jhaveri R²⁶.

Tabla 13. Productos y dosis diaria de combinaciones antivirales en niños

Presentación comercial	Dosis > 12 años	Dosis 6-11 años	Dosis 3-6 años
Harvoni® comp. recubiertos (SOF 400 mg/LED 90 mg)	SOF 400 mg/LED 90 mg	SOF 200 mg/LED 45 mg	< 17 kg: SOF 150 mg/LED 33,7 mg
Maviret® comp. (GLE 100 mg/PIB 40 mg)	3 comp. GLE 300/PIB 120	20-30 kg: GLE 140/PIB 56 30-45 kg: GLE 175/PIB 70	12-20 kg: GLE 100/PIB 40 diario
Epclusa® comp. recubiertos SOF 400 mg/VEL 100 mg SOF 200 mg/VEL 50 mg	1 comp. SOF 400/VEL 100	17-30 kg: SOF 200/VEL 50	

SOF: sofosbuvir; **LED:** ledipasvir; **GLE:** glecaprevir; **PIB:** pibrentasvir; **VEL:** velpatasvir. Jara P *et al.*²⁰, Jhaveri R²⁶.

5.5. Prevención

No existe una vacuna eficaz para prevenir la infección; por tanto, las principales estrategias son la educación y el asesoramiento.

Los pacientes con infección por el VHC deben recibir las vacunas frente al VHA y VHB. Además, no deben compartir útiles de afeitado, cepillo dental, cortauñas y otros objetos potencialmente contaminados con sangre. Deben evitar el consumo de alcohol, cannabis y fármacos hepatotóxicos y la obesidad para minimizar la progresión de enfermedad hepática, así como comportamientos de alto riesgo, como compartir agujas y la actividad sexual con múltiples parejas²⁰.

6. HEPATITIS E

6.1. Epidemiología y transmisión

Se han aislado cuatro genotipos del VHE que infectan al hombre (**Tabla 14**). Los genotipos 1 y 2 son responsables de casos endémicos y

Tabla 14. Características epidemiológicas de los diferentes genotipos del virus hepatitis E

	Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 3	Genotipo 4
Localización	África y Asia	México, Oeste África	Estados Unidos, Europa, Nueva Zelanda, Argentina	China, Taiwán, Japón
Transmisión	Agua contaminada Fecal-oral Persona-persona	Agua contaminada Fecal-oral	Comida contaminada	Comida contaminada
Grupos de riesgo	Adultos jóvenes	Adultos jóvenes	> 40 años Inmunodeprimidos	Adultos jóvenes
Huésped	Hombre, cerdo	Hombre	Hombre, otros mamíferos ^a , marisco	Hombre, cerdo, otros mamíferos ^a
Infección crónica	No	No	Sí ^b	No
Presentación en brotes	Frecuente	Menos frecuente	Infrecuente	Infrecuente

^aJabalí, ciervo y, sobre todo, por ingesta de cerdo contaminado. ^bEn inmunodeprimidos.

brotes epidémicos en zonas en desarrollo y en viajeros tras volver de zonas endémicas, por el consumo de agua contaminada^{28,29}. Los genotipos 3 y 4 infectan a animales (cerdo, jabalí, ciervo) y los casos se relacionan con consumo de carne poco cocinada (zoonosis). Para evitarlo, se debe cocinar a una temperatura superior a 70 °C mantenida durante más de 20 minutos. Otros modos de transmisión menos frecuentes son la transfusión de hemoderivados, la transmisión vertical (en zonas endémicas) y la transmisión persona-persona³⁰.

La seroprevalencia se incrementa con la edad. Es inferior al 10% en niños menores de diez años y mayor en zonas en desarrollo (10-70%) con respecto a los países desarrollados (1-20%)³¹.

6.2. Clínica

En niños, la mayoría de infecciones son asintomáticas. En la hepatitis aguda sintomática (causada mayoritariamente por los genotipos 1 y 2) se definen dos fases³¹: a) prodrómica, preictérica (2-3 días), con fiebre, anorexia, vómitos,

dolor abdominal, diarrea o estreñimiento; y b) ictérica (10-14 días), con ictericia y, en ocasiones, hepatomegalia moderada. El 20% de los casos asocia colestasis³⁰. En ambas fases se detecta elevación de transaminasas, que se normalizan junto con la resolución de la sintomatología en 4-6 semanas²⁹.

La hepatitis E puede evolucionar a FHA (0,5-4%), especialmente en pacientes con enfermedad hepática crónica preexistente y en embarazadas, sobre todo en el tercer trimestre, con una morbilidad y mortalidad de hasta el 25%³¹.

Los genotipos 3 y 4 pueden producir hepatitis crónica (ARN-VHE positivo > 3 meses) sobre todo en trasplantados de órgano sólido o hematopoyético, niños con tratamiento inmunosupresor o infectados por VIH. Estos pacientes presentan también elevación de transaminasas durante más de seis meses³¹.

Los pacientes infectados por el genotipo 3 pueden desarrollar manifestaciones extrahepáticas, principalmente neurológicas (Guillain-Barré y

neuritis braquial). Con menos frecuencia se han descrito manifestaciones renales (glomerulonefritis membranoproliferativa o membranosa o síndrome nefrótico), hematológicas (trombocitopenia, anemia hemolítica) y pancreatitis^{28,30}.

6.3. Diagnóstico

El diagnóstico de hepatitis E es complicado ya que la mayoría de las veces la infección es asintomática y la sintomatología producida es inespecífica. Ante un paciente inmunodeprimido con elevación de transaminasas de causa desconocida, se debe pensar en VHE²⁸. En la **Tabla 15** se muestran las indicaciones para realizar estudio de hepatitis E¹¹.

En la forma aguda de la enfermedad se puede detectar ARN en heces desde una semana antes hasta 52 días después del inicio de la clínica (en pacientes inmunodeprimidos, hasta dos años después) (**Figura 7**). Las IgM e IgG anti-HE se detectan de tres días a siete días después del

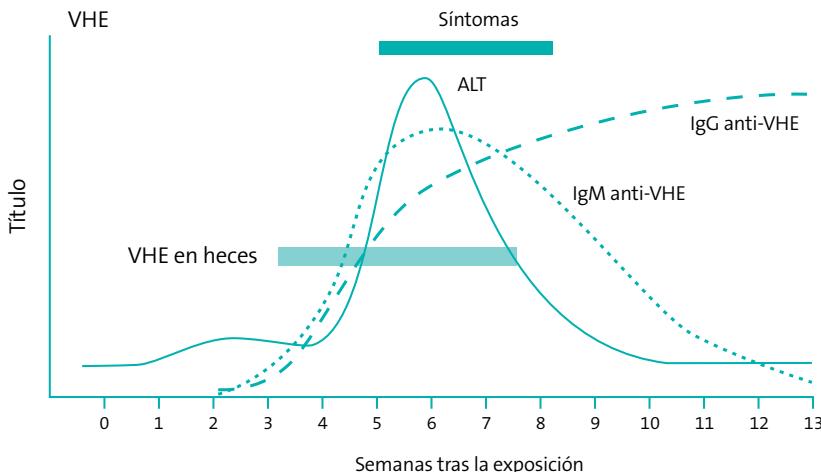
Tabla 15. Indicaciones de estudio de hepatitis E

Inmunocompetentes	Todos los casos de niños con hepatitis
	Sospecha de daño hepático inducido por fármacos
	Enfermedad crónica hepática descompensada ^a
	Síndrome de Guillain-Barré ^a
	Neuralgia amiotrófica
	Encefalitis ^a
	Pacientes con alteración neurológica y elevación de ALT ^b
Inmunodeprimidos	Todo lo anterior
	Elevación de ALT persistente ^c

ALT: alanina aminotransferasa. ^aAl inicio de la enfermedad, independientemente de la cifra de ALT. ^bAl inicio de la enfermedad, si ALT elevada. ^cSi ALT elevada en más de una ocasión.

inicio de la clínica. El ARN dejará de detectarse a las seis semanas, pero las IgM anti-HE persistirán en un tercio de los pacientes y la IgG anti-HE, en todos los pacientes²⁸.

Figura 7. Evolución de la infección por virus de la hepatitis E



VHE: virus de la hepatitis E; **ALT:** alanina aminotransferasa; **IgG:** inmunoglobulina G; **IgM:** inmunoglobulina M. Fuente: Centers for Disease Control and Prevention, www.cdc.gov/hepatitis/index.htm. Graphic 81261 version 2.0.

El estudio diagnóstico es diferente si el paciente es inmunocompetente o inmunodeprimido²⁸ (**Figura 8**).

6.4. Tratamiento

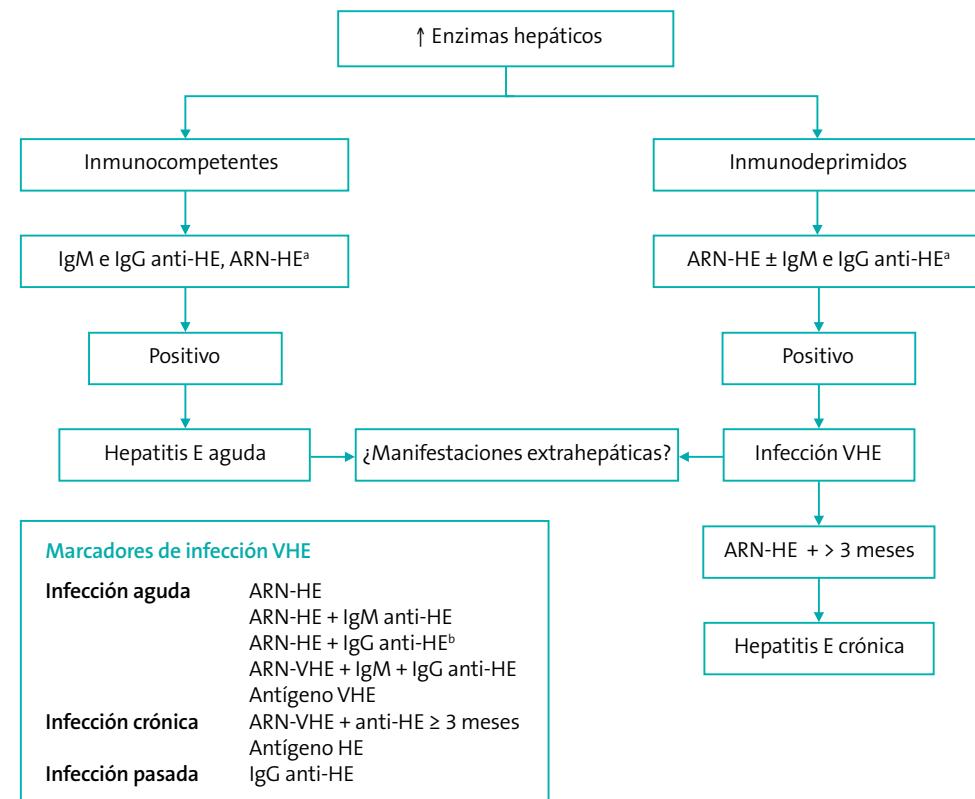
La mayoría de las infecciones por VHE son autolimitadas y los niños sanos no precisan tratamiento específico, aparte de las medidas de soporte.

La rivabirina es el tratamiento de elección en pacientes con riesgo de desarrollar FHA (como

los niños con hepatopatía crónica) o que lo desarrollen, ya que se ha visto que puede evitar la necesidad de trasplante al permitir una recuperación completa²⁸. Se deben vigilar los efectos secundarios como la anemia y la alteración de la función renal.

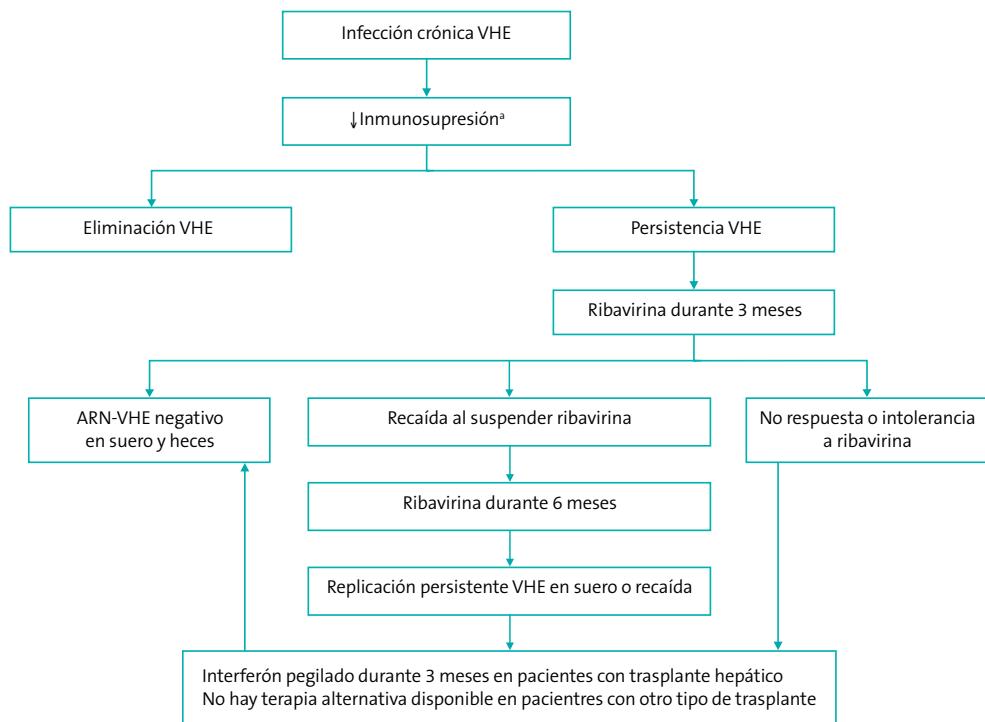
En pacientes inmunodeprimidos se recomienda disminuir la inmunosupresión en lo posible (**Figura 9**). Si a pesar de ello pasan tres meses y persiste la viremia o no es posible disminuir la inmunosupresión, se recomienda iniciar rivabi-

Figura 8. Algoritmo de estudio de la hepatitis E



VHE: virus de la hepatitis E; **ALT:** alanina aminotransferasa; **IgM:** inmunoglobulina M; **IgG:** inmunoglobulina G. ^aSe solicita a la vez PCR y serología, ya que una PCR negativa no excluye infección aguda; la serología a veces es negativa en pacientes inmunodeprimidos con infección crónica. ^bReinfección: IgM anti-VHE, IgG y ARN positivo.

Figura 9. Algoritmo de tratamiento de la hepatitis E crónica



VHE: virus de la hepatitis E. ^aConsigue la eliminación del virus de la hepatitis E en aproximadamente el 30% de los pacientes.

rina (15 mg/kg/día) durante tres meses. Se debe determinar ARN-VHE en suero y heces de forma mensual hasta tres meses después de finalizar el tratamiento. Si no se consigue eliminar el virus en suero o heces, puede ser necesario prolongar el tratamiento²⁸. La persistencia del ARN-VHE en heces tras finalizar el tratamiento se asocia con recaída, incluso sin detectarse en suero¹.

6.5. Prevención

Se basa en medidas higiénicas-sanitarias. Los viajeros a zonas endémicas deben evitar beber agua no embotellada, consumir ali-

mentos de vendedores ambulantes, mariscos crudos o poco cocidos y productos cárnicos o de cerdo.

En China está comercializada una vacuna frente a la hepatitis E, pero no se ha autorizado en otros países.

AGRADECIMIENTOS

Las autoras agradecen a la Dra. Begoña Polo Miquel, de la Unidad de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica del Hospital La Fe, por su revisión crítica de este protocolo.

BIBLIOGRAFÍA

1. De la Vega Bueno A, Lledín Barbancho MD. Hepatitis víricas. Pediatr Integral. 2020;XXIV:15-27.
2. Hepatitis A. En: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP) [en línea] [consultado el 30 de enero de 2022]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/print/profesionales/enfermedades/hepatitis-a>.
3. Quirós-Tejera RE. Overview of hepatitis A virus infection in children. En: UpToDate [en línea] [consultado el 23 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>.
4. American Medical Association, American Nurses Association-American Nurses Foundation, Centers for Disease Control and Prevention, Center for Food Safety and Applied Nutrition. Diagnosis and management of foodborne illnesses: a primer for physicians and other health care professionals. MMWR Recomm Rep. 2004 Apr 16;53(RR-4):1-33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15123984/>
5. Hepatitis A. En: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP) [en línea] [consultado el 31 de enero de 2022]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-28>.
6. Feld J, Janssen HLA. Hepatitis B. En: Guía Mundial de la Organización Mundial de Gastroenterología; 2015 [en línea] [consultado el 20 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.world-gastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/hepatitis-b-spanish-2015.pdf>.
7. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, Chang MH, Thorne C, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4:466-76.
8. Hepatitis B. En: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP) [en línea] [consultado el 14 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-29>.
9. Rodríguez M, Buti M, Esteban R, Lens S, Prieto M, Suárez E, et al. Consensus document of the Spanish Association for Study of the Liver on the treatment of hepatitis B virus infection (2020). Gastroenterol Hepatol. 2020;43:559-87.
10. Broderick A. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis B virus infection in children and adolescents. En: UpToDate [en línea] [consultado el 7 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hepatitis-b-virus-infection-in-children-and-adolescents>.
11. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67:370-98.
12. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 2018;67:1-31.
13. Hierro L. Hepatitis crónica por virus de hepatitis B. En: Sociedad Española de Gastroenterología (ed.). Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 5.ª ed. Madrid: Ergon; 2021. pp. 424-32.
14. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood - ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Hepatol. 2013;59:814-29.
15. Campins M, Frick MA, Soler P, Castillo F, Suy A, Buti M. Protocolo de prevención de la transmisión perinatal del virus de la hepatitis B. En: Protocolos de infecciones de transmisión vertical y neonata-

- les; 2017 [en línea] [consultado el 14 de febrero de 2022]. Disponible en: https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Protocolo%20VHB_0.pdf.
16. Chugh A, Maximos M, Perlman M, González-Peralta RP. Viral hepatitis in children: A through E. *Pediatr Ann.* 2016;45:e420-e6.
17. Rizzetto M, Hamid S, Negro F. The changing context of hepatitis D. *J Hepatol.* 2021;74:1200-11.
18. Xue MM, Glenn JS, Leung DH. Hepatitis D in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61:271-81.
19. Noureddin M, Gish R. Hepatitis delta: epidemiology, diagnosis and management 36 years after discovery. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16:365.
20. Jara P. Hepatitis crónica C. En: Sociedad Española de Gastroenterología (ed.). Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 5.^a ed. Madrid: Ergon; 2021. pp. 434-42.
21. Baker RD, Baker SS. Hepatitis C in children in times of change. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27:614-8.
22. Slowik MK, Jhaveri R. Hepatitis B and C viruses in infants and young children. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005;16:296-305.
23. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:477-87.
24. Squires JE, Balistreri WF. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Hepatol Commun.* 2017;1:87-98.
25. Umar M, Khan AG. Diagnóstico, tratamiento y prevención de la hepatitis C. En: Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología [en línea] [consultado el 20 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/hepatitis-c/hepatitis-c-spanish>.
26. Jhaveri RJ. Hepatitis C virus infection in children. En: UpToDate [en línea] [consultado el 12 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-c-virus-infection-in-children>.
27. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, Debray D, Hadzic N, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:505-15.
28. Fischler B, Baumann U, Dezsofi A, Hadzic N, Hierro L, Jahnel J, et al. Hepatitis E in children: a position paper by the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63:288-94.
29. Lin S, Zhang YJ. Advances in hepatitis E virus biology and pathogenesis. *Viruses.* 2021;13(2):267.
30. Belei O, Ancusa O, Mara A, Olariu L, Amaricai E, Folescu R, et al. Current paradigm of hepatitis E virus among pediatric and adult patients. *Front Pediatr.* 2021;9:721918.
31. Goel A, Aggarwal R. Advances in hepatitis E - II: Epidemiology, clinical manifestations, treatment and prevention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10:1065-74.

Infecciones intraabdominales

Laura Martín Pedraz⁽¹⁾, Pablo Obando Pacheco⁽²⁾, M.^a del Mar Santos Sebastián⁽³⁾

⁽¹⁾Sección de Infectología Pediátrica e Inmunodeficiencias. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

⁽²⁾Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla

⁽³⁾Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Martín Pedraz L, Obando Pacheco P, Santos Sebastián MM. Infecciones intraabdominales. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:245-257.



RESUMEN

La apendicitis aguda y la peritonitis secundaria son la primera causa de abdomen agudo quirúrgico en la población pediátrica. La analítica sanguínea y la ecografía, en un contexto clínico compatible, permiten establecer el diagnóstico, reservándose la tomografía computarizada para casos con duda diagnóstica o sospecha de complicación. A pesar de no existir consenso en la literatura respecto a cuál debe ser la pauta antibiótica de elección en estos pacientes, las guías de práctica clínica más recientes abogan por el empleo de pautas combinadas con ceftriaxona y metronidazol frente a pautas en monoterapia que incluyan antibióticos de mayor espectro.

Otra patología que afecta a la cavidad peritoneal con menor frecuencia es la peritonitis primaria. Aunque puede producirse en relación a una bacteriemia, el contexto habitual es de inmunodepresión o síndrome nefrótico. El *Streptococcus pneumoniae* es el germen más prevalente. El diagnóstico se hace en base a la clínica y los hallazgos ecográficos y, en ocasiones, es necesaria la laparotomía exploradora para el abordaje diagnóstico y terapéutico. El tratamiento incluye betalactámicos de amplio espectro o la combinación aminoglucósidos/ampicilina.

La peritonitis secundaria se produce por disrupción intestinal y es polimicrobiana. Los tres pilares para su abordaje son: control del foco, medidas de sostén y antibioterapia. La duración del tratamiento antibiótico oscila entre 4-7 días, en función de la evolución clínica y el control del foco de infección. Los abscesos abdominales tienen la misma etiología y similar abordaje. La resonancia magnética es útil para el diagnóstico y el drenaje percutáneo, para su abordaje.

Palabras clave: infección intraabdominal; apendicitis aguda; peritonitis; absceso intraabdominal; síndrome nefrótico; Pediatría; absceso abdominal.

INTRAABDOMINAL INFECTIONS

ABSTRACT

Acute appendicitis and secondary peritonitis are the leading cause of acute surgical abdomen in pediatric population. Diagnosis can be established through blood tests and ultrasound in a compatible clinical context, while computed tomography is an option if there is diagnostic doubt or suspicion of complication. Despite there being no consensus in the literature regarding the antibiotic regimen in these patients, most recent clinical practice guidelines support the use of combined regimens with ceftriaxone and metronidazole as opposed to monotherapy regimens that include antibiotics of broader spectrum.

A less frequent pathology that also involves peritoneal cavity is the primary peritonitis. Although it can occur in relation to bacteremia, the usual context is immunosuppression or nephrotic syndrome. The most prevalent microorganism is *Streptococcus pneumoniae*. Diagnosis is made based on clinical and ultrasound findings, sometimes requiring exploratory laparotomy as the diagnostic and therapeutic approach. Treatment includes broad-spectrum beta-lactams or an aminoglycoside/ampicillin combination.

Secondary peritonitis, caused by intestinal disruption, is polymicrobial. Its approach is based on three pillars: control of the source of infection, supportive measures and antibiotic therapy. The duration of antibiotic treatment ranges from 4-7 days, depending on the clinical evolution and control of the source of infection. Abdominal abscesses have the same etiology and a similar approach. Magnetic resonance is useful for diagnosis and percutaneous drainage for its treatment.

Key words: intra-abdominal infection; acute appendicitis; peritonitis; intra-abdominal abscess; nephrotic syndrome; Pediatrics; abdominal abscess.

1. INFECCIONES INTRAABDOMINALES

Las infecciones intraabdominales son infecciones graves que pueden producirse de modo espontáneo o en relación con una enfermedad abdominal, herida o cirugía. En este capítulo vamos a abordar el manejo de la apendicitis aguda (AA), la peritonitis primaria y secundaria y el absceso intraabdominal.

1.1. Apendicitis aguda

1.1.1. Concepto

La AA se define como la inflamación del apéndice cecal, que se produce como consecuencia de la obstrucción de la luz apendicular, y representa la principal causa de abdomen agudo quirúrgico¹. Aunque puede producirse a cualquier edad, existe un pico de incidencia entre

los diez y los 18 años, con un leve predominio en el sexo masculino².

La AA se puede clasificar en³:

- **Apendicitis no complicada:** inflamación apendicular aislada, sin evidencia de flemón periapendicular, gangrena, perforación o absceso.
- **Apendicitis complicada:** inflamación apendicular acompañada de flemón periapendicular con o sin gangrena, perforación o absceso.

1.1.2. Etiología

Habitualmente, se trata de infecciones polimicrobianas, con participación de flora mixta aerobia y anaerobia, microorganismos de la flora abdominal habitual, fundamentalmente gérmenes gramnegativos y anaerobios (*Escherichia coli* [*E. coli*] y otras enterobacterias, bacterias del género *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* y *Bacteroides* del grupo *fragilis* [*B. fragilis*])⁴.

Aunque en pacientes con apendicitis perforada o gangrenosa puede aislarse *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), no está clara la implicación de este germe en la patogenia de la AA. La cobertura antiseudomónica de forma empírica en estas infecciones no está indicada⁴.

Excepcionalmente, *Enterobius vermicularis* (*E. vermicularis*) y *Strongyloides stercoralis* (*S. stercoralis*) pueden provocar AA por obstrucción de la luz apendicular⁴.

1.1.3. Patogenia y fisiopatología

La obstrucción de la luz del apéndice, producida por inflamación de la mucosa, por hiperplasia linfoide o por un apendicolito, da lugar a una

congestión venosa (apendicitis flemonosa) que, de perpetuarse en el tiempo, puede llegar a producir un compromiso del flujo arterial de la pared apendicular (apendicitis gangrenosa) e incluso perforación de la misma (apendicitis perforada), con salida del contenido intestinal hacia el peritoneo (peritonitis/absceso intraabdominal)².

Hasta en un 10% de los casos, la perforación del apéndice se acompaña de la formación de una masa constituida por el epiplón y la pared de vísceras adyacentes, que delimitan el proceso infeccioso sin llegar a generar una peritonitis secundaria, lo que da lugar a un plastrón apendicular.

1.1.4. Clínica

Debe sospecharse la existencia de AA en pacientes que se presentan con clínica típica de dolor abdominal periumbilical con posterior migración a fosa iliaca derecha y empeoramiento con los movimientos respiratorios y la deambulación². Debe considerarse el diagnóstico, aunque la localización no sea típica, especialmente en niños de menor edad. Con frecuencia, pueden aparecer náuseas, vómitos, anorexia o fiebre de bajo grado, aunque su ausencia no descarta el diagnóstico, especialmente en estadios tempranos de la infección.

El tiempo de evolución de los síntomas es variable, entre 24 horas y hasta más de cinco días en caso de plastrón apendicular. Es infrecuente la existencia de apendicitis perforada en pacientes con síntomas de menos de 24 horas de evolución².

1.1.5. Diagnóstico

La inespecificidad de los síntomas al debut de la infección dificulta el diagnóstico de AA en pacientes pediátricos, situación que ha motivado

la elaboración de escalas clínicas que permitan realizar un diagnóstico precoz. La escala de Alvarado y la puntuación pediátrica para apendicitis propuesta por Samuel (PAS) (**Tabla 1**) son las más empleadas en niños, aunque su utilidad es mayor para excluir el diagnóstico que para confirmarlo, dado el bajo valor predictivo positivo de ambas escalas. Por ello, no se recomienda actualmente realizar el diagnóstico de AA en pacientes pediátricos basándose exclusivamente en escalas clínicas¹.

Actualmente, se recomienda la realización rutinaria de analítica sanguínea en niños con sospecha de AA, ya que permite diferenciar en qué pacientes estaría indicada la realización de pruebas de imagen para confirmar el diagnóstico³. Así, la existencia de leucocitosis $\geq 16\,000/\text{mm}^3$ y, especialmente, cifras de proteína C reactiva (PCR) $\geq 10\,\text{mg/l}$ se consideran marcadores analíticos de AA en niños con clínica compatible⁴.

La ecografía es el método de imagen de elección para el diagnóstico de AA en pacientes pediátricos, mientras que la tomografía computarizada (TC) se reserva para casos en los que la ecografía no permita establecer el diagnóstico^{1,4-6}.

1.1.6. Tratamiento

Tras el diagnóstico de AA en pacientes pediátricos, debe iniciarse tratamiento antibiótico en todos los casos (**Tabla 2**), con el triple objetivo de reducir el riesgo de septicemia, formación de absceso intraabdominal e infección de la herida quirúrgica². En AA no complicada no se recomienda prolongar el tratamiento antibiótico más allá de la apendicectomía, siendo suficiente el empleo de profilaxis antibiótica en dosis única entre 0 y 60 minutos antes de la incisión

Tabla 1. Escalas clínicas para el diagnóstico de apendicitis aguda

Escala de Alvarado	
Variables	Puntos
Síntomas	
Dolor migratorio a FID	1
Anorexia	1
Náuseas/vómitos	1
Signos	
Dolor en FID	2
Rebote en FID (Blumberg)	1
Fiebre $\geq 38\,^\circ\text{C}$	1
Laboratorio	
Leucocitosis $> 10\,000/\text{mm}^3$	2
Desviación izquierda con neutrofilia $> 75\%$	1
Probabilidad diagnóstica de apendicitis aguda: < 5 puntos descarta apendicitis aguda (sensibilidad 99%); 5-6 puntos = apendicitis posible; 7-8 puntos = apendicitis probable; y 9-10 puntos = apendicitis muy probable	
PAS	
Variables	Puntos
Dolor a la palpación en FID	2
Dolor en FID con la tos, el salto y/o la percusión	2
Migración del dolor hacia FID	1
Anorexia	1
Náuseas/vómitos	1
Temperatura $> 37,3\,^\circ\text{C}$	1
Leucocitos $> 10\,000/\text{mm}^3$	1
Neutrófilos $> 7\,500/\text{mm}^3$	1
Probabilidad diagnóstica de apendicitis aguda: PAS $\leq 2 = 0\text{-}3\%$; PAS $3\text{-}6 = 8\text{-}48\%$; y PAS $\geq 7 = 78\text{-}96\%$	

FID: fosa iliaca derecha; **PAS:** Pediatric Appendicitis Score.

quirúrgica¹. Por el contrario, en AA complicadas, dado el mayor riesgo de formación de absceso intraabdominal, es recomendable mantener el tratamiento antibiótico tras la intervención. No existe evidencia de que el uso de antibiotera-

Tabla 2. Tratamiento antibiótico empírico en apendicitis aguda

		Antibioterapia intravenosa		Tratamiento oral	Duración
		Elección	Alternativa		
Apendicitis no complicada		Cefoxitina	Gentamicina + clindamicina	-	Dosis única
Apendicitis complicada	Gangrenosa	Ceftriaxona + metronidazol o ampicilina + gentamicina + metronidazol	Ciprofloxacino + metronidazol	Amoxicilina-clavulánico	3-5 días
	Perforada	Peritonitis difusa	Ceftriaxona + metronidazol	Ciprofloxacino + metronidazol	Amoxicilina-clavulánico
Plastrón/absceso apendicular		Ceftriaxona + metronidazol	Ciprofloxacino + metronidazol	Amoxicilina-clavulánico	-

pia de amplio espectro con cobertura frente a *P. aeruginosa* reduzca la tasa de complicaciones, por lo que no se recomienda su utilización como tratamiento empírico^{1,4}. Las pautas combinadas de ceftriaxona con metronidazol o de ampicilina, gentamicina y metronidazol/clindamicina representan una alternativa segura para el tratamiento antibiótico postoperatorio en AA complicadas en pacientes pediátricos y es recomendable el paso precoz a antibioterapia oral con amoxicilina-clavulánico (al menos tras 48 horas de tratamiento intravenoso) en pacientes que se encuentren sin fiebre ni dolor y con buena tolerancia^{1,2,7}. La duración total del tratamiento antibiótico en AA complicada con buen control del foco debe ser inferior a siete días^{1,4,7}, ya que no existe evidencia de que

tratamientos más prolongados se asocien con una menor tasa de complicaciones¹ (**Tabla 3**).

Respecto al tratamiento quirúrgico, la appendicectomía por vía laparoscópica es el tratamiento de elección de la AA no complicada en niños, especialmente en pacientes con apendicolito. Estudios recientes apuntan la posibilidad de considerar el abordaje no quirúrgico como alternativa segura en niños con AA no complicada, en ausencia de apendicolito^{1,2,6}. Amoxicilina-clavulánico y cefalosporinas en monoterapia o pautas combinadas con ceftriaxona y metronidazol, con una duración variable de entre dos y siete días, se han utilizado en estos casos^{1,6}, aunque no existe consenso sobre cuál debe ser la pauta antibiótica de elección ni

Tabla 3. Dosificación en la edad pediátrica de antimicrobianos por vía intravenosa en apendicitis aguda

Antibiótico	Dosis	Intervalo de dosis	Dosis máxima
Cefoxitina	40 mg/kg	Dosis única	-
Gentamicina	5-7,5 mg/kg/día	c/24 h	-
Clindamicina	20-30 mg/kg/día	c/6-8 h	2,7 g/día
Ceftriaxona	50-100 mg/kg/día	c/24 h	4 g/día
Metronidazol	20-30 mg/kg/día	c/6 h	4 g/día
Ciprofloxacino	30-40 mg/kg/día	c/12 h	1,2 g/día

su duración². En presencia de apendicolito, la mayor tasa de complicaciones reportada obliga a considerar la cirugía como tratamiento de elección frente al tratamiento no quirúrgico^{1,3}.

En pacientes con AA complicada, la appendicectomía laparoscópica es igualmente el tratamiento de elección, aunque en niños con absceso o plastrón apendicular al diagnóstico el abordaje no quirúrgico con antibioterapia y, si es posible, drenaje percutáneo en el caso de absceso apendicular es una alternativa válida en centros con poca experiencia en appendicectomía laparoscópica^{1,2,4,5}. En este contexto, la appendicectomía diferida no estaría indicada de forma rutinaria sino, exclusivamente, en caso de recurrencia de los síntomas¹.

1.2. Peritonitis primaria

1.2.1. Concepto

La peritonitis bacteriana primaria o espontánea es un proceso inflamatorio infrecuente de la cavidad abdominal sin foco infeccioso aparente⁸.

1.2.2. Etiología

En más de un 90% de los casos se trata de infecciones monomicrobianas⁸. Previo a la generalización de los antibióticos, la mayoría de los casos estaban precedidos de faringitis, con detección de *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) en los cultivos⁹. Actualmente, los gérmenes más frecuentemente encontrados son *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) (presente en más del 60% de los casos) y microorganismos gram negativos, siendo excepcional el hallazgo de *Streptococcus* del grupo A^{9,10}.

La etiología variará en función de la edad del paciente y la patología de base (síndrome nefrótico, inmunodeficiencia, etc.) (Tabla 4).

Como mención especial, habrá que tener en cuenta en el contexto de peritonitis y adenitis mesentérica la posibilidad de implantación peritoneal secundaria a una tuberculosis⁸.

1.2.3. Patogenia y fisiopatología

El peritoneo es una membrana semipermeable que recubre los órganos abdominales. En condiciones normales, secreta una pequeña cantidad de líquido peritoneal estéril que permite el deslizamiento y la lubricación de las estructuras contenidas, ejerciendo, además, la función de filtro de partículas nocivas vía linfática. La aparición repentina de gérmenes en el espacio peritoneal o la disminución de su capacidad de filtración y movimiento predisponen a la peritonitis.

La mayoría de casos de peritonitis espontánea no ocurren en pacientes sanos⁸⁻¹⁰. Se ha asociado la aparición de peritonitis primaria a enfermedades que causan hipoproteinemia y ascitis y/o inmunodeficiencia, como el síndro-

Tabla 4. Etiología de la peritonitis espontánea según la enfermedad de base

Enfermedad de base	Microorganismo más frecuente
Niño sano (bacteriemia)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>
Síndrome nefrótico	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i>
Inmunodeficiencia	<i>Escherichia coli</i>
Asplenia	Gérmenes encapsulados
Neonato	<i>Escherichia coli</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i>

me nefrótico, enfermedades hepáticas como la cirrosis o el déficit de α_1 antitripsina⁸⁻¹⁰. La disminución de la presión oncótica secundaria a la pérdida de proteínas favorecería el aumento de líquido ascítico libre en la cavidad peritoneal, que actuaría como caldo de cultivo. Aunque el mecanismo de producción exacto de la peritonitis primaria es desconocido, se han postulado varias teorías al respecto. La más aceptada es la diseminación hematógena de los microorganismos en el contexto de una bacteriemia, como ocurriría en los casos de peritonitis primaria por *S. pyogenes* en pacientes con antecedente de infección orofaríngea⁹. Otro posible mecanismo sería la diseminación por contigüidad de una infección localizada que drene a los ganglios linfáticos abdominales, como una infección urinaria, intestinal, pancreática o con origen en el aparato genital femenino⁸. Por último, también se ha descrito la migración transmural de bacterias intestinales endógenas¹⁰.

1.2.4. Clínica y diagnóstico

El dolor abdominal agudo difuso, con o sin peritonismo, es la manifestación clínica más prevalente⁸. Otros síntomas acompañantes menos frecuentes son náuseas y/o vómitos, fiebre, anorexia, diarrea o incluso estreñimiento⁸⁻¹⁰. En fases más avanzadas puede aparecer aspecto séptico, siendo el estadio final el shock y el fallo multiorgánico.

En neonatos, sin embargo, la clínica asemeja la de un cuadro séptico, con afectación del estado general, aspecto tóxico, distensión abdominal y vómitos.

En la exploración física es típico encontrar distensión abdominal con signos de irritación

peritoneal (defensa abdominal, Blumberg positivo), así como afectación del estado general⁸⁻¹⁰.

Destacarán en la analítica la presencia de leucocitosis con desviación a la izquierda y el aumento de reactantes de fase aguda⁸⁻¹⁰, así como alteraciones hidroelectrolíticas secundarias al tercer espacio. La leucopenia o la coagulopatía son indicadores de gravedad. En pacientes con enfermedad pierde proteínas como el síndrome nefrótico podremos encontrar, además, hipalbuminemia e hipogammaglobulinemia.

Apoyan el diagnóstico el uso de herramientas de imagen como la ecografía (de elección) y la TC, donde es habitual encontrar aumento llamativo del líquido peritoneal sin datos de perforación o foco infeccioso claro^{9,10}.

En algunos casos, la laparotomía exploradora suele ser el abordaje diagnóstico cuando un paciente se presenta con datos de abdomen agudo^{8,9}. En dicho escenario, una vez detectada la presencia de peritonitis sin causa secundaria, se obtendrán muestras para cultivo y se realizarán limpieza e irrigación abdominal^{8,9}.

El diagnóstico definitivo se establece mediante el aislamiento de un microorganismo compatible en líquido peritoneal y/o en sangre, en un contexto clínico compatible con peritonitis⁹. Aunque el antecedente de enfermedad de base compatible, como el síndrome nefrótico, es frecuente, su ausencia no debe reducir la sospecha diagnóstica pues, en ocasiones, la peritonitis primaria puede ser la manifestación inicial de dicha patología⁹.

El diagnóstico diferencial incluirá otras causas de abdomen agudo como la pancreatitis, la apendicitis⁸ o el volvulo intestinal. También se

incluyen procesos inflamatorios causantes de serositis, como la fiebre mediterránea familiar o el síndrome hiper-IgD. En las niñas, además, habrá que incluir la patología ginecológica (rotura de quiste ovárico, torsión ovárica o enfermedad inflamatoria pélvica) dentro del diagnóstico diferencial⁹. La enterocolitis necrotizante, el íleo meconial y la sepsis son los diagnósticos alternativos a tener en cuenta en el neonato.

1.2.5. Tratamiento

La aproximación terapéutica en el caso de la peritonitis espontánea es médica. De forma empírica, se emplean betalactámicos de amplio espectro como las cefalosporinas de tercera generación^{8,9}. Otra alternativa terapéutica incluiría la combinación de ampicilina y un aminoglucósido. Ante la sospecha de infección por *S. pyogenes*, se valorará añadir clindamicina los primeros días de tratamiento si aparecen síntomas compatibles con shock tóxico.

Una vez aislado el germen causante, el tratamiento se guiará por antibiograma. La duración mínima del tratamiento será de una semana. Como se ha comentado anteriormente, a veces el cuadro clínico es indistinguible de una apendicitis y el abordaje diagnóstico inicial es quirúrgico, incluida la limpieza de la zona, así como la apendicetomía^{8,9}. También se valorará tratamiento quirúrgico en caso de complicaciones o mala evolución.

1.3. Peritonitis bacteriana secundaria

Se produce por una disrupción de la continuidad de la pared intestinal y suele ser polimicrobiana.

Tabla 5. Tratamientos descritos para la peritonitis secundaria⁷

Tratamientos combinados	Ceftriaxona, cefotaxima, cefepime o ceftazidima + Metronidazol
	Gentamicina o tobramicina + Metronidazol +/- Ampicilina
Monoterapia	Ertapenem Meropenem Impipenem Piperacilina-tazobactam
Enterocolitis necrotizante	Ampicilina + Gentamicina + Metronidazol
	Meropenem
	• vancomicina, si sospecha de infección por SAMR Sustituyendo a la ampicilina en caso de sospechar infección por <i>Enterococcus</i> resistente
	• fluconazol o anfotericina B, si visualización de levaduras en el gram de la muestra recogida durante la cirugía

SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

1.3.1. Concepto

La peritonitis secundaria es la forma más frecuente de peritonitis. Se trata de la inflamación del peritoneo, causada por la inoculación de bacterias, después de una perforación intestinal o una fuga de una anastomosis quirúrgica. También puede estar relacionada con la contaminación a través de dispositivos (catéteres peritoneales o las derivaciones ventriculoperitoneales)¹¹.

Es muy difícil estimar su incidencia. En niños mayores, la causa más frecuente es una apendicitis aguda, aunque también puede ocurrir tras vólvulo, invaginación intestinal, hernia incarcerada o tras la ruptura del divertículo de Meckel. Más raramente se debe a una alteración de la mucosa, como úlcera péptica, enfermedad de Crohn o colitis pseudomembranosa. Con menos frecuencia se puede producir tras un proceso no invasivo, como una endoscopia o una paracentesis.

Durante el periodo neonatal, se produce habitualmente por enterocolitis necrotizante, aunque también se puede ocasionar en relación con perforación gástrica, ileo meconial, atresia intestinal y enfermedad de Hirschsprung.

1.3.2. Etiología

Está causada por microorganismos propios de la flora intestinal, aunque varía según la edad y la localización de la perforación. Se trata de una infección **polimicrobiana**, en la que participan bacterias anaerobias y bacilos gram negativos facultativos. En las perforaciones proximales predominan las bacterias gram negativas aerobias y facultativas (*E. coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas* spp), así como *Candida* spp. En las perforaciones colónicas predominan anaerobios del grupo *B. fragilis* y del *Peptostreptococcus*¹¹.

Tabla 6. Microorganismos causantes de abscesos intraabdominales más frecuentes

Aerobios	Anaerobios
<i>Escherichia coli</i>	Grupo <i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Peptostreptococcus</i> spp
<i>Enterococcus</i> spp	<i>Fusobacterium</i> spp <i>Clostridium</i> spp

En niños con enfermedades crónicas, hospitalización prolongada o uso reciente de antibióticos, pueden aparecer gram negativos multiresistentes y especies como el *Enterobacter* y *Acinetobacter*.

1.3.3. Clínica

La clínica varía en función de varios factores como son la edad y la patología asociada (inmunodepresión). Cursa con dolor abdominal de inicio agudo, asociado con otros síntomas gastrointestinales como anorexia, náuseas, vómitos, distensión abdominal y estreñimiento. Además, pueden presentar síntomas generales como fiebre, taquicardia y taquipnea¹².

1.3.4. Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la historia, la exploración física y los estudios de laboratorio, si bien estos últimos son inespecíficos, aunque compatibles con la existencia de una inflamación sistémica. No se recomienda realizar **hemocultivos** de modo rutinario; están indicados en pacientes graves, que precisen ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, con infecciones nosocomiales y en inmunocomprometidos¹².

Las **pruebas de imagen** son útiles para establecer la causa y la necesidad de realizar una intervención urgente. La TC con contraste es la técnica de elección, tanto en niños como en adultos, aunque la ecografía también puede servir para el diagnóstico. Algunos autores no la consideran necesaria en caso de que se vaya a realizar cirugía de modo inmediato¹².

La recogida de **cultivos abdominales** durante el abordaje quirúrgico o el drenaje percutáneo es

controvertida, ya que se trata de una infección polimicrobiana. No existe duda sobre su utilidad en las infecciones nosocomiales, en caso de mala evolución con el tratamiento empírico o en pacientes inmunodeprimidos, sin embargo, su valor se discute más en las infecciones comunitarias. En este último grupo pueden servir para orientar el paso del tratamiento antibiótico oral y para la monitorización de las resistencias bacterianas. Facilita la elección del antibiótico empírico adecuado, por lo que se deberían hacer de rutina en medios con una tasa elevada de resistencias bacterianas¹².

1.3.5. Abordaje terapéutico

Está basado en las medidas de sostén, la cirugía urgente-preferente y el tratamiento antibiótico¹¹.

1.3.6. Medidas de mantenimiento

En primer lugar, se deben instaurar **medidas de mantenimiento**: si existen signos de deterioro hemodinámico (*shock séptico*), deben recibir bolos de volumen en forma de cristaloïdes a dosis de 10 ml/kg, valorando la necesidad de asociar perfusión continua de fármacos vasoactivos. De la misma manera, es fundamental la corrección, en caso de que existan, de la deshidratación, las alteraciones electrolíticas y el pH.

1.3.7. Cirugía

Con respecto al **abordaje quirúrgico**, se debe realizar control del foco de la infección mediante el drenaje de las zonas infectadas, recogida de muestras microbiológicas y restauración de la continuidad intestinal. En caso de peritonitis difusa, el procedimiento debe ser inmediato. Si

el paciente está hemodinámicamente estable, se puede retrasar hasta 24 horas. En colecciones localizadas es preferible realizar un drenaje percutáneo⁷. En pacientes muy seleccionados, con poca afectación clínica y con focos de infección localizados (por ejemplo, flemones periappendiculares), se puede optar por un tratamiento conservador, siempre que se pueda hacer un seguimiento muy estrecho. Está indicada la realización de profilaxis antibiótica en la hora previa a la incisión quirúrgica, según las recomendaciones de cada centro, independientemente del tratamiento antibiótico que esté recibiendo el paciente^{11,12}.

1.3.8. Antibioterapia

El tercer pilar del tratamiento son los **antibióticos**, que se deben dar a dosis **óptimas** y tan pronto como sea posible: en caso de *shock séptico*, en la primera hora tras la sospecha diagnóstica y en las primeras ocho horas si no existe. Debe cubrir bacterias entéricas, anaerobias y bacilos gram negativos^{7,11,12}.

Existen diversas pautas con equivalente eficacia en los diferentes estudios. Por eso es controvertido decidir cuál es la ideal. Desde nuestro punto de vista, el tratamiento antibiótico óptimo, especialmente de cara a la utilización racional de antibióticos, sería la combinación ceftriaxona + metronidazol⁷.

En lo que respecta a la duración del tratamiento antibiótico, extrapolando de las recomendaciones para los mayores de 18 y de datos de estudios realizados en mayores de 16 años, la duración óptima oscila entre 4-7 días^{7,12}. La duración será más corta en aquellos niños en los que se consiga controlar el foco y que

presenten buena evolución clínica. En todos los casos se deben suspender cuando se resuelvan los signos y síntomas de infección. En niños con buena tolerancia oral que no precisen abordaje quirúrgico, se puede optar por un tratamiento ambulatorio, parenteral u oral en caso de que se disponga de cultivo recogido en el momento del drenaje, que permita ajustar adecuadamente el tratamiento⁷. Las opciones orales de tratamiento serían: amoxicilina-clavulánico, cefalosporina de segunda o tercera generación + metronidazol, ciprofloxacino o levofloxacino¹².

1.3.9. Enterocolitis necrotizante neonatal

En este caso, además de las medidas de sostén, es imprescindible realizar descompresión abdominal urgente mediante laparotomía o drenaje percutáneo y administrar antibioterapia de amplio espectro.

1.4. Absceso intraabdominal

1.4.1. Concepto

Existen tres tipos de abscesos abdominales: intraabdominal, visceral y retroperitoneal. El primero, el cual trata este apartado, es el más frecuente. Se produce como complicación de una peritonitis secundaria, enterocolitis necrotizante, enfermedad inflamatoria pélvica, infección tubo-ovárica, cirugía o trauma. Se produce, con más frecuencia, tras una apendicitis (perforación o tras apendicectomía). Otras causas menos frecuentes son cirugía intraabdominal, enfermedad inflamatoria intestinal, inmunodepresión, perforación en relación con divertículo de Merkel, enterocolitis necrotizantes, úlcera gástrica o traumatismo¹³.

1.4.2. Etiología

Al igual que en la peritonitis, en los cultivos se suele aislar flora mixta aerobia y anaerobia.

1.4.3. Clínica

Cursa con fiebre y dolor abdominal, así como con clínica de compresión de las estructuras vecinas. En una apendicitis, se debe sospechar por la persistencia de la sintomatología, 36 horas después de la intervención. En la exploración pueden presentarse signos de irritación peritoneal localizada o palparse masa abdominal (tacto rectal). Son raras las complicaciones; el shock séptico (por retraso del diagnóstico) es la más frecuente y otras menos frecuentes son la ruptura o la hemorragia.

1.4.4. Diagnóstico

En caso de sospecha clínica, se debe realizar una prueba de imagen. La de elección, en un primer momento, es la ecografía abdominal, que permite establecer el tamaño y la localización del absceso. En caso de que no llegue al diagnóstico, la siguiente prueba recomendada es la TC con contraste, con mejor sensibilidad y especificidad.

En los últimos años, está adquiriendo importancia la **resonancia magnética**, con imágenes obtenidas mediante un protocolo rápido sin contraste. Su principal ventaja es que los niños no reciben radiación ionizante. En las series publicadas, la edad mínima a la que se utiliza son los cuatro años, sin que se precise sedación. En lo que respecta a la duración del proceso, aunque la técnica se podría realizar en unos cuatro minutos, la duración real tiene un rango de 11-31 minutos^{14,15}.

1.4.5. Abordaje terapéutico¹³

En general, se necesita la combinación de un tratamiento médico y del drenaje de la colección, ya que no se alcanzan concentraciones adecuadas dentro de las lesiones. Se puede optar por un manejo médico exclusivo en aquellas lesiones cuyo tamaño sea inferior a los 3-5 cm y con volumen por debajo de 20 cm².

El primer paso es la estabilización del paciente (administración de fluidos, sondaje nasogástrico) y la antibioterapia intravenosa. Posteriormente, se deberá optar por continuar con un abordaje conservador o por drenaje.

La **antibioterapia**, por vía parenteral inicialmente, se basará en los aislamientos microbiológicos, en caso de que se haya recogido muestra. Debe ser activa frente a bacterias aerobias y anaerobias. Respecto a la duración del tratamiento, en el momento actual la recomendación es de 5 días tras el control del foco de la infección y de 7-10 días en neonatos. En aquellos niños en los que no se logra el control del foco, la duración se debe basar en la evolución del niño, asegurándose, mediante control radiológico, la mejoría de la colección¹³.

1.4.6. Drenaje

Ayuda al diagnóstico y orienta la antibioterapia, además de ser un adyuvante al tratamiento médico. En los últimos años, el abordaje habitual es el drenaje controlado mediante técnicas de imagen, asociado con la colocación de un drenaje, que presenta buena evolución en el 85-90% de los niños. La cirugía se reserva para los casos de abscesos múltiples, que impliquen estructuras vasculares o en los que sea

necesario reparar una perforación intestinal, en pacientes inestables o que no responden al tratamiento médico empírico¹³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M, Augustin G, Goria A, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):27.
2. Stringer MD. Acute appendicitis. *J Paediatr Child Health.* 2017;53(11):1071-6.
3. Gorter RR, Eker HH, Gorter-Stam MA, Abis GS, Acharya A, Ankersmit M, et al. Diagnosis and management of acute appendicitis. EAES consensus development conference 2015. *Surg Endosc.* 2016;30(11):4668-90.
4. Mensa J, Soriano A. Peritonitis, apendicitis, diverticulitis. En: Guía de terapéutica antimicrobiana 2021. Barcelona: Editoriales Antares; 2021. pp. 832-40.
5. Téoule P, Laffolie J, Rolle U, Reissfelder C. Acute appendicitis in childhood and adulthood. *Dtsch Arztbl Int.* 2020;117(45):764-74.
6. Zani A, Hall NJ, Rahman A, Morini F, Pini Prato A, Friedmacher F, et al. European Paediatric Surgeon's Association Survey on the Management of Pediatric Appendicitis. *Eur J Pediatr Surg.* 2018;29(1):53-61.
7. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(1):1-76.
8. Khilji MF. Primary peritonitis - A forgotten entity. *European J Pediatr Surg Rep.* 2015;3(1):27-9.

9. Sharp EA, Linn A, Zitelli BJ. Group A streptococcal pharyngitis associated with primary peritonitis. *BMJ Case Rep.* 2019;12(5):e229186.
10. Maraki S, Moraitis P, Barbagadakis S, Vlachakis I. Primary bacterial peritonitis caused by *Streptococcus pneumoniae*. *J Glob Infect Dis.* 2021;13(2):103-4.
11. Brook I. Microbiology and management of intra-abdominal infections in children. *Pediatr Int.* 2003;45(2):123-9.
12. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133-64.
13. Brook I. Intra-abdominal, retroperitoneal, and visceral abscesses in children. *Eur J Pediatr Surg.* 2004;14(4):265-73.
14. Lee MH, Eutsler EP, Sheybani EF, Khanna G. Rapid non-contrast magnetic resonance imaging for post appendectomy intra-abdominal abscess in children. *Pediatr Radiol.* 2017;47(8):935-41.
15. Zens TJ, Rogers AP, Riedesel EL, Leys CM, Ostlie DJ, Woods MA, et al. The cost effectiveness and utility of a “quick MRI” for the evaluation of intra-abdominal abscess after acute appendicitis in the pediatric patient population. *J Pediatr Surg.* 2018;53(6):1168-74.

Infección urinaria

Èlia Domènech Marsal⁽¹⁾, Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria⁽¹⁾, María Méndez Hernández⁽¹⁾

⁽¹⁾Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona, Barcelona.

Domènech Marsal E, Rodrigo Gonzalo de Liria C, Méndez Hernández M. Infección urinaria. Protoc diagn ter pediatr. 2023;2:259-269.



RESUMEN

La infección urinaria es una entidad muy frecuente en Pediatría, especialmente en aquellos pacientes menores de dos años. Generalmente, su evolución es favorable, pero es necesaria una alta sospecha para diagnosticarla y tratarla precozmente, evitando así recaídas y reduciendo el riesgo de lesión renal. Su presentación clínica varía en función de la localización (vía urinaria alta o baja) y de la edad del paciente, por lo tanto, son precisas una correcta anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias. La técnica de la recogida de orina y su interpretación son cruciales para un correcto manejo. Previo al inicio de la antibioterapia empírica es imprescindible realizar una recogida de orina estéril para realizar cultivo y conocer el patrón local de resistencias bacterianas. La mayoría de los pacientes podrán ser tratados con antibioterapia oral; solo en situaciones concretas requerirán antibioterapia endovenosa. El seguimiento de aquellos pacientes que presentan una infección de vías urinarias altas, pielonefritis aguda, se realiza para estudiar posibles complicaciones, conocer si existen factores que favorezcan las infecciones de orina y evitar recaídas. Actualmente, este seguimiento se debe individualizar para evitar radiaciones y pruebas invasivas innecesarias. Nuevas técnicas diagnósticas como la ecocistografía están desplazando exploraciones complementarias clásicas en el estudio del reflujo vesicoureteral. La indicación de profilaxis antibiótica para evitar infecciones de orina no se debe realizar de forma sistemática, sino que su indicación se debe individualizar y revisar periódicamente.

Palabras clave: infección urinaria; pielonefritis aguda; diagnóstico; tratamiento antibiótico; reflujo vesicoureteral; niños.

URINARY TRACT INFECTION

ABSTRACT

Urinary tract infection is a very common entity in pediatrics, especially in patients under two years of age. Its evolution is generally favorable, but requires a high level of suspicion to diagnose it and treat it early, in order to avoid relapses and to reduce the risk of kidney injuries. Its clinical presentation varies depending on the location (upper or lower urinary tract) and the age of the patient; hence a correct clinical history, physical examination and complementary tests are necessary. The urine collection technique and its interpretation are crucial for proper management. It is essential to collect sterile urine for culture and to determine the local pattern of bacterial resistance prior to start any empirical antibiotic therapy. Most patients can be treated with oral antibiotics; only in specific situations will they require intravenous antibiotic therapy. The follow-up of those patients who present an upper urinary tract infection (acute pyelonephritis) is carried out to dismiss possible complications, to investigate if there are any factors that favor urinary tract infections and to avoid relapses. This follow-up must be individualized to avoid radiation and unnecessary invasive tests. New diagnostic techniques such as echocystography are displacing classic complementary examinations in the study of vesicoureteral reflux. Antibiotic prophylaxis to avoid urinary tract infections should not be indicated systematically, but individualized and periodically reviewed.

Key words: urinary tract infection; pyelonephritis; diagnosis; antibiotic treatment; vesico-ureteral reflux; children.

1. INTRODUCCIÓN

La infección urinaria (IU) es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en Pediatría, con una prevalencia aproximada del 5-8%. Entre el 5-15% de los pacientes menores de dos años con fiebre sin una focalidad definida tienen una IU¹. En los primeros seis meses de vida es más frecuente en varones, especialmente en aquellos no circuncidados, con una relación niño/niña del orden de 4-5/1. A partir de los 12 meses, la IU es mucho más frecuente en niñas^{2,3}, con una relación niño/niña en la edad escolar de 1/10.

El riesgo de presentar una nueva IU tras 12 meses de una IU inicial es del 12-30%.

1.1. Definiciones y clasificación

La IU es el conjunto de situaciones en las cuales existe crecimiento de microorganismos, especialmente bacterias, en una muestra de orina recogida de forma estéril en un paciente con síntomas compatibles y con leucocituria.

La situación en la que hay un recuento significativo de bacterias en la orina sin leucocituria y sin signos o síntomas clínicos se denomina bacteriuria asintomática y no precisa del manejo ni del tratamiento que a continuación exponemos.

Podemos clasificar la IU en función de diferentes características: localización, riesgo de complicaciones o recurrencias.

Atendiendo al lugar de la infección, se diferencian dos tipos de IU: las de vías urinarias bajas (uretra o vejiga) y las de vías urinarias altas (uréteres, pelvis renal, cálices y/o parénquima renal). A menudo es difícil localizar clínicamente el lugar exacto de la infección, especialmente en aquellos pacientes de menor edad, ya que la sintomatología suele ser muy inespecífica.

Los siguientes términos y definiciones son útiles para realizar un correcto abordaje diagnóstico terapéutico:

- **Pielonefritis aguda:** es la IU que afecta el parénquima renal y comporta un riesgo potencial de lesión renal con cicatrices corticales.
- **Cistitis:** es la IU localizada en la vejiga urinaria y no comporta riesgo de lesión del parénquima renal.
- **Uretritis:** es la IU de la uretra. En niños más pequeños puede formar parte, prácticamente indiferenciable por la clínica, de balanopostitis, vulvovaginitis o cistitis.

Las IU que presentan un mayor riesgo de complicaciones a corto y largo plazo son las que denominamos "atípicas". Incluimos en este grupo las IU que presentan persistencia de fiebre 48 horas después del inicio de antibioterapia adecuada, desarrollo de sepsis, aislamiento diferente de *Escherichia coli* (*E. coli*), daño renal agudo y/o presencia de masa abdominal o vesical.

La IU recurrente se considera cuando en un año se producen dos episodios de pielonefritis o una pielonefritis y una infección de orina de vías bajas o tres o más infecciones de orina de vías bajas. El intervalo para diferenciar una reinfección de una recaída son dos semanas.

2. ETIOPATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO

La IU, generalmente, se produce por microorganismos procedentes del aparato digestivo que se localizan en el área perineal y ascienden por la uretra hasta la vejiga. El principal agente causal de la IU, independientemente de la edad y el sexo, es *E. coli*. Son ampliamente conocidos sus mecanismos de virulencia, que facilitan su migración, adhesión y proliferación. La prevalencia de *E. coli* en nuestro medio es superior al 80%, seguida de otros microorganismos causantes de IU como *Klebsiella pneumoniae* (3-5%). Las IU causadas por otras enterobacterias representan menos del 2% y entre estas se encuentran otros bacilos gramnegativos (*Proteus mirabilis*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter spp.*, *Serratia marcescens* y *Morganella morganii*) y algunas bacterias grampositivas (*Enterococcus spp.* y *Staphylococcus saprophyticus*).

En la **Tabla 1** se recogen los factores de riesgo para presentar una IU⁴. El correcto manejo de la IU es crucial para evitar un daño renal permanente, recurrencias y secuelas a largo plazo (hipertensión arterial, enfermedad renal crónica).

Los factores de riesgo asociados a lesión del parénquima renal tras una pielonefritis son la edad del paciente, la presencia de anomalías en la vía urinaria, el retraso del inicio de una antibioterapia correcta más de 48-72 horas, la fiebre elevada, la elevación importante de reactantes de fase aguda y la presencia de microorganismos diferentes a *E. coli* o de infecciones por múltiples microorganismos. A menor edad del paciente, mayor riesgo de cicatriz renal. Se considera que el niño < 1 año tiene un alto riesgo de presentarla y, probablemente, el niño de > 5-7 años prácticamente no tenga ningún riesgo.

Tabla 1. Factores de riesgo para presentar IU

- Anomalías de la vía urinaria: obstrucción del flujo urinario o RVU
- Fimosis
- Fusión de labios menores
- Incontinencia urinaria
- Disfunción miccional
- Estreñimiento
- Vejiga neurógena
- Litiasis renales
- Actividad sexual
- Vía urinaria instrumentalizada (catéteres, etc.)

IU: infección urinaria; **RVU:** reflujo vesicoureteral.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas varían en función de la edad del paciente y de la localización de la infección. Las IU que afectan al parénquima renal (pielonefritis aguda) se presentan con fiebre como síntoma principal, mientras que las infecciones limitadas a la vejiga (cistitis) se presentan principalmente con sintomatología miccional. Como se ha comentado anteriormente, no siempre es fácil diferenciar las dos entidades, especialmente en pacientes más pequeños. Se consideran pielonefritis todas las IU con fiebre en menores de dos años.

La clínica, según la edad del paciente, es la siguiente:

- Periodo neonatal: clínica muy inespecífica y variable. Presenta desde una sintomatología más sutil, como irritabilidad, estancamiento ponderal, anorexia, vómitos o ictericia prolongada, hasta cuadros más graves, como letargia, fiebre o sepsis.
- Lactantes y niños menores de dos años: la principal sintomatología es la fiebre sin foco,

aunque la presencia de focalidad no excluye la IU. Tiene una sintomatología muy inespecífica y variable (vómitos, alteración del ritmo deposicional, estancamiento ponderal, anorexia, orina maloliente, hematuria, dolor abdominal y cambio de comportamiento, con irritabilidad o apatía). En este grupo de edad es muy poco frecuente la cistitis aislada.

- Niños de edad escolar:

— Pielonefritis: fiebre (temperatura > 38 °C), escalofríos, vómitos, malestar general, dolor abdominal, dolor lumbar o sensibilidad dolorosa acentuada en el ángulo costovertebral.

— Cistitis: disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, micción dolorosa, urgencia miccional o retención, dolor en hipogastrio o enuresis. Puede haber, como mucho, febrícula, y a veces hay hematuria franca.

El síndrome miccional no siempre se debe a una IU bacteriana. La sintomatología puede sugerirnos que un paciente tiene una IU, pero la confirmación diagnóstica radica en el estudio bacteriológico.

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Anamnesis

(Ver **Tabla 2**)

4.2. Exploración física

Exploración general por aparatos, como es habitual, con especial atención en:

- Exploración abdominal con palpación para descartar fecalomás y masas vesicales o renales.

Tabla 2. Anamnesis ante paciente con sospecha de infección urinaria

Antecedentes personales	Estancamiento ponderal Hábito miccional, hábito deposicional, estreñimiento Relaciones sexuales en adolescentes
Antecedentes obstétricos	Ecografías gestacionales, diagnóstico prenatal de malformaciones nefrourológicas
Antecedentes patológicos	IU previas, exploraciones complementarias nefrourológicas previas, episodios de fiebre de origen desconocido, litiasis renales
Antecedentes familiares	Litiasis renales, enfermedad renal crónica, RVU
Sintomatología	Fiebre, vómitos, anorexia, irritabilidad, escalofríos, síndrome miccional, enuresis, dolor hipogástrico, dolor lumbar

IU: infecciones urinarias; **RVU:** reflujo vesicoureteral.

- Exploración lumbar con inspección, palpación y puñopercusión.
- Exploración de genitales externos en busca de fimosis, sinequias de labios, balanitis y vulvovaginitis.
- Somatometría y tensión arterial.

4.3. Exploraciones complementarias

4.3.1. Estudio de la orina

Para diagnosticar una IU no solo es necesario reconocer las manifestaciones clínicas, sino que se debe confirmar mediante un cultivo de orina recogido, procesado e interpretado de forma correcta.

La recogida de orina se debe realizar siempre antes de iniciar el tratamiento con antibioterapia empírica. Con la orina se realizará un uroa-

nálisis como cribado y, si resulta alterado o la sospecha de IU es alta, se debe realizar urocultivo. Si la siembra del urocultivo se demora más de 20 minutos, la muestra de orina se deberá conservar refrigerada entre 0 y 4 °C durante un máximo de 24 horas.

En los pacientes continentes se recogerá la orina a mitad de la micción (chorro medio), con higiene previa de los genitales y retracción del prepucio o separación de labios mayores. Esta muestra de orina nos servirá para realizar el uroanálisis y el urocultivo.

En los niños y niñas no continentes, el sondaje vesical (SV) junto con la punción suprapúbica (PSP) son las técnicas de elección. Esta última es especialmente útil en neonatos o lactantes pequeños. Dado que es una técnica que precisa experiencia, es recomendable realizarla con control ecográfico.

Las muestras obtenidas mediante métodos no invasivos (bolsa perineal, compresa estéril en el pañal) en los pacientes no continentes son muestras con elevadas tasas de contaminación y que, por lo tanto, no se deben cultivar nunca, ya que no son valorables. Solo nos servirán como cribado para descartar IU mediante un uroanálisis negativo, ya que si resulta positivo se deberá confirmar con un método más fiable.

Del mismo modo, las muestras de recogida al vuelo o al acecho en estos pacientes nos podrían servir de cribado, pero todavía no existe una validación de este método para realizar cultivo de las mismas.

Para iniciar un tratamiento precoz previo al resultado del urocultivo es crucial una correcta

interpretación del uroanálisis o sedimento de orina^{5,6} (**Tabla 3**).

El urocultivo nos permite cuantificar la cantidad de colonias y con ello, confirmar o descartar la infección, identificar el microorganismo causante y conocer la sensibilidad antibiótica. Para considerar que la bacteriuria es significativa existen diferentes puntos de corte según el método de recogida de orina. La interpretación de los resultados siempre se debe relacionar con la situación clínica del paciente (**Tabla 4**).

4.3.2. Determinaciones analíticas

Las IU de vías bajas sin fiebre no precisan de otras exploraciones complementarias. En las IU con sospecha clínica de afectación renal es recomendable realizar una analítica sanguínea para estudiar la función renal y los signos biológicos de inflamación, como la proteína C reactiva (PCR) o la procalcitonina (PCT), y cursar un hemocultivo.

En aquellos pacientes con sospecha de sepsis o pacientes menores de tres semanas se tendrá

Tabla 3. Interpretación de uroanálisis y sedimento de orina

Prueba	Sensibilidad %	Especificidad %
Esterasa leucocitaria	83 (67-94)	78 (64-92)
Nitritos	53 (15-82)	98 (90-100)
Esterasa leucocitaria o nitritos	93 (90-100)	72 (58-91)
Sedimento: leucocitos	73 (32-100)	81 (45-98)
Microscopio: bacterias	81 (16-99)	83 (11-100)
Positividad a cualquiera de las anteriores pruebas	99,8 (99-100)	70 (60-92)

Tabla 4. Interpretación de urocultivo

Método de recogida de orina	Recuento de colonias	Probabilidad de infección
Punción suprapública	> 100 ufc/ml	Muy probable (> 99%)
Sondaje vesical	> 50 000 ufc/ml	Muy probable (95%)
	> 10 000 ufc/ml	Probable
	1 000-10 000 ufc/ml	Possible
	< 1 000 ufc/ml	Improbable
Micción voluntaria		
Niño	> 10 000 ufc/ml	Probable
	< 10 000 ufc/ml	Improbable
Niña	> 100 000 ufc/ml	Probable (80%)
	10 000-100 000 ufc/ml	Possible
	< 10 000 ufc/ml	Improbable

ufc: unidades formadoras de colonias.

que valorar individualmente la necesidad de realizar una punción lumbar.

4.3.3. Pruebas de imagen

En el momento de la infección aguda, en general, no es preciso realizar ninguna prueba de imagen. En caso de mala evolución con sospecha de complicación local se podría realizar una ecografía.

Actualmente no se recomienda realizar una gammagrafía en este momento, excepto en

situaciones excepcionales en las que se necesite una confirmación diagnóstica y las pruebas microbiológicas no nos ayuden a ello.

5. TRATAMIENTO

(Ver **Tabla 5**)

El objetivo fundamental del tratamiento de la infección urinaria es aliviar la sintomatología y prevenir las complicaciones como el daño renal, erradicando el agente infeccioso. Por lo tanto,

Tabla 5. Tratamiento empírico de la infección urinaria pediátrica

Situación clínica		Antibiótico	Dosis	Duración
Cistitis	< 12 años	Cefuroxima axetilo	20-30 mg/kg/día, c/12 h	2-4 días
		Cefixima	8 mg/kg/día c/24 h	
		Amoxicilina-clavulánico	35-40 mg/kg/día c/8 h	
	> 12 años	Cualquier fármaco de < 12 años o:		
		Fosfomicina-trometamol	3 g	Dosis única
Pielonefritis	No ingreso	Cefixima	8 mg/kg/día c/12 h	7-10 días
		Cefuroxima	30-40 mg/kg/día c/12 h	
	Ingreso sano y > 3 meses	Gentamicina	5 mg/kg/día c/24 h	7-10 días ^c
		Amikacina ^a	15-20 mg/kg/día c/24 h	
		Cefotaxima ^b	150 mg/kg/día c/6-8 h	
		Ceftriaxona ^b	50-75 mg/kg/día c/12 h	
	Ingreso urópata o < 3 meses	Ampicilina + Gentamicina	200 mg/kg/día c/6 h + 5 mg/kg/día c/24 h	
		Ampicilina + Amikacina ^a	200 mg/kg/día c/6 h + 15-20 mg/kg/día c/24 h	
		Ampicilina + Cefotaxima ^b	200 mg/kg/día c/6 h + 150 mg/kg/día c/6-8 h	

^aAmikacina de elección si resistencias a gentamicina > 10%. ^bCefotaxima o ceftriaxona si sepsis o meningitis. ^cDe dos a tres semanas en nefronía; tres semanas si absceso renal.

debe iniciarse de manera precoz tras la recogida de las muestras de cultivo. Si la evolución clínica es la adecuada, no es necesario realizar un urocultivo de control al finalizar el tratamiento.

La antibioterapia empírica, la vía de administración y la duración variarán en función del tipo de infección, las características propias del paciente, así como el patrón local de resistencias bacterianas a los diferentes antibióticos, evitando aquellos antimicrobianos que presenten resistencias ≥ 10-15%.

5.1. Cistitis

Las IU de vías urinarias bajas son tributarias a pautas cortas de tratamiento de 2-4 días por vía oral⁷.

En menores de seis años, el tratamiento recomendado son cefalosporinas orales de segunda o tercera generación (cefuroxima axetilo o cefixima). Como alternativa, puede considerarse amoxicilina/clavulánico.

En mayores de 12 años, además de las pautas anteriores, es una alternativa la fosfomicina-trometamol. Dado que es una dosis única, puede resultar de mayor comodidad.

5.2. Pielonefritis

La mayoría de los pacientes con IU de vías urinarias altas podrán ser tratados con antibioterapia oral de manera ambulatoria, siendo reevaluados a las 48 horas. Sin embargo, existen ciertas situaciones que requerirán de antibioterapia empírica endovenosa y, por lo tanto, de ingreso hospitalario.

En los pacientes con pielonefritis candidatos a antibioterapia empírica oral, el fármaco de

elección en nuestro medio es la cefixima. Como alternativa, se podría utilizar la cefuroxima siempre y cuando las tasas de resistencias sean inferiores al 10%.

Situaciones que requieren antibioterapia endovenosa son:

- Menores de tres meses.
- Uropatía obstructiva.
- Reflujo vesicoureteral (RVU) de alto grado (IV-V).
- Inmunosupresión significativa.
- Afectación del estado general.
- Imposibilidad de asegurar la toma de medicación o de un seguimiento correcto.
- Fracaso de tratamiento oral (persistencia de fiebre o afectación del estado general tras 48 horas de tratamiento correcto).
- Microorganismo resistente a antibióticos orales.

Entre estos pacientes, podemos distinguir diferentes grupos según las situaciones:

- En el niño sano mayor de tres meses que precisa hospitalización, el fármaco de elección es un aminoglucósido (gentamicina, amikacina según las resistencias locales). En caso de que se trate de una sepsis de origen desconocido o meningitis, el fármaco de elección es una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima).
- En el paciente menor de tres meses o que presente una uropatía obstructiva o RVU de

grado IV-V, es necesario ampliar la cobertura antibiótica para cubrir microorganismos menos habituales, como *Enterococcus* spp. Por lo tanto, se debe añadir al aminoglucósido o a la cefalosporina de tercera generación la ampicilina.

- En pacientes con infección o colonización previa por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) pueden utilizarse aminoglucósidos, preferentemente amikacina, según el patrón de resistencias locales y, en casos graves, carbapenémicos.

El cambio de antibioterapia endovenosa a oral se puede realizar cuando se hayan resuelto las manifestaciones clínicas, el paciente esté evolucionando favorablemente y se conozca el patrón de susceptibilidad a antimicrobianos del agente causal. Se debe escoger un antibiótico con buena difusión en el parénquima renal, bien tolerado, con baja toxicidad y del menor espectro posible.

La duración del tratamiento de una pielonefritis no complicada es de 7-10 días⁸⁻¹⁰, aunque podría prolongarse hasta dos semanas en neonatos o pacientes con sepsis. Algunos autores recomiendan hasta tres semanas si existen complicaciones como nefronía lobar o absceso renal.

6. SEGUIMIENTO

Los objetivos del seguimiento después de una IU son estudiar las posibles complicaciones de dicha infección, conocer si existen factores que favorezcan nuevas infecciones de orina y evitar recurrencias. A pesar de ello, en la actualidad,

la indicación de realizar pruebas de imagen después de una IU, así como la necesidad de seguimiento, son controvertidas y se debe individualizar para evitar radiaciones y pruebas invasivas innecesarias.

6.1. Pruebas de imagen

Se recomienda realizar una ecografía renovesical después de una primera IU de vías altas a todos los pacientes tras 2-4 semanas de la infección¹¹.

En pacientes con alteración ecográfica o IU atípicas o recurrentes, especialmente menores de dos años, se recomienda realizar una cistografía. Existen diferentes tipos de cistografía: radiológica convencional o CUMS, isotópica directa (CID) e indirecta (CII) y ecocistografía. Actualmente, la ecocistografía, si está disponible, es la técnica de elección, ya que tiene un rendimiento diagnóstico comparable a las otras técnicas, con una sensibilidad del 80-100% en el diagnóstico de RVU sin irradiar al paciente⁸. Estas exploraciones se pueden realizar tras la infección aguda sin tener que demorar su realización.

Algunos autores recomiendan realizar en menores de 3-4 años una gammagrafía a los seis meses de la infección en situaciones de IU atípica o recurrente.

6.2. Prevención de recurrencias

Existe una serie de recomendaciones no farmacológicas que debemos transmitir para evitar o reducir nuevos episodios de IU:

- Establecer un hábito miccional con micciones completas y frecuentes, evitando ma-

los hábitos como la retención voluntaria de orina.

- Corregir el estreñimiento y las disfunciones vesicointestinales.
- Ingerir una cantidad de líquidos adecuada.
- La circuncisión podría plantearse en pacientes varones con IU recurrente.

No existe evidencia para recomendar otras medidas como el cambio frecuente de pañales, el uso de probióticos o el jugo de arándanos.

La indicación de profilaxis antibiótica para prevenir una nueva IU cada vez es más cuestionada y tiene indicaciones más restrictivas. Esto se debe a su escasa eficacia a la hora de reducir las IU o el desarrollo de cicatrices renales, así como al riesgo de infecciones por patógenos multirresistentes. Por lo tanto, la indicación se debe personalizar y revalorar durante el seguimiento. Puede considerarse prescribir profilaxis antibiótica a los pacientes con:

- RVU de grado IV-V.
- Uropatía obstructiva.
- IU recidivantes.

El antibiótico ideal para realizar la profilaxis es el cotrimoxazol debido a su espectro reducido, gran concentración en orina y poca alteración de la flora entérica (1-2 mg/kg de trimetoprim cada 24 horas). En los pacientes menores de seis semanas se utilizan, de forma transitoria, amoxicilina o cefadroxilo (15 mg/kg/día o 10 mg/kg/día cada 24 horas, respectivamente).

El paciente que no recibe profilaxis antibiótica diaria, pero se tiene que realizar una exploración complementaria con cateterización uretral (cistografía directa o ecocistografía), requiere una dosis única aislada de antibiótico 60 minutos antes de la prueba. El fármaco de elección en este caso es amoxicilina-ácido clavulánico (20 mg/kg).

Tampoco existe un consenso en la duración de la profilaxis, pero la indicación de esta se tiene que reconsiderar e individualizar a lo largo del seguimiento en función de lo efectiva que esté siendo, de la edad del paciente y del tiempo desde su inicio. En general, no se recomienda prolongarla más de 12-24 meses⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. González M, Salmón A, García S, Arana E, Mintegi S, Benito J. Prevalencia de las infecciones del tracto urinario en niños menores de 2 años con fiebre alta en los servicios de urgencias. An Pediatr (Barc). 2019;91(6):386-93.
2. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. Lancet. 2020;395:1659-68.
3. Tzimenatos L, Mahajan P, Dayan PS, Vitale M, Linakis JG, Blumberg S, et al. Accuracy of the urinalysis for urinary tract infections in febrile infants 60 days and younger. Pediatrics. 2018;141(2):e20173068.
4. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. En: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2022 [en línea] [consultado el 05/12/2022]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng224
5. Piñeiro R, Cilleruelo MJ, Ares J, Baquero-Artiago F, Silva JC, Velasco R, et al. Recomendaciones so-

- bre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. *An Pediatr (Barc)*. 2019;90(6):400.e1-e9.
6. Velasco R, Benito H, Mozum R, Trujillo JE, Merino PA, Torre M, et al. Importance of urine dipstick in evaluation of young febrile infants with positive urine culture. *Pediatr Emer Care*. 2016;32:851-5.
7. Kaufman J, Temple-Smith M, Sanci L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatrics Open*. 2019;3:e000487.
8. Zhu B, Liu Y, Wang H, Duan F, Mi L, Liang Y. Clinical guidelines of UTIs in children: quality appraisal with AGREE II and recommendations analysis. *BMJ Open*. 2022;12:e057736.
9. McTaggart S, Danchin M, Ditchfield M, Hewitt I, Kausman J, Kennedy S, et al. KHA-CARI guideline: diagnosis and treatment of urinary tract infection in children. *Nephrology*. 2015;20:55-60.
10. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, Chimenz R, Guarino S, La Manna A, et al. Update Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first urinary tract infections in young children. *Acta Paediatr*. 2020;109: 236-47.
11. González Rodríguez JD, Justa Roldán MJ. Infección de las vías urinarias en la infancia. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2022;1:103-29.

Infecciones de piel y partes blandas

Inés Marín Cruz⁽¹⁾, Jaume Carrasco Colom⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Infectología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

⁽²⁾Unidad de Infectología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca.

Marín Cruz I, Carrasco Colom J. Infecciones de piel y partes blandas. Protoc diagn ter pediatr. 2023;2:271-283.



RESUMEN

Las infecciones de piel y partes blandas están entre las infecciones más frecuentes en Pediatría. Los microorganismos implicados con mayor frecuencia son *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*). En ciertas situaciones deberá sospecharse que el *S. aureus* sea resistente a la meticilina (SARM). Las infecciones bacterianas de la piel pueden ocurrir a diferentes niveles de profundidad implicando la epidermis (impétigo), la dermis (ectima, erisipela) o el tejido celular subcutáneo (celulitis, abscesos subcutáneos), mientras que las infecciones de partes blandas se extenderán a mayor profundidad y afectarán a la fascia (fascitis necrotizante) o el músculo (piomiositis). Asimismo, puede producirse la infección de anejos cutáneos, dando lugar a foliculitis, forúnculos, ántrax, hidrosadenitis o paroniquia, o a manifestaciones cutáneas mediadas por toxinas en el seno de una infección por *S. aureus* o *S. pyogenes* (síndrome de la piel escaldada estafilocócica, síndrome del shock tóxico estafilocócico o estreptocócico). El diagnóstico es fundamentalmente clínico en la mayor parte de los casos y precisa confirmación microbiológica en circunstancias especiales (complicaciones, pacientes de riesgo o mala evolución). El tratamiento antibiótico se debe iniciar de forma empírica cubriendo *S. aureus* y *S. pyogenes* y añadiendo un antibiótico con actividad inhibidora de la síntesis de toxinas cuando sea necesario. En este protocolo también se revisarán las infecciones tras mordedura: manifestaciones clínicas, agentes etiológicos, diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: impétigo; ectima; erisipela; celulitis; abscesos subcutáneos; fascitis necrotizante; piomiositis.

SKIN AND SOFT TISSUE INFECTIONS

ABSTRACT

Skin and soft tissue infections are among the most frequent infections in the pediatric patient. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) and *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) are the most frequently involved microorganisms. Given certain circumstances, methicillin-resistant *S. aureus*

(MRSA) should be suspected. Bacterial skin infections can affect different cutaneous depths, involving the epidermis (impetigo), the dermis (ecthyma, erysipelas) or the subcutaneous tissue (cellulitis, subcutaneous abscesses), whereas soft tissue infections spread deeper involving the fascia (necrotizing fasciitis) or the muscle (pyomyositis). In addition, there can be adnexal infections, such as folliculitis, furuncles, carbuncle, hidradenitis, or paronychia; as well as toxin-mediated cutaneous syndromes in the context of a *S. aureus* or *S. pyogenes* infection (scalded skin syndrome, staphylococcal or streptococcal toxic shock syndrome). In most cases, the diagnosis can be made on clinical grounds, being microbiological confirmation only needed under special circumstances (complications, risk patients, poor clinical evolution). Antibiotic treatment must be empirically initiated, covering *S. aureus* and *S. pyogenes*, adding an antibiotic that inhibits toxin production when indicated. In this protocol, infection following bites will be also reviewed: clinical manifestations, etiological agents, diagnosis, and treatment.

Key words: impetigo; ecthyma; erysipelas; cellulitis; subcutaneous abscesses; necrotizing fasciitis; pyomyositis.

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones de piel y partes blandas, con un amplio espectro de gravedad (desde leves, como el impétigo, hasta muy graves, como la fascitis necrotizante), están entre las infecciones más frecuentes en Pediatría ([Tabla 1](#)).

Al ser la piel la primera barrera de defensa del organismo (mediante mecanismos protectores como el estrato córneo de la epidermis, la matriz lípida extracelular ácida de los corneocitos, la actividad antimicrobiana de los queratinocitos y la microbiota cutánea residente), toda alteración en ella favorece la aparición de infecciones. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de infecciones son: el deterioro de la integridad de la piel (heridas, úlceras, intertrigo), dermatosis (dermatitis atópica), factores externos (higiene deficitaria, elevadas temperatura y humedad) y otros como la colonización por *S. aureus* o las

inmunodeficiencias (primarias, como enfermedad granulomatosa crónica o síndrome de hiper-IgE, o secundarias, como el tratamiento quimioterápico).

Los microorganismos implicados con mayor frecuencia son *S. aureus* y *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), considerados microbiota cutánea transitoria, que provocan patología si se dan las condiciones comentadas con anterioridad. En algunas situaciones, debería sospecharse que el *S. aureus* pueda ser resistente a la meticilina (SARM); en este sentido, se han descrito tasas de SARM adquirido en la comunidad (SARM-AC) del 16,2% en infecciones estafilocócicas comunitarias en edad pediátrica en España¹. Se deberá tener un alto índice de sospecha en: celulitis extensas, abscesos recurrentes en el niño o sus convivientes, procedencia de zonas de alta endemia (Asia, América o Europa del Este), convivientes de portadores o mala respuesta al tratamiento convencional².

Tabla 1. Resumen de las infecciones de piel y partes blandas

Infección	Localización	Clínica	Tratamiento
Impétigo	Epidermis	No ampolloso: erosión superficial con costra melicérica Ampolloso: ampollas superficiales de 1-5 cm	Antibioterapia tópica: Mupiroicina, ácido fusídico Si extenso: cefadroxilo vo Duración: 5-7 días
Ectima	Epidermis y dermis	<i>Streptococcus pyogenes</i> : úlcera con costra y borde elevado <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ectima gangrenoso): úlcera con escara negra	Antibioterapia sistémica: vo: cefadroxilo/iv: cefazolina iv: antibiótico antipseudomónico Duración: 7-10 días
Erisipela	Dermis superior y sistema linfático	Placa eritematosa, brillante, indurada de bordes bien definidos A veces, con vesículas o ampollas Asocia clínica sistémica	Antibioterapia sistémica: vo: cefadroxilo, amoxicilina iv: cefazolina, ampicilina Duración: 10 días
Celulitis	Dermis y tejido celular subcutáneo	Placa eritematosa de bordes mal definidos no sobreelevados Puede acompañarse de clínica sistémica	Antibioterapia sistémica: vo: cefadroxilo iv: cefazolina Duración: 7-10 días
Absceso subcutáneo	Dermis y tejido celular subcutáneo	Nódulo eritematoso fluctuante	Drenaje quirúrgico En casos seleccionados, antibioterapia sistémica
Fascitis necrotizante	Fascia	Dolor intenso desproporcionado a los hallazgos físicos Fase final: coloración cutánea azul grisácea y ampollas hemorrágicas Síntomas sistémicos y shock tóxico	Desbridamiento quirúrgico extenso Antibioterapia sistémica iv precoz: betaláctamico + clindamicina Valorar IGIV
Piomiositis	Músculo	Dolor muscular y signos inflamatorios locales Se acompaña de clínica sistémica	Antibioterapia sistémica: iv: cefazolina, cloxacilina Duración: 3-4 semanas

vo: vía oral; **iv:** intravenoso; **IGIV:** inmunoglobulina intravenosa.

Las infecciones bacterianas de la piel pueden ocurrir a diferentes niveles de profundidad, implicando la epidermis (impétigo), la dermis (ectima, erisipela) o el tejido celular subcutáneo (celulitis, abscesos subcutáneos), mientras que las infecciones de partes blandas pueden extenderse a mayor profundidad y afectar la fascia (fascitis necrotizante) o el músculo (piomiositis).

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Únicamente se precisará confirmación microbiológica en circunstancias especiales, como mala evolución con tratamiento antibiótico empírico, pacientes con inmunosupresión (quimioterapia, inmunodeficiencias primarias) o sospecha de complicaciones. En dicho caso, se recogerán cultivos de aspirado, drenaje o biopsia de la lesión y/o hemocultivo; no se

mandarán cultivos de frotis superficiales. Es imprescindible recoger en la anamnesis: estado de inmunidad, procedencia del paciente e historia de viajes recientes, traumatismos y antibioterapia previa.

El tratamiento debe iniciarse de forma empírica y, dado que los microorganismos más frecuentemente implicados son *S. aureus* y *S. pyogenes*, el tratamiento antibiótico debe ir dirigido a ellos (**Tabla 2**). Las penicilinas antiestafilocócicas como la cloxacilina y las cefalosporinas de primera generación son una opción excelente, puesto que cubren ambos microorganismos manteniendo un espectro estrecho. En el caso de presencia o sospecha de SAMR-AC, la clindamicina y el trimetoprim-sulfametoazol (TMP-SMX) constituyen una buena alternativa. En el estudio COSACO, en el que se estudiaba la colonización nasal por *S. aureus* de la población pediátrica en España, se describió una resistencia a clindamicina en el SAMR del 26%³.

2. IMPÉTIGO

Es una infección de la epidermis muy contagiosa y frecuente. Puede aparecer a cualquier edad, con mayor incidencia en menores de cinco años, y disminuye de forma drástica tras los 14 años. Es más frecuente al inicio de verano. El contagio se produce por autoinoculación o por contacto directo o a través de fómites. Produce lesiones epidérmicas no cicatriciales, bien delimitadas, generalmente en zonas expuestas, y puede adoptar las formas ampollosa o no ampollosa:

- La forma no ampollosa es la más frecuente (70% de los casos), causada por *S. aureus*,

Tabla 2. Dosis y pautas de antibioterapia empírica

Antibiótico	Dosis
Antibioterapia tópica	
Mupiroicina	1 aplicación/8 h
Ácido fusídico	1 aplicación/8 h
Antibioterapia sistémica	
Cefadroxilo vo	30 mg/kg/día/12 h
Cefazolina iv	50-100 mg/kg/día/8 h
Cloxacilina vo/iv	100-200 mg/kg/día/6 h
Amoxicilina vo	50 mg/kg/día/8 h
Ampicilina iv	100-200 mg/kg/día/6 h
Amoxicilina-ácido clavulánico	vo: 40 mg/kg/día/8 h iv: 100 mg/kg/día/8 h
Sospecha de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina	
Trimetoprim-sulfametoazol	20 mg/kg/día (TMP)/12 h
Clindamicina	vo: 10-30 mg/kg/día/8 h iv: 20-40 mg/kg/día/6-8 h
Vancomicina	40-60 mg/kg/día/6-8 h
Linezolid (vo, iv)	< 5 años: 10 mg/kg/dosis/8 h 5-11 años: 10 mg/kg/dosis/12 h ≥ 12 años: 600 mg/12 h
Alergia a betalactámicos	
Clindamicina	vo: 10-30 mg/kg/día/8 h iv: 20-40 mg/kg/día/6-8 h
Macrólidos	Eritromicina: 30-50 mg/kg/día/6-8 h Claritromicina: 15 mg/kg/día/12 h Azitromicina: 10 mg/kg/día/24 h

vo: vía oral; **iv:** intravenoso; **TMP:** trimetoprim.

S. pyogenes y, ocasionalmente, estreptococos de los grupos C y G. Las lesiones progresan desde máculas milimétricas hasta pápulas; posteriormente, a vesículas/pús-

tulas; y finalmente, terminan en una erosión superficial con la característica costra melicérica. Las lesiones suelen distribuirse alrededor de la nariz o la boca, tronco, nalgas, periné, axilas y extremidades. Puede producir prurito y no cursa con síntomas sistémicos.

- En la forma ampollosa, causada por *S. aureus*, productor de toxinas epidermolíticas A y B, las lesiones son inicialmente vesículas o pústulas que evolucionan a ampollas superficiales de 1-5 cm de contenido más o menos turbio que, tras su ruptura, dejan una lesión eritematosa sobre la que se forma una costra fina.

La principal **complicación** del impétigo es la extensión local (celulitis, linfadenitis) y, más raramente, puede producir bacteriemia y complicaciones sistémicas como neumonía, osteomielitis, artritis séptica o sepsis. En caso de impétigo estreptocócico, otra complicación rara sería la glomerulonefritis aguda postestreptocócica (GNAPE).

El **diagnóstico** es clínico y puede realizarse cultivo del exudado o de la ampolla. El diagnóstico diferencial incluye: picaduras, eccemas, herpes simple y quemaduras.

El **tratamiento** del impétigo se realiza con antibióticos tópicos como la mupirocina o el ácido fusídico cada ocho horas durante 5-7 días. Si las lesiones son extensas, hay síntomas sistémicos o la infección se da en un paciente inmunodeprimido, podría valorarse tratamiento antibiótico oral con una cefalosporina de primera generación (cefazolina intravenosa o cefadroxilo oral) o, en caso de sospecha de SAMR-AC, clindamicina o TMP-SMX.

3. ECTIMA

Es una infección cutánea ulcerativa poco frecuente que se extiende a través de epidermis hasta la dermis, causada por *S. pyogenes* con mayor frecuencia, seguido de *S. aureus*. Suele localizarse en miembros inferiores. Inicia como impétigo no ampolloso o sobreinfección de una lesión previa, evolucionando a una úlcera con costra y borde elevado que cura dejando cicatriz.

Las posibles **complicaciones** son: linfangitis, celulitis y glomerulonefritis postestreptocócica (GNAPE).

De especial mención es el ectima gangrenoso, causado por *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), secundario a bacteriemia en pacientes neutropénicos. Inicialmente, aparece una mácula/pápula eritematosa que evoluciona a vesícula y, finalmente, a úlcera con bordes sobreelevados, halo eritemato-violáceo y costra central negra. Para el diagnóstico del ectima gangrenoso son necesarios la extracción de hemocultivo y el cultivo de la biopsia de la lesión.

Para el **tratamiento del ectima** está indicado el tratamiento antibiótico sistémico con cefalosporinas de primera generación (cefazolina IV o cefadroxilo oral) durante 7-10 días. Si existe alergia o intolerancia: clindamicina o macrólido. Para el ectima gangrenoso, se indica tratamiento antibiótico sistémico intravenoso (iv) con cobertura antipseudomónica.

4. ERISIPELA

Es una infección superficial que afecta a la dermis superior y al sistema linfático. Está causada en la mayoría de los casos por *S. pyogenes* o estrepto-

cocos de los grupos B, C o G, y en un porcentaje pequeño, por *S. aureus*⁴. Requiere una puerta de entrada como abrasiones, úlceras o picaduras de insecto. En neonatos puede originarse en el cordón umbilical y extenderse a la pared abdominal.

Su inicio es brusco, con una placa eritematosa, caliente, brillante, indurada y dolorosa que, característicamente, presenta bordes bien definidos y ligeramente elevados. Su localización más frecuente es en miembros inferiores (70-80%) y en cara (5-20%). Suele asociar sintomatología sistémica con fiebre, escalofríos y malestar. Puede acompañarse de pústulas, vesículas y ampollas; estas últimas son un marcador de gravedad.

Pueden aparecer **complicaciones** como sepsis, síndrome del shock tóxico estreptocócico, endocarditis y meningitis, aunque son raras en los pacientes sin factores de riesgo.

El **diagnóstico** es clínico. El diagnóstico diferencial incluye: dermatitis de contacto, quemaduras y celulitis.

El **tratamiento** requiere tratamiento antibiótico sistémico. Generalmente, podrá hacerse por vía oral con una cefalosporina de primera generación (cefadroxilo) o, dado que el principal agente etiológico es el *S. pyogenes*, podría valorarse el uso de penicilina o amoxicilina durante diez días. En caso de pacientes inmunodeprimidos, lactantes, afectación del estado general o lesiones > 5 cm, deberá valorarse el ingreso hospitalario para tratamiento antibiótico parenteral.

5. CELULITIS

Consiste en una infección con afectación de la dermis y del tejido celular subcutáneo. Los gérmenes implicados con mayor frecuencia son *S.*

aureus o *S. pyogenes*. Otros microorganismos menos frecuentes son *Streptococcus agalactiae* y bacilos gramnegativos en neonatos y entrobacterias en pacientes inmunodeprimidos. Son factores predisponentes los traumatismos, las heridas, las picaduras de insecto y las infecciones cutáneas preexistentes (impétigo, ectima).

La lesión característica es una placa con bordes mal definidos no sobrelevados, edematosas, caliente, eritematosa y dolorosa, que puede acompañarse de linfangitis y adenopatías y síntomas sistémicos. Se localiza más frecuentemente en miembros inferiores.

Como **complicaciones**, podemos encontrar la formación de abscesos subcutáneos o la afectación de estructuras más profundas por contigüidad (fascitis necrotizante, artritis, osteomielitis) y, raramente, bacteriemia y endocarditis.

El **diagnóstico** es clínico, pero en casos muy concretos en los que existan dudas diagnósticas (mala evolución con tratamiento empírico, pacientes inmunocomprometidos) se podría considerar la realización de un estudio microbiológico mediante cultivo de aspiración (rendimiento del 10%) o de biopsia (rendimiento del 20%) de la lesión. La ecografía puede ser útil para el diagnóstico diferencial con otras entidades como los abscesos o la fascitis necrotizante en caso de duda diagnóstica.

El **tratamiento** consiste en antibioterapia sistémica con cobertura frente a *S. aureus* y *S. pyogenes*, que podría iniciarse por vía oral de forma ambulatoria con control estrecho, excepto si hay afectación del estado general

o si se trata de lactantes o pacientes inmunodeprimidos, en cuyo caso deberá administrarse por vía parenteral. Se recomienda el uso de una cefalosporina de primera generación (cefadroxilo oral o cefazolina iv). Si existe alergia a betalactámicos o si se sospecha SAMR-AC, se podría administrar clindamicina o TMP-SMX. La duración recomendada es de 7-10 días.

6. ABSCESO SUBCUTÁNEO

Colección purulenta rodeada de una pared formada por leucocitos, bacterias y tejido necrótico que se localiza en la dermis o en el tejido celular subcutáneo. Se forma por extensión local de una infección cutánea (complicación), tras un traumatismo o por diseminación hematógena. Los agentes etiológicos más frecuentes son *S. aureus* (incluido SAMR-AC), seguido de *S. pyogenes*. En caso de que la lesión se localice cerca de mucosas (regiones peribucal o perianal), deberá pensarse en la microbiota de dichas localizaciones (bacilos gramnegativos [BGN] y anaerobios)⁵. Clínicamente, se manifiestan como un nódulo eritematoso y doloroso, inicialmente firme, que progres a fluctuante. No suele haber síntomas sistémicos, a no ser que haya una extensión a tejidos más profundos o una bacteriemia.

Los pacientes con síndrome de hiper-IgE o enfermedad granulomatosa crónica son susceptibles a la formación de abscesos recurrentes.

El diagnóstico se realiza mediante la clínica y el cultivo de las muestras del material purulento drenado. Mediante ecografía podría hacerse el diagnóstico diferencial con la celulitis.

La base del tratamiento es el drenaje, que suele ser suficiente para la curación en pacientes sin patología de base. Se podría valorar tratamiento antibiótico sistémico en caso de inmunodeprimidos, lactantes, afectación del estado general o lesiones múltiples. En dicho caso, se utilizarán cefalosporinas de primera generación. Dependiendo de la localización, podrá valorarse la cobertura de anaerobios (con amoxicilina-ácido clavulánico o clindamicina), dirigiendo posteriormente el tratamiento antibiótico según el resultado del cultivo. En caso de factores predisponentes comentados con anterioridad, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de infección por SAMR-AC y tratarla con clindamicina o TMP-SMX.

7. FASCITIS NECROTIZANTE

Se trata de una infección grave y rápidamente progresiva, poco frecuente en edad pediátrica, que produce necrosis de la fascia, el tejido adiposo y los músculos. Según el agente microbiano causante, se diferencian dos tipos:

- Tipo I: infección polimicrobiana en la que se aislan bacterias aerobias (BGN, enterococos, estreptococos, *S. aureus*) y anaerobios (*Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp.). Está relacionada con traumatismos, cirugías o inmunosupresión. Si afecta al periné, se denomina gangrena de Fournier.
- Tipo II: infección monomicrobiana en la que se aísla *S. pyogenes*. Está relacionada con cirugías, heridas penetrantes, quemaduras o varicela. Se caracteriza por una necrosis de extensión rápida y una toxicidad sistémica grave. Es el tipo más frecuente en niños.

Las extremidades son la localización más frecuente y en los niños no es infrecuente la afectación del tronco. Clínicamente, se caracteriza por un dolor intenso, desproporcionado a los hallazgos físicos. Con la evolución aparecerán eritema, edema y calor, con piel brillante y tensa y dolor intenso. Progresa rápidamente (24-48 horas), con cambio de coloración cutánea de rojo a púrpura y, por último, azul grisáceo, que puede asociar ampollas hemorrágicas. No es raro el síndrome compartimental. Se acompaña de síntomas sistémicos: fiebre alta, alteración del estado general, taquicardia y shock tóxico.

La exploración quirúrgica da el **diagnóstico** definitivo y permite la toma de muestras para cultivo. La sospecha diagnóstica inicial es clínica. Se deberán solicitar analítica, hemocultivo y pruebas de imagen (ecografía, tomografía computarizada [TC] y/o resonancia magnética nuclear [RMN], siendo la TC la prueba de elección en el manejo inicial) que pueden detectar la presencia de gas tisular.

El diagnóstico diferencial, en fases iniciales, se realiza con la celulitis. Un dolor desproporcionado o la presencia de anestesia deben hacer sospechar una fascitis necrotizante.

El **tratamiento** debe instaurarse rápidamente y es fundamental el desbridamiento quirúrgico extenso. De forma inicial e inmediata, debe iniciarse tratamiento antibiótico intravenoso de amplio espectro, asociando un betalactámico a clindamicina⁶ (por su actividad inhibidora de la síntesis de toxinas) en espera de los cultivos obtenidos en el acto quirúrgico. Se podría considerar la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) como tratamiento adyuvante.

8. PIOMIOSITIS

Es una infección bacteriana aguda del músculo esquelético originada tras una bacteriemia⁷. El principal agente etiológico es *S. aureus* (90%). Otros microorganismos implicados son: *S. pyogenes*, BGN y *Streptococcus pneumoniae*. Puede haber factores predisponentes, como traumatismos, esguince muscular o ejercicio vigoroso. Habitualmente, se localiza en los músculos largos de los miembros inferiores y el tronco. Tiene una evolución subaguda, con varios días de dolor muscular leve y febrícula que dan paso, posteriormente, a la aparición de signos inflamatorios locales (dolor intenso, eritema, edema, calor), fiebre y formación de abscesos con fluctuación a la exploración.

El **diagnóstico** se realiza mediante pruebas de imagen: ecografía, TC o RMN (método de preferencia).

Se iniciará **tratamiento** endovenoso con cloxacilina o cefazolina. En caso de que el agente causal sea *S. pyogenes*, es más frecuente la necesidad de desbridamiento quirúrgico y el tratamiento antibiótico puede realizarse con penicilina asociada a clindamicina (por su actividad inhibidora de la síntesis de toxinas). El paso a vía oral podrá hacerse tras mejoría clínica y analítica. La duración total del tratamiento será de 3-4 semanas (si SAMR-AC: 4-6 semanas).

9. INFECCIONES DE LOS ANEJOS CUTÁNEOS

Ver **Tabla 3.**

Tabla 3. Infecciones de los anejos cutáneos

	Localización	Clinica	Etiología	Tratamiento
Foliculitis	Folículo piloso superficial Epidermis Cuero cabelludo, glúteos, extremidades	Pápulas/pústulas con base eritematosas No deja cicatriz	<i>S. aureus</i> Menos frecuentes: • BGN (pacientes con acné que han recibido antibioterapia previa) • <i>P. aeruginosa</i> (saunas, piscinas, hidromasaje)	Tópico con mupirocina o ácido fusídico; 5-7 días
Forúnculo	Folículo piloso completo Dermis profunda Cara, cuello, axilas, glúteos	Pústulas/nódulos eritematosos, dolorosos Deja cicatriz		Tópico con mupirocina o ácido fusídico; 5-7 días Calor local Valorar incisión y drenaje (puede ser suficiente) Cefadroxilo, cefuroxima, amoxicilina-ácido clavulánico, clindamicina; 7-10 días
Ántrax	Conjunto de forúnculos Tejido celular subcutáneo Cara, cuello, axilas, glúteos	Placa eritematosa, caliente, dolorosa Puede acompañarse de síntomas sistémicos Deja cicatriz		Calor local Valorar incisión y drenaje quirúrgico Cefadroxilo, cefuroxima, amoxicilina-ácido clavulánico, clindamicina; 7-10 días
Hidrosadenitis	Folículo pilosebáceo y glándulas apocrinas Axilas, ingle, periné	Nódulos dolorosos que abscesifican Deja cicatriz o fistulas Recidiva frecuente	<i>S. aureus</i> , estreptococos, BGN o anaerobios	Higiene riguosa Mupirocina o ácido fusídico Amoxicilina-ácido clavulánico oral; 7-10 días
Paroniquia	Pliegues ungueales	Signos inflamatorios del pliegue ungueal Puede abscesificarse Suele afectar solo una uña	<i>S. aureus</i> Flora mixta aerobia (<i>S. pyogenes</i> , <i>E. corrodens</i>) y anaerobia (<i>Bacteroides spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i>)	Calor local Incisión y drenaje Amoxicilina-ácido clavulánico o clindamicina oral; 7 días

***S. aureus*:** *Staphylococcus aureus*; ***P. aeruginosa*:** *Pseudomonas aeruginosa*; ***S. pyogenes*:** *Streptococcus pyogenes*; ***E. corrodens*:** *Eikenella corrodens*; **BGN:** bacilos gramnegativos.

10. SÍNDROMES MEDIADOS POR TOXINAS

10.1. Síndrome de la piel escaldada estafilocócica

Enfermedad mediada por las toxinas exfoliativas epidermolíticas A y B, tras su diseminación

hematógena⁸. Más frecuente en menores de cinco años.

Clinicamente se manifiesta con eritema y dolor cutáneo, con formación de ampollas que se rompen con facilidad dejando una base húmeda. Al frotar suavemente la piel, se desprende

con facilidad (signo de Nikolsky). Finalmente, se produce una descamación de la superficie cutánea afecta.

Las principales **complicaciones** son: deshidratación e infecciones cutáneas secundarias.

El **diagnóstico** es fundamentalmente clínico, aunque también se puede hacer mediante el aislamiento de *S. aureus* portador del gen productor de toxinas en cultivo de frotis nasal, faríngeo o conjuntival (no en las lesiones). El diagnóstico diferencial se deberá hacer con: quemaduras, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o enfermedades ampollosas autoinmunes.

El **tratamiento** se administrará por vía endovenosa con antibióticos antiestafilocócicos (cloxacilina o cefazolina) y clindamicina (por su actividad inhibidora de la síntesis de toxinas). En caso de sospecha de SAMR-AC, deberá utilizarse vancomicina. Además, será necesario un tratamiento de soporte para evitar trastornos hidroelectrolíticos, tener un buen control del dolor y tomar medidas de asepsia en las zonas de piel denudada.

10.2. Síndrome del shock tóxico estafilocócico

El síndrome del *shock tóxico* (SST) estafilocócico está causado por las cepas de *S. aureus* productoras de toxinas (toxina 1 del SST, enterotoxinas B y C).

Clínicamente se presenta de forma brusca, con fiebre, escalofríos, cefalea, vómitos, odinofagia, mialgias y diarrea, seguidos a las 24-48 horas de eritrodermia (con afectación palmo-plantar, que se descama 1-2 semanas), afectación mucosa (hiperemia conjuntival, lengua aframbuesada), hipotensión y fallo multiorgánico.

El **tratamiento** antibiótico se deberá administrar por vía endovenosa con antibióticos antiestafilocócicos, añadiendo siempre antibióticos que inhiban la síntesis de toxinas⁶. En caso de localizarse, deberá hacerse el control del foco: drenaje/limpieza quirúrgica o extracción de cuerpo extraño (por ejemplo, tampón). Se deberán aplicar las medidas de soporte necesarias para tratar el *shock*. En pacientes que no respondan al tratamiento inicial, está recomendada la administración de IgIV en base a la presencia de anticuerpos contra las toxinas estafilocócicas.

10.3. Síndrome del *shock tóxico* estreptocócico

El SST estreptocócico es una complicación de una infección invasiva por *S. pyogenes* causada por una tormenta de citoquinas inducida por toxinas estreptocócicas. Se caracteriza por la presencia de hipotensión y fallo multiorgánico.

Clínicamente se presenta de forma brusca, con fiebre, mialgias, malestar general y exantema, y evoluciona rápidamente a hipotensión y fallo multiorgánico.

Para la definición de caso, además de los criterios clínicos, se requiere el aislamiento de *S. pyogenes* (de un sitio estéril [hemocultivo, líquido cefalorraquídeo, biopsia, etc.] o no estéril [faringe]).

El **tratamiento** antibiótico se administrará de forma endovenosa, inicialmente de forma empírica con una cefalosporina de primera generación (cefazolina) hasta el aislamiento de *S. pyogenes*, cuando se hará de forma dirigida con penicilina. En cualquier caso, se asociará clindamicina por su efecto inhibidor de la producción de toxinas e IgIV, que reduce

la mortalidad⁹. Además, se deberá realizar el tratamiento de soporte para el *shock* y el desbridamiento quirúrgico del foco (por ejemplo, fascitis necrotizante) en caso de que sea necesario.

11. INFECCIONES TRAS MORDEDURA

La infección de las heridas por mordedura se produce por la inoculación de microorganismos en el tejido subcutáneo, siendo la complicación tardía más frecuente. El 90% de las mordeduras están producidas por perros, seguidas en frecuencia por gatos y humanos¹⁰. El resto lo completan, en su mayoría, conejos y roedores. La localización más frecuente de las mordeduras es en cara, cabeza y cuello (sobre todo en < 5 años por su talla menor) y en las extremidades (más frecuente en superiores que en inferiores) a medida que aumenta la edad (las mayoritarias, en pacientes > 14 años). La mayor parte de las mordeduras se dan en niños de 5-9 años y el animal agresor suele ser conocido por el paciente (mascota familiar o de conocido).

Los agentes **etiológicos** de las infecciones tras mordedura son microorganismos pertenecientes a la microbiota oral del animal:

- Perro: *Pasteurella canis*, *Capnocytophaga canimorsus* (*C. canimorsus*).
- Gato: *Pasteurella multocida* (*P. multocida*), *Pasteurella septica*, *Corynebacterium*, *Bartonella henselae*.
- Perros y gatos: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, anaerobios (*Bacteroides*, *Fusobacterium*).

- Humano: *Streptococcus anginosus*, *Staphylococcus aureus*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*.

El riesgo de infección varía según el animal causante de la mordedura: perro 4-15%, gato 10-50%, humano 9-16%. Las mordeduras de gatos son las que tienen mayor riesgo de infección por la dificultad de una adecuada limpieza de las heridas, al producirse una inoculación más profunda. En cuanto al riesgo de infección según la localización de la mordedura, las mordeduras en manos se infectan con mayor frecuencia y las heridas en cara, con menor frecuencia por la abundante vascularización.

Las infecciones tras mordedura se manifiestan **clínicamente** como celulitis o absceso. Suelen manifestarse con signos inflamatorios locales (eritema, edema, dolor) y secreción purulenta, habitualmente 24-48 horas tras la mordedura. En caso de infección por *P. multocida*, la clínica suele aparecer en las primeras 12 horas.

Como **complicaciones**, la infección puede extenderse a zonas adyacentes causando osteomielitis, artritis séptica, linfangitis, adenitis, fascitis o incluso producir SST o shock séptico. Los pacientes asplénicos tienen mayor riesgo de desarrollar sepsis fulminante por *C. canimorsus* o *Eubacterium plautii* tras la mordedura de un perro.

Para el **diagnóstico** microbiológico, en caso de infección establecida, deberán obtenerse muestras para cultivo tanto aerobio como anaerobio.

Para el **tratamiento** inicial tras la mordedura, además de las medidas locales de limpieza (irrigación abundante con suero fisiológico y

retirada de cuerpos extraños) y desbridamiento (en caso de tejido desvitalizado), se recomienda administrar antibiótico profiláctico con amoxicilina-ácido clavulánico durante 2-3 días en los casos en los que el riesgo de infección sea mayor:

- Mordeduras de gato y humanas.
- Mordeduras de perro con retraso en atención de > 8 horas o localizadas en manos, pies, cara o zona genital.
- Heridas complicadas: con edema o aplastamiento, que requieran desbridamiento, con afectación de tendones, músculos o articulaciones o con fracturas subyacentes.
- Enfermedad de base: inmunodepresión (asplenia especialmente), riesgo de endocarditis, diabetes mellitus.

En caso de alergia a la penicilina, el tratamiento se hará con una combinación de clindamicina con una cefalosporina de segunda o tercera generación (si no existe antecedente de anafilaxia) o con TMP-SMX (si existe antecedente de anafilaxia).

Para el tratamiento de una infección establecida, la antibioterapia de elección será la misma, administrada durante 7-14 días, y se valorará la necesidad de drenaje de colecciones y desbridamiento de tejido necrótico. Asimismo, en caso de requerir hospitalización por infección complicada, extensa, sin respuesta a antibioterapia oral, con afectación del estado general o en paciente de riesgo, otra opción de tratamiento, además de amoxicilina-ácido clavulánico iv, sería una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) combinada con clindamicina.

Siempre deberá considerarse si existe indicación de medidas profilácticas frente al tétanos (vacuna DTPa o inmunoglobulina) o la rabia (en España, están indicadas vacuna e inmunoglobulina en caso de mordedura de murciélagos; en Ceuta y Melilla, también tras mordedura de perro desconocido).

BIBLIOGRAFÍA

1. Garriga Ferrer-Bergua L, Borrull Senra AM, Pérez Velasco C, Montero Valladares C, Collazo Vallduriola I, Moya Villanueva S, et al. Tasa de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina en urgencias pediátricas en España. *An Pediatr*. 2022;97(2):95-102.
2. Cobo Vázquez E, Saavedra Lozano J. Infecciones de la piel y partes blandas (I): impétigo, celulitis, absceso (v.3/2019). En: Guía ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico; 2019 [en línea] [consultado el 07/03/2022]. Disponible en: [https://www.guia-abe.es/temas-clinicos-infecciones-de-la-piel-y-partes-blandas-\(i\)-impetigo-celulitis-absceso](https://www.guia-abe.es/temas-clinicos-infecciones-de-la-piel-y-partes-blandas-(i)-impetigo-celulitis-absceso)
3. Del Rosal T, Méndez-Echevarría A, García-Vera C, Escosa-García L, Agud M, Chaves F, et al. *Staphylococcus aureus* nasal colonization in Spanish children. The COSACO Nationwide Surveillance Study. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4643-51.
4. Lawrence HS, Nopper AJ. Superficial bacterial skin infections and cellulitis. En: Long SS, Prober CG, Fischer M (eds.). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 5.^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. pp. 436-44.
5. Matiz C, Friedlander SF. Subcutaneous tissue infections and abscesses. En: Long SS, Prober CG, Fischer M (eds.). *Principles and Practice of Pe-*

- diatric Infectious Diseases. 5.^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. pp. 466-73.
6. 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(5):697-710. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2021;21(5):e122.
7. Creech CB. Myositis, pyomyositis, and necrotizing fasciitis. En: Long SS, Prober CG, Fischer M (eds.). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5.^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. pp. 473-9.
8. Daum RS. *Staphylococcus aureus*. En: Long SS, Prober CG, Fischer M (eds.). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5.^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. pp. 692-706.
9. Parks T, Wilson C, Curtis N, Norrby-Teglund A, Sriskandan S. Polyspecific intravenous immunoglobulin in clindamycin-treated patients with streptococcal toxic shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2018;67(9):1434-6.
10. Harper MB, Wingerter SL. Infection following bites. En: Long SS, Prober CG, Fischer M (eds.). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5.^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. pp. 532-7.

Infecciones osteoarticulares: artritis séptica, osteomielitis y espondilodiscitis

Esmeralda Núñez Cuadros⁽¹⁾, Jesús Saavedra Lozano⁽²⁾

⁽¹⁾Sección de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría.
Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga.

⁽²⁾Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Universidad Complutense de Madrid. CIBERINFEC. Madrid.

Núñez Cuadros E, Saavedra Lozano J. Infecciones osteoarticulares: artritis séptica, osteomielitis y espondilodiscitis. Protoc diagn ter pediatr. 2023;2:285-308.



RESUMEN

Las infecciones osteoarticulares son poco frecuentes en los niños, pero requieren un alto índice de sospecha (incluso en pacientes sin fiebre), debido a la posibilidad de desarrollar complicaciones y secuelas en caso de no instaurar un tratamiento precoz.

La vía hematógena es la principal vía de adquisición. Suele ocurrir en pacientes previamente sanos, en los que se produce una bacteriemia primaria secundariamente a una traslocación desde la orofaringe previamente colonizada. También puede producirse secundariamente a una solución de continuidad cutánea o infección local.

Staphylococcus aureus (*S. aureus*), *Kingella kingae* (*K. kingae*) y *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) son los patógenos más frecuentes en los niños. En nuestro medio, aún no parece necesaria la inclusión de una cobertura antibiótica empírica frente a *S. aureus* resistente a meticilina de origen comunitario (SARM-C), salvo en determinadas áreas o grupos poblacionales.

La ecografía y la resonancia magnética son las pruebas de imagen más indicadas para el diagnóstico de artritis séptica y osteomielitis aguda/espondilodiscitis, respectivamente. La gammagrafía ósea puede ser de utilidad en infecciones osteoarticulares no bien localizadas, sospecha de afectación multifocal o ausencia de disponibilidad de las pruebas anteriores.

En las artritis sépticas conviene realizar drenaje y lavado articular previo al inicio de la antibioterapia, bien mediante artrocentesis o mediante artrotomía o artroscopia, dependiendo de la experiencia del equipo de atención y de la situación clínica del paciente. La artrocentesis y el procesado del líquido sinovial (bioquímica + cultivo + reacción en cadena de polimerasa [PCR] bacteriana) son el *gold standard* para el diagnóstico de artritis séptica.

En general, el tratamiento antibiótico inicial se elige en base a la edad y la existencia o no de factores de riesgo acompañantes, que ayudan en la orientación del posible patógeno responsable. Por lo general, se recomienda el uso de un único agente antimicrobiano, pero en casos seleccionados se podría administrar un tratamiento combinado con dos o tres fármacos, como en infecciones de prótesis articulares o como tratamiento empírico en pacientes graves.

Palabras clave: artritis séptica; osteomielitis aguda; espondilodiscitis; infección osteoarticular; diagnóstico; tratamiento; niños.

BONE AND JOINT INFECTIONS: SEPTIC ARTHRITIS, OSTEOMYELITIS AND DISCITIS

ABSTRACT

Osteoarticular infections are rare in children but require a high index of suspicion (even in patients without fever), due to the possibility of developing complications and sequelae, if not treated early.

The hematogenic pathway is the main route of acquisition. It usually occurs in previously healthy patients, in whom primary bacteraemia occurs secondary to a translocation from a previously colonized oropharynx. It may also occur secondary to a skin gap or local infection.

Staphylococcus aureus (*S. aureus*), *Kingella kingae* (*K. kingae*) and *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) are the most common pathogens in children. In our country, it does not yet seem necessary to include empirical antibiotic coverage against community-associated methicillin-resistant *S. aureus* (CA-MRSA), except in certain areas or population groups.

Ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI) are the most indicated imaging tests for the diagnosis of septic arthritis and acute osteomyelitis/spondylodiscitis, respectively. Bone scintigraphy may be useful in poorly localized osteoarticular infections, suspicion of multifocal involvement or unavailability of the above tests.

In septic arthritis, drainage and joint lavage prior to initiation of antibiotic therapy is usually recommended, either by arthrocentesis, arthrotomy or arthroscopy, depending on the experience of the care team and the clinical situation of the patient. Arthrocentesis and synovial fluid processing (biochemistry + culture + bacterial polymerase chain reaction [PCR]) are the gold standard for the diagnosis of septic arthritis.

In general, initial antibiotic treatment is chosen based on age and the existence underlying risk factors, which help in targeting the possible causative pathogen. The use of a single antimicrobial agent is generally recommended, but in selected cases, such as in prosthetic joint infections or in severe disease, combined treatment with two or three drugs may be recommended.

Key words: septic arthritis; osteomyelitis; spondylodiscitis; osteoarticular infection; diagnosis; treatment; children.

1. INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES

La infección osteoarticular (IOA) es relativamente frecuente en la edad pediátrica por la rica vascularización ósea. Su diagnóstico supone un reto, ya que la presentación clínica en el niño puede ser muy variable en función de la edad, la localización y la etiología. El diagnóstico precoz es muy importante debido a su elevada morbilidad y potenciales secuelas funcionales.

La artritis séptica (AS) es un proceso infeccioso supurado de una articulación, provocado habitualmente por bacterias piógenas. La mayoría de los niños afectados tienen menos de tres años¹.

La osteomielitis es una inflamación del tejido óseo, tanto de la cortical como de la medular, que habitualmente asienta en la metáfisis de huesos largos y cuyo origen suele ser una infección bacteriana, aunque también puede estar producida por hongos, parásitos o micobacterias. En este capítulo nos centraremos en el diagnóstico de la osteomielitis aguda (OMa), que es aquella con una evolución clínica inferior a 1-2 semanas. Se puede acompañar de infección del espacio articular (OMa-AS) cuando la metáfisis afectada está dentro de la cápsula articular, como ocurre en fémur y húmero proximales, o en la región distal de tibia o peroné.

Clásicamente, esta infección se ha descrito en menores de 18 meses puesto que la vascularización de metáfisis y epífisis es común, pero estudios más recientes han objetivado una importante frecuencia de esta infección en niños más mayores⁶. La OMa constituye la IOA más frecuente en la infancia y la mitad de los casos ocurren en niños menores de cinco años².

La discitis se define como el proceso inflamatorio que afecta al disco intervertebral y los platillos vertebrales. Con frecuencia se ven afectados los cuerpos vertebrales adyacentes, produciéndose una osteomielitis vertebral asociada, por lo que también se la denomina espondilodiscitis (ED). La columna lumbar es la más afectada. Suele ocurrir en niños < 5 años, dado que en niños mayores y adolescentes la irrigación vascular del disco desaparece³.

2. ETIOLOGÍA

El agente causal depende de la edad, el mecanismo patogénico y la enfermedad de base subyacente⁴ (**Tabla 1**). Los más habituales son:

- ***Staphylococcus aureus* (*S. aureus*):** es el principal agente etiológico de las IOA y se identifica en el 67-89% de casos en las series pediá-

tricas más amplias publicadas en los últimos años^{5,6}. Recientemente, se ha producido un cambio epidemiológico en las infecciones estafilocócicas debido al aumento en el número de aislamientos adquiridos en la comunidad resistentes a meticilina (SARM-C), lo cual implica una mayor tasa de complicaciones, que podrían justificarse, tanto por la emergencia de cepas productoras de leucocidina de Panton-Valentine (PLV+), como por el retraso en el inicio de antibioterapia

eficaz. Aunque estas infecciones son especialmente prevalentes en algunas zonas geográficas, como América, África subsahariana y Europa del Este, se han observado de forma esporádica en nuestro país, y son responsables de graves complicaciones, tanto locales como sistémicas^{6,7}.

- ***Kingella kingae (K. kingae)*:** es un patógeno cuyo aislamiento en las IOA se ha incrementado de forma notable gracias a la utilización

Tabla 1. Etiología de las infecciones osteoarticulares según edad y factores de riesgo

Edad	Patógeno	Factor de riesgo	Patógeno
0-3 meses	<i>S. aureus</i>	Picadura de garrapata en zona endémica de enfermedad de Lyme	<i>B. burdagferi</i>
	<i>S. agalactiae</i>	Viajes/contacto con bacilíferos/migrantes	<i>M. tuberculosis</i>
	Enterobacterias ^a	Contacto con animales de granja	<i>C. burnetti, B. melitensis</i> ^f
	<i>Candida</i> ^b		
3 meses-5 años	<i>S. aureus</i>	Contacto con gatos/perros	<i>B. henselae, P. multocida</i>
	<i>K. kingae</i> ^c	Mordedura roedores	<i>S. moniliformis, S. minus</i> ^g
	<i>S. pyogenes</i>	Herida pie punzante	<i>Pseudomonas</i> spp., <i>S. aureus</i>
	<i>S. pneumoniae</i> ^d	Drepanocitosis	<i>Salmonella</i> spp., <i>S. aureus</i>
	<i>H. influenzae</i> tipo b ^d	Enfermedad granulomatosa crónica	<i>S. aureus, Aspergillus</i> ^h , <i>Serratia</i>
> 5 años	<i>S. aureus</i>	Sinusitis, otitis, mastoiditis	Anaerobios
	<i>S. pyogenes</i>	Infección viral	<i>Parvovirus</i> B19, VVZ, VHB, VEB, VHS, rubeola
Adolescentes	<i>S. aureus</i>	Inmunosupresión grave	<i>H. capsulatum, C. neoformans</i>
	<i>S. pyogenes</i>	Neonato con catéter central/nutrición parenteral	<i>Candida, S. aureus</i>
	<i>N. gonorrhoeae</i> ^e		

^aEspecialmente, *Escherichia coli*. ^bEn infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, sobre todo, pacientes prematuros con ingresos prolongados en unidades de cuidados intensivos neonatales. ^cSobre todo, tras una infección respiratoria de vías altas; se han descrito tras brotes de infección por enterovirus. ^dExcepcional en poblaciones bien vacunadas. ^eEn adolescentes sexualmente activos. ^fPuede ser causa de espondilodiscitis. ^gPoliartritis migratorias durante varias semanas en el 50% de los casos de fiebre por mordedura de rata. ^hSuelen cursar de forma subaguda/crónica. ***S. aureus:*** *Staphylococcus aureus*; ***S. agalactiae:*** *Streptococcus agalactiae*; ***B. burdagferi:*** *Borrelia burdagferi*; ***M. tuberculosis:*** *Mycobacterium tuberculosis*; ***C. burnetti:*** *Coxiella burnetti*; ***B. melitensis:*** *Brucella melitensis*; ***K. kingae:*** *Kingella kingae*; ***S. pyogenes:*** *Streptococcus pyogenes*; ***S. pneumoniae:*** *Streptococcus pneumoniae*; ***H. influenzae:*** *Haemophilus influenzae*; ***N. gonorrhoeae:*** *Neisseria gonorrhoeae*; ***B. henselae:*** *Bartonella henselae*; ***P. multocida:*** *Pasteurella multocida*; ***S. moniliformis:*** *Streptobacillus moniliformis*; ***S. minus:*** *Spirillum minus*; ***H. capsulatum:*** *Histoplasma capsulatum*; ***C. neoformans:*** *Cryptococcus neoformans*; ***VVZ:*** virus varicela-zóster; ***VHB:*** virus hepatitis B; ***VEB:*** virus de Epstein-Barr; ***VHS:*** virus herpes simple.

de nuevas técnicas microbiológicas que mejoran la sensibilidad diagnóstica. De hecho, en centros donde se ha implementado el uso sistemático de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) mediante amplificación de un fragmento del gen 16S (PCR 16SrRNA) o de una PCR específica⁸, se ha convertido en el agente más frecuente en ciertas edades (6-48 meses)⁹. A pesar de ello, sigue siendo un microorganismo infradiagnosticado a nivel global y se considera responsable del 50% de las IOA con cultivos negativos en menores de dos años. Se trata de un cocobacilo Gram negativo, de crecimiento difícil, que coloniza asintomáticamente la orofaringe, especialmente en los primeros tres años de la vida. Se ha observado que hasta el 9% de los niños sanos menores de cuatro años podrían estar colonizados por *K. kingae*, a pesar de lo cual el riesgo de desarrollar una IOA es inferior al 1%. Las infecciones invasivas por *K. kingae* suelen asociarse con infecciones virales del tracto respiratorio superior, estomatitis aftosa (herpética, herpangina, varicela, mano-boca-pie) o del tracto gastrointestinal; la artritis es la manifestación esquelética más habitual, en ocasiones, de localización poco habitual. Las manifestaciones clínicas son más leves y la elevación de los reactantes de fase aguda es menos marcada que en las IOA producidas por otras bacterias piógenas, aunque se han encontrado mayores cifras de leucocitos en líquido sinovial. Se publicó una escala de predicción con las siguientes cuatro variables: temperatura corporal > 38°, PCR ≥ 55 mg/l, recuento leucocitario > 14 000/mm³ y > 150 cayados/mm³. Se objetivó que el 97% de las infecciones por *K. kingae* mostraban < 2 predictores, mientras que el 90% de las infecciones por bacterias típicas presentaron tres o cuatro de estos predictores. En general,

el pronóstico de estas infecciones suele ser favorable, con baja tasa de complicaciones.

• ***Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) o del grupo A (SGA):** es el tercer microorganismo en prevalencia global, responsable de aproximadamente el 10% de casos de IOA, sobre todo de aquellos casos asociados a una infección previa por varicela. No se han observado diferencias en la tasa de bacteriemia, en los antecedentes de traumatismo ni en la frecuencia de secuelas respecto a otros patógenos. Recientemente, se ha alertado sobre el incremento en la incidencia de infecciones invasivas por SGA, posiblemente por factores relacionados con el microorganismo, cepas emergentes de virulencia incrementada (tipo M1 y M3) y algunos factores de susceptibilidad dependientes del huésped.

• ***Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*):** la IOA es también una manifestación de la enfermedad neumocócica invasiva, con una prevalencia global del 1-4% de las IOA, mayor entre niños pequeños (mediana de edad de 13,7 meses) y en casos con afectación articular. Suele ser unifocal (93%), sin gran preponderancia de unas localizaciones sobre otras (cadera 24%, rodilla 21%, codo 18%) y no suele asociarse a otros focos de infección extraesqueléticos. Tras la vacunación sistemática, ha disminuido mucho su incidencia.

• **Enterobacterias:** entre ellas, destacan *Salmonella enteritidis* (*S. enteritidis*) y *Escherichia coli* (*E. coli*). Son más frecuentes como causa de IOA en los lactantes < 2 meses. En niños mayores son infrecuentes y se relacionan habitualmente con pacientes de riesgo (drepanocitosis-*Salmonella*).

- ***Haemophilus influenzae (H. influenzae) tipo b:*** solo se debe tener en cuenta en pacientes menores de cinco años no adecuadamente vacunados.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clínica puede ser muy inespecífica, lo que puede dificultar el diagnóstico de sospecha, especialmente en niños pequeños. Aunque es obligado descartar una IOA en pacientes con fiebre sin foco aparente, esta puede estar ausente. De hecho, solo un tercio de los pacientes con IOA por *K. kingae* presentan el antecedente de fiebre > 38 °C (y entre un 60-70% de forma global); los pacientes inmunodeprimidos y los neonatos también pueden no desarrollarla, incluso con más frecuencia⁴.

Por tanto, la clínica puede ser variable y depender de la edad del paciente. Así, en neonatos, la clínica suele ser muy inespecífica; la pseudoparálisis podría ser el único signo en el examen clínico, aunque se ha descrito también la asociación con apnea, bradicardia, rechazo al alimento, irritabilidad, letargia y sepsis. En lactantes, el inicio de la clínica también puede ser inespecífico, refiriendo irritabilidad, dificultad para conciliar el sueño y disminución del apetito o de la actividad, aunque, en general, la inmovilidad del miembro afecto, el rechazo del gateo o de la marcha o la cojera, cuando afecta a miembros inferiores, son los motivos clásicos de consulta^{4,5}.

Los hallazgos de la exploración física que pueden orientar al diagnóstico son los siguientes:

- **AS:** tumefacción y/o limitación dolorosa de una articulación. La articulación afectada suele estar en ligero flexo espontáneo con la finalidad de reducir la presión intracapsular.

A diferencia de las artritis crónicas, es muy característico el dolor intenso y puede existir calor local a la palpación y tumefacción, sin acompañarse generalmente de eritema cutáneo. En articulaciones profundas como la cadera o el hombro, en las que la tumefacción no es valorable a simple vista, será la limitación dolorosa de la articulación junto con las pruebas de imagen lo que confirme la presencia de artritis.

- **OMa:** el paciente suele presentar un punto doloroso óseo, que debe localizarse con una exploración minuciosa. Puede acompañarse, además, de tumefacción, calor y eritema en los casos en los que la infección afecta por contigüidad al tejido celular subcutáneo. En el caso de la OMa pélvica, una rara localización, el dolor puede estar localizado en la cadera, el muslo o el abdomen. Los pacientes a menudo cojean o incluso se niegan a caminar.
- **ED:** los niños mayores acuden por presentar dolor a punta de dedo con limitación de la movilidad y contractura secundaria (por ejemplo, tortícolis en caso de afectación cervical). En los niños pequeños son más frecuentes la irritabilidad, la cojera o la marcha pseudoatáxica, el rechazo de la sedestación y la imposibilidad para la flexión de la columna, así como la postura de hiperlordosis en caso de localización lumbar. Asimismo, pueden asociar dolor abdominal y estreñimiento por el dolor reflejo aumentado durante la maniobra de Valsalva.

4. ENFOQUE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las IOA se basa fundamentalmente en la sospecha clínica, apoyándose posteriormente en las pruebas complemen-

tarias (analíticas, pruebas de imagen y microbiológicas)^{5,6,10,11}. Por ello, es fundamental la realización de una buena anamnesis dirigida y exploración física detallada. No obstante, hay que tener en cuenta que el diagnóstico de sospecha debe ser sistemáticamente reevaluado hasta la curación definitiva del paciente, ya que la evolución favorable es fundamental para establecer una confirmación diagnóstica, especialmente cuando no tengamos un aislamiento microbiológico.

4.1. Pruebas de imagen

- **Radiología simple (Rx):** en la OMa suele ser normal en los primeros 10-14 días, sin embargo, debe realizarse para descartar otras patologías subyacentes como fracturas, tumores, etc. Tras 2-3 semanas del comienzo del cuadro, la Rx alcanza una sensibilidad y especificidad de hasta el 82% y el 92%, respectivamente, observándose imágenes de osteólisis, osteopenia (visible cuando la pérdida de hueso es del 30-50%) y elevación o engrosamiento perióstico¹⁰⁻¹². Como manifestación de la cronificación, podemos encontrar el secuestro, que es un fragmento óseo radiopaco rodeado de una zona con densidad de agua que lo separa del resto del hueso, o el absceso de Brodie, que se presenta como una cavidad hipodensa delimitada por un anillo esclerótico. En la AS se puede apreciar solo un aumento del espacio articular y de las partes blandas adyacentes. Tras varios días de evolución, puede aparecer también osteopenia periaricular y esclerosis reactiva. En la ED puede aparecer una disminución del espacio intervertebral a las 2-4 semanas de evolución y, en ocasiones, erosión de los platillos intervertebrales y rarefacción de los cuerpos vertebrales.
- **Ecografía Doppler:** es la técnica más rápida, barata y sensible para el diagnóstico de AS, aunque posee baja especificidad. Detecta derrame articular en el 95% de los casos, pero las características ecográficas no son patognomónicas de AS, por lo que no permite realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías no infecciosas. Si se realiza con técnica Doppler, puede documentarse un aumento del flujo vascular, aunque su ausencia no descarta una AS. También tiene interés para la realización de artrocentesis ecoguiadas. En relación con la OMa, en los últimos años se ha descrito el papel creciente de la ecografía para su diagnóstico precoz. De esta forma, datos indirectos, como edema celular subcutáneo, elevación perióstica o franca colección subperióstica, colección de partes blandas o Doppler positivo a nivel óseo, nos podrían orientar hacia la presencia de OMa asociada^{4,5,11,12}. El Doppler también permite descartar complicaciones asociadas, como la trombosis venosa profunda, especialmente frecuente en casos de SARM/PVL+.
- **Tomografía computarizada (TC):** ha caído en desuso en la práctica clínica por su excesiva radiación y su menor sensibilidad. No obstante, dado que a menudo presenta una mayor disponibilidad, puede ser útil para planificar procedimientos quirúrgicos y guiar los procedimientos de aspiración o drenaje.
- **Resonancia magnética (RM):** representa, para muchos autores, la mejor prueba de imagen para el diagnóstico de IOA, con una elevada sensibilidad (82-100%) y especificidad (75-99%) ante sospecha de OMa y ED, o complicaciones asociadas a AS^{4,10-12}. Es un procedimiento inocuo y que no emite

radiación, de ahí que sea la prueba recomendable en los casos anteriormente mencionados. Sin embargo, su coste, la necesidad de sedación en los niños pequeños y la ausencia de disponibilidad inmediata en muchos centros impiden su uso rutinario en ocasiones. Cuando se realiza con gadolinio, permite localizar tanto abscesos susceptibles de drenaje como edema óseo en las OMa. En cuanto a la utilidad de la RM en el diagnóstico diferencial de las artritis, existe un estudio reciente que concluye que en las de reciente comienzo, el edema óseo y de partes blandas, así como el menor realce del contraste en las epífisis, son más frecuentes en la AS, mientras que la irregularidad y la baja intensidad de señal de la sinovial son más frecuentes en la artritis idiopática juvenil (AIJ). Por lo tanto, las principales indicaciones de la RM, salvo disponibilidad inmediata, serían: OMa de mala evolución o sospecha de complicaciones (absceso/ secuestro), OMa vertebral o pélvica (puede orientar a una ED tuberculosa por hallazgos típicos, como afectación multivertebral, destrucción ósea grave o relativa preservación del disco) o bien, ecografía o gammagrafía no concluyente de IOA o AS, con falta de respuesta al tratamiento antibiótico. No obstante, en la actualidad, siempre que sea factible, sería óptimo realizar RM en la mayoría de los casos en los que se sospeche una IOA, puesto que tiene un papel muy relevante también para descartarla.

- **Gammagrafía ósea con tecnecio-99m:** a pesar de su escasa especificidad, es muy sensible, localizando el proceso inflamatorio en las OMa, sacroilitis y ED, no así en las AS. Si la afectación es localizada, se prefiere la RM, pero en caso de mala localización de la sin-

tomatología, sospecha de focos múltiples o no disponibilidad de otras técnicas, puede resultar muy útil⁴. Es rápida y no necesita sedación, pero puede dar falsos positivos en otras enfermedades con hiperactividad osteoclástica, como fracturas, tumores, infartos óseos, lesiones posquirúrgicas, etc. De la misma forma, si hay alta sospecha clínica, pero el resultado es normal, se debería ampliar el estudio con otras técnicas. Tampoco resulta útil en el seguimiento evolutivo, ya que las imágenes pueden persistir durante meses.

- **Tomografía computarizada por emisión de positrones (PET/TC) o por emisión de fotón único (SPECT):** estas técnicas, que se diferencian por el radiofármaco que emplean, detectan las zonas con un incremento de metabolismo de glucosa, indicativas de inflamación/infección activa. Aunque las series pediátricas publicadas son anecdóticas y no están al alcance de todos los centros, podrían tener un papel futuro en el seguimiento evolutivo de las IOA cuando las imágenes de RM son difíciles de interpretar, en el diagnóstico de osteomielitis crónica o en el diagnóstico diferencial entre OMa e infarto óseo.

4.2. Pruebas analíticas

- **Hemograma:** aunque puede objetivarse leucocitosis con desviación izquierda en el 50% de casos, suele ser totalmente inespecífico. Las infecciones por *S. aureus* pueden presentar un recuento de leucocitos normal, pero suelen acompañarse de elevación de la proteína C reactiva (PCR), mientras que las producidas por *SGA* y *S. pneumoniae* suelen asociar leucocitosis franca. No hay que olvidar que la leucopenia relativa puede ser un dato de mal pronóstico. La ratio neutrófilo/

leucocito superior a 4,05 parece tener una alta especificidad (aunque baja sensibilidad) para diagnosticar pacientes con AS.

- **PCR:** se eleva en la mayoría de los casos en las primeras 12 horas, alcanza valores máximos a las 48-72 horas y se normaliza a los 7-10 días de tratamiento adecuado. La cifra de PCR superior a 20 mg/l ha sido propuesta como punto de corte para sospechar IOA en pacientes con clínica compatible. No obstante, hasta un 10% de pacientes con IOA causadas por *S. aureus* o *K. kingae* pueden presentar PCR < 10 mg/l al debut¹⁰. Los valores elevados se han relacionado con pacientes de mayor edad y microorganismos agresivos; valores superiores a 100 mg/l se han asociado en un mayor porcentaje a un curso complicado, incluidas trombosis venosas, así como a necesidad de antibioterapia prolongada. Por otro lado, las IOA asociadas a *K. kingae* suelen presentar cifras de PCR más bajas⁹. En un estudio reciente, se concluye que la PCR puede resultar de utilidad para decidir el paso al tratamiento vía oral (vo) cuando se objetiva su descenso o para detectar complicaciones cuando aumenta, siendo este dato más específico que la presencia de fiebre.
- **Velocidad de sedimentación globular (VSG):** su elevación es más gradual, hasta 5-7 días desde el inicio de la enfermedad, disminuye posteriormente de forma lenta y se normaliza no antes de las 3-4 semanas de un tratamiento correcto. Algunos estudios sugieren que la VSG podría presentar mayor sensibilidad que la PCR para el diagnóstico de IOA. Así, la combinación de ambas pruebas, con una cifra de VSG > 20 mm/h y una PCR > 20

mg/l, podría tener una alta sensibilidad en el diagnóstico de IOA. Sin embargo, su utilidad para el paso a tratamiento vo no parece adecuada dada la lentitud en su normalización.

Por último, en pacientes con artritis de cadera podría ser de utilidad el algoritmo diagnóstico propuesto por Kocher con la finalidad de discernir etiología inflamatoria (sinovitis transitoria) versus infecciosa. El recuento total de leucocitos > 12 000/ml, una cifra de PCR > 20 mg/l y un valor de VSG > 40 mm/h serían sugerentes de una AS como causa más probable¹³, aunque en ocasiones sea necesario recurrir a la RM para el diagnóstico diferencial. No obstante, el resultado de esta suma de indicadores debe ser interpretado con cautela en aquellos pacientes con sospecha de infección por *K. kingae*.

- **Procalcitonina:** aunque es un reactante de fase aguda bastante específico, que se eleva de forma más precoz en las infecciones bacterianas, no ha demostrado ser superior a la PCR o VSG en el diagnóstico de estas patologías, ni se han establecido valores de referencia. La guía de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2021 no recomienda su uso en niños con OMa.

4.3. Pruebas microbiológicas

Las tasas de identificación del microorganismo causal varían según la literatura entre el 34-82% de los casos, incluso a pesar de realizar un estudio exhaustivo. Se ha descrito que los niños con OMa y aquellos con OMa-AS tienen tasas más altas de bacteriemia en el momento de la presentación que aquellos con AS exclusivamente. Por otro lado, la rentabilidad del lí-

quido sinovial para la identificación del agente etiológico es muy elevada⁴:

- **Cultivos:**

– **Hemocultivo:** es positivo solo en el 10-40% de los casos. No obstante, debe extraerse siempre, dada la importancia de conocer el agente etiológico para ajustar mejor el tratamiento. Los hemocultivos suelen ser negativos en caso de infección por *K. kingae*, debido a que la fase de bacteriemia en estos pacientes es probablemente muy corta y con baja carga bacteriana, junto con la dificultad de conseguir el crecimiento de esta bacteria en medios habituales.

– **Cultivo de líquido sinovial:** en los últimos años se ha demostrado que el cultivo del líquido sinovial realizado en botellas de hemocultivo tipo BACTEC™ o BacT/ALERT® aumenta la tasa de identificación microbiológica, reduce el tiempo hasta el resultado y requiere menor volumen que en tubo seco. Además, aumenta la capacidad de aislamiento de *K. kingae*⁸. Se debe tener en cuenta la necesidad de cultivos especiales (anaerobios, micobacterias) en pacientes con determinados factores de riesgo.

– **Cultivo biopsia ósea/exudado abscesoso subperióstico:** su rendimiento es de un 64-87% de aislamientos positivos, ya que este tipo de muestras profundas no se ven tan influenciadas por el uso de antibióticos en las últimas 72 horas. No obstante, los riesgos asociados, la necesidad de sedación y de equipo quirúrgico, así como la buena evolución de las OMA con

cultivos negativos y tratamiento estándar, hacen que no se implante la biopsia ósea de forma sistemática en los algoritmos diagnósticos⁴. No obstante, la guía IDSA 2021 establece su recomendación antes de iniciar tratamiento antibiótico, con el objetivo de optimizar el espectro y la duración del tratamiento, especialmente en áreas con alta tasa de resistencias antimicrobianas¹².

– **PCR (reacción en cadena de la polimerasa):** las técnicas de biología molecular pueden ser de utilidad para la detección de bacterias y micobacterias en sangre, tejido y líquido sinovial, aunque siguen sin estar disponibles en todos los centros. Resultan de especial utilidad en caso de sospecha de IOA por *K. kingae*, dada la dificultad para su crecimiento en cultivos convencionales, aunque también se ha visto que pueden aumentar la rentabilidad de identificación de otras bacterias⁴. La progresiva incorporación de métodos moleculares, como la PCR universal de ARN ribosómico 16S y la PCR específica para *K. kingae* (generalmente, frente al gen de la toxina RTX) y otras bacterias, han permitido una sustancial mejoría en la rapidez y detección de agentes microbiológicos difíciles de identificar por métodos convencionales^{4,8}. Además, algunos autores han propuesto el empleo de la PCR específica de *K. kingae* en orofaringe en aquellos pacientes con edad comprendida entre 6-48 meses con sospecha de IOA, obteniendo una sensibilidad de hasta el 100%; de tal manera que el no aislamiento de *K. kingae* en la orofaringe haría muy improbable la IOA por esta bacteria (diagnóstico de exclusión). De manera reciente, debido a la descripción

de *Kingella negevensis* (*K. negevensis*) que presenta locus RTX común a *K. kingae*, se han propuesto otros genes que pudieran ayudar en la identificación específica de este último microorganismo emergente, como el gen groEL⁸.

- **Mantoux y/o técnica de liberación de interferón gamma (IFN-γ) (IGRA, por sus siglas en inglés):** en caso de sospecha de tuberculosis (epidemiología/contacto), especialmente en osteomielitis vertebral o ED.
- **Serologías:** si la evolución no es adecuada, o en casos de osteomielitis crónica, se deben solicitar serologías orientadas a patógenos menos frecuentes como *Coxiella*, *Brucella* o *Bartonella*. En estos casos, la epidemiología puede ser muy orientativa. También en casos de sospecha de artritis virales.

4.4. Otras pruebas

- **Estudio de líquido sinovial:** la artrocentesis es la técnica de elección para la obtención de líquido sinovial en la AS y se debe realizar lo antes posible ante cualquier monoartritis aguda (excepto en las articulaciones pequeñas o de difícil acceso), donde se podría plantear la artrotomía⁴, dada su doble finalidad diagnóstica-terapéutica. Con el líquido articular se pueden realizar las siguientes determinaciones: bioquímica y Gram en fresco, cultivo (incluida su inoculación en frasco de hemocultivo para facilitar el crecimiento de microorganismos de crecimiento lento como *K. kingae*) y determinaciones de PCR, si se considera necesario, especialmente si no se aísla ningún microorganismo en el cultivo. En caso de extraer una pequeña cantidad de líquido sinovial, se debe priorizar el envío a Micro-

biología. Aunque el recuento de células en líquido articular no establece el diagnóstico etiológico, lo sugiere (**Tabla 2**), ya que valores de leucocitos superiores a 50 000 células/ μl , con predominio de polimorfonucleares (> 80%) y glucosa baja, son más sugerentes de AS, aunque sin poder excluir la posibilidad de una artritis de causa inflamatoria. Aunque algunos autores han descrito cifras más elevadas en pacientes con AS causadas por *K. kingae*, otros han identificado cifras tan bajas de celularidad como 10 040-16 700 leucocitos/ μl en niños con dicha etiología⁹. No obstante, esas cifras deberían ser tomadas con cautela y situadas en el contexto clínico del paciente, con el fin de realizar un correcto diagnóstico diferencial con etiología inflamatoria, sobre todo con la AIJ.

En la **Tabla 3** se indican el tipo de tubo donde generalmente debemos depositar el líquido sinovial y su procesamiento para aumentar el rendimiento diagnóstico.

4.5. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la AS y la OMa se recoge en la **Tabla 4**. Cuando la afectación es multifocal, asocia clínica constitucional, se encuentra en localización atípica o no evoluciona correctamente con antibioterapia, es mandatorio realizar un correcto diagnóstico diferencial para evitar juicios clínicos incorrectos. A nivel óseo, son muchos los procesos que pueden ocasionar dolor selectivo en una localización, incluyendo fracturas o tumores entre las causas principales. También habrá que tener en cuenta el absceso del psoas y la apendicitis aguda, que cursan con fiebre, dolor abdominal y postura antiálgica y pueden simular una IOA localizada en pelvis o cadera. En caso de monoartritis, el

Tabla 2. Posible etiología de la artritis en función de las características bioquímicas del líquido sinovial

Características	Normal	Mecánica	Inflamatoria	Séptica
Transparencia	Claro, amarillento	Claro, amarillento serohemorrágico (traumatismo)	Turbio Amarillo	Turbio Purulento
Viscosidad	Alta		Baja	
Leuc./mm ³	< 50	< 2 000	2 000-50 000	> 50 000
% PMN	< 25%	< 30% (mononucleares)	> 50%	75% (50% en TBC y hongos)
Proteínas	1,5-3 g/dl		> 2,5 g/dl	> 3 g/dl
Glucosa	Similar al plasma		Normal o baja	Muy baja
Ácido láctico	Normal		Alto	

Leuc.: leucocitos; PMN: leucocitos polimorfonucleares; TBC: tuberculosis.

Tabla 3. Tipo de muestras de líquido sinovial y procesamiento

	Tipo de muestra	Procesamiento
Bioquímica	Tubo seco con heparina 2% ^a	Urgente, solicitando: <ul style="list-style-type: none"> • Leucocitos (PMN) • Glucosa • Proteínas • Gram^b
Cultivo	Tubo seco Botella hemocultivo ^c	Microbiología
PCR <i>Kingella kingae/</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (GeneXpert®) ^d / multibacteriana	Tubo seco	Microbiología

^aDeberá contener al menos 1 ml de heparina para evitar la formación de agregados o un 50% de la cantidad de líquido sinovial introducido en el tubo. ^bEn un centro donde se realice de urgencia se puede enviar una jeringa cubierta con tapón. ^cPodría mejorar la sensibilidad para algunas bacterias (ver texto página 10). ^dEn centros donde esté disponible permite un diagnóstico rápido y obtener la sensibilidad a meticilina. PMN: leucocitos polimorfonucleares; PCR: reacción en cadena de polimerasa.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de las infecciones osteoarticulares

Artritis séptica	Osteomielitis aguda
<ul style="list-style-type: none"> • Sinovitis transitoria de cadera • Artritis reactivas y virales • Artritis idiopática juvenil • Púrpura de Schönlein-Henoch • Enfermedad de Kawasaki • Endocarditis bacteriana • Leucemia/linfoma • Enfermedad inflamatoria intestinal • Sinovitis villonodular • Tumores del cartílago y sinovial 	<ul style="list-style-type: none"> • Fracturas • Trombolebitis • Fiebre reumática • Infarto intraóseo (drepanocitosis) • Neoplasias: osteosarcoma, tumor de Ewing, leucemia, neuroblastoma metastásico, tumor de Wilms • Histiocitosis de células de Langerhans
Comunes	
<ul style="list-style-type: none"> • Celulitis • Piomiositis • Urticaria • Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes • Epifisiólisis de la cabeza del fémur • Enfermedades del metabolismo • Sarcoidosis • Enfermedad de Osgood-Schlatter • Otras enfermedades reumatólogicas o inflamatorias 	

análisis del líquido articular es de gran ayuda para orientar la etiología y diferenciar la AS de la AIJ oligoarticular, lo que podría ser complicado en casos de infección por *K. kingae*. La rigidez matutina y la falta de respuesta al antibiótico sugerirían una etiología inflamatoria.

5. TRATAMIENTO

Se debería considerar el ingreso hospitalario en todo niño con sospecha o confirmación de IOA^{1,2,4}. Existen algunos estudios retrospectivos que han encontrado una buena evolución de niños con IOA con un tratamiento ambulatorio con antibióticos orales¹⁴, pero no es una práctica habitual en la mayoría de los centros. Este abordaje ambulatorio podría considerarse, especialmente en niños de entre seis meses y cinco años, con una buena situación clínica (dolor controlable, buen estado general), reactantes de fase aguda poco o moderadamente elevados y la posibilidad de una revisión clínica diaria¹⁴.

5.1. Evacuación del líquido articular

La AS es una urgencia médica, especialmente debido a que el retraso del tratamiento podría asociarse con daño articular potencialmente irreversible^{1,4}. La evacuación del material purulento de la cavidad articular es muy importante para disminuir la presión intraarticular, evitar el efecto lesivo de las enzimas leucocitarias y favorecer la biodisponibilidad del antibiótico, permitiendo, además, la obtención de muestras para estudios posteriores^{3,6}. No está indicado administrar antibióticos por vía intraarticular porque pueden originar una sinovitis química, además de que la concentración intraarticular obtenida con la administración parenteral de antibióticos suele ser suficiente, siempre que

la cavidad articular se mantenga drenada¹. La técnica a utilizar sigue siendo un motivo de debate y puede realizarse por medio de artrocentesis/artrotomía/artroscopia⁴. Algunos estudios han objetivado que la realización de artrocentesis (especialmente útil si es guiada por ecografía) produce resultados similares al drenaje quirúrgico en cuanto a evolución y secuelas, incluso cuando la articulación afecta sea la cadera o el hombro. Es importante la experiencia de la institución en el abordaje de este tipo de infecciones y se debe utilizar una adecuada sedoanalgesia⁴. La artrotomía podría tener la ventaja de realizar una evaluación directa de la lesión. Algunas revisiones sistemáticas recientes de la literatura que evalúan la mejor técnica para la evacuación y limpieza de la articulación en la artritis séptica en niños (incluidos rodilla, cadera, hombro y codo) no han podido objetivar una clara ventaja de ninguna de ellas sobre las demás^{15,16}.

Independientemente de la técnica utilizada, debería enviarse siempre líquido sinovial al Laboratorio de Microbiología para la realización de las pruebas pertinentes antes de iniciar el tratamiento antibiótico (que debería ser lo antes posible), como se recoge en la **Tabla 3**.

En caso de realización de artrocentesis, esta podría repetirse dos o tres veces si se produce reacumulación de líquido sinovial. Deberían considerarse el desbridamiento y el drenaje quirúrgico por artrotomía o artroscopia en las siguientes circunstancias: a) AS coxo-femoral y escápulo-humeral (muchos autores no lo consideran de entrada); b) existencia de líquido espeso (fibrina) o de adherencias que tabican el espacio articular e impiden el vaciado de pus por punción; c)

evolución clínica desfavorable o necesidad de múltiples artrocentesis ($> 2-3$) para controlar la sintomatología o ante persistencia de cultivos positivos; d) bacterias virulentas (*S. aureus* resistente a meticilina, *Salmonella*); e) duración de síntomas $> 5-7$ días antes del diagnóstico; y f) neonatos y lactantes pequeños ($< 3-6$ meses).

Tras la cirugía, los drenajes deberían mantenerse el menor tiempo posible y se debería iniciar la movilización de la articulación precozmente, siempre que no haya contraindicaciones¹⁴.

5.2. Antibioterapia empírica

Es fundamental el inicio precoz de la antibioterapia empírica ante la sospecha de IOA en niños. En la OMa hematógena es conveniente iniciar el tratamiento antibiótico dentro de las primeras 72 horas de evolución clínica, cuando el hueso aún conserva la irrigación. Las Guías IDSA para el abordaje de la osteomielitis, recientemente publicadas, recomiendan no retrasar el inicio de antibioterapia más allá de 48-72 horas, siempre que la situación del paciente sea estable (recomendación sugerida; muy baja evidencia)¹². En la AS debería iniciarse lo antes posible tras el drenaje de la articulación y el envío de muestras para estudios microbiológicos⁴.

Algunas bacterias, como *S. aureus*, por sus características (como la de unirse al colágeno), pueden dar lugar a formaciones de colonias en el tejido óseo donde la circulación en los plexos venosos de la metáfisis es más lenta. El crecimiento de estas colonias y la acumulación de exudado y células inflamatorias puede dar lugar a compresión vascular y a necrosis ósea. Por todo ello, la administración precoz de antibióticos en la OMa es muy importante para evitar el desarrollo de estas fases de necrosis que, de otra ma-

nera, podrían implicar la necesidad de cirugía para su curación o el desarrollo de osteomielitis crónica. En la AS también se ha objetivado una disminución de las secuelas con un inicio precoz de la antibioterapia, normalmente en los primeros cinco días tras el inicio de la sintomatología⁴.

El tratamiento antibiótico empírico de la OMa, la AS y la ED es, en muchas ocasiones, similar, basándose fundamentalmente en la edad del paciente y la patología de base, ya que va a condicionar el agente etiológico más probable (**Tablas 1, 5 y 6**). Igualmente, es importante la posibilidad de microorganismos resistentes, en especial de SARM. Los antibióticos intravenosos (iv) empíricos más utilizados en pediatría, con los que existe más experiencia y que se han estudiado mejor para el tratamiento de la IOA son cefazolina (cefalosporina de primera generación), clindamicina y cloxacilina^{2,4}. Todos ellos cubren aceptablemente bien *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), bacteria que siempre debería estar incluida en el tratamiento empírico (guías americanas: recomendación fuerte, evidencia moderada)¹². Hay que tener en cuenta que *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) puede ser resistente a clindamicina. Cefazolina es el más indicado en la mayoría de las situaciones^{17,18} por las siguientes características: a) elevada experiencia en niños, incluidos ensayos clínicos¹⁴; b) buena penetración en tejido óseo y articular; y c) buena cobertura de los microorganismos más frecuentemente implicados en este tipo de infecciones, como son SASM, *K. kingae* y SGA^{1,4}. Por otro lado, *K. kingae* es resistente a algunos antibióticos que se utilizan con frecuencia en este tipo de patología, como cloxacilina o clindamicina, por lo que no suelen administrarse entre los 6-48 meses o ante sospecha de infección por esta bacteria^{4,12}. Por el contrario, es

normalmente sensible a β -lactámicos, incluida amoxicilina/ampicilina, y solo en raras ocasiones produce β -lactamasas¹². Es importante tener en cuenta dos características de cloxacilina: a) presenta peor sensibilidad frente a *K. kingae* ($CMI_{90} = 6$ mcg/ml), por lo que, salvo que se aísle un microorganismo sensible no debería utilizarse en < 5 años; y b) su biodisponibilidad oral es subóptima y sería preciso administrarlo cada seis horas y en ayunas, por lo que no es un antibiótico recomendable por esta vía.

Existen algunas circunstancias en las que otras antibioticoterapias empíricas serían más adecuadas (**Tablas 5 y 6**), como la existencia y sospecha de bacterias resistentes (SARM), el tratamiento en lactantes, especialmente si incorrectamente vacunados (posibilidad de *S. pneumoniae* y Hib) y el tratamiento empírico en < 3 meses. En otras situaciones especiales (inmunodepresión, infección adquirida en el ambiente sanitario), el tratamiento empíri-

co puede ser diferente al habitual debido a los diferentes microorganismos que podrían estar implicados. En niños en los que Hib o *S. pneumoniae* pudieran ser la etiología de la IOA, cefuroxima sería un antibiótico más adecuado, y en < 3 meses, la combinación de cloxacilina con gentamicina o cefotaxima cubriría los microorganismos más frecuentes a estas edades (**Tabla 5**). En áreas donde la prevalencia de SARM sea mayor de un 10-15% debería considerarse un antibiótico con buena cobertura frente a este microorganismo. En el pasado, clindamicina (algunos expertos asocian rifampicina, aunque esta combinación cada vez se utiliza menos) ha sido el antibiótico más utilizado para el tratamiento empírico de SARM, pero en algunos estudios de colonizaciones en niños realizados en España, el porcentaje de *S. aureus* con resistencia a clindamicina (tanto SASM como SARM) se ha objetivado elevado (17-26%)⁷. No obstante, en un estudio de la Red Española para el

Tabla 5. Tratamiento antibiótico intravenoso empírico en la IOA según la edad

Grupo de edad	Antibiótico empírico
Recién nacidos y < 3 meses	Cloxacilina/cefaolina + gentamicina/cefotaxima ^a
3 meses-2 años	Cefuroxima ^b 150-200 mg/kg/día c/8 h (máx. 6 g/día) Alternativa ^c : cloxacilina (100-150 mg/kg/día c/8 h) + cefotaxima (150-200 mg/kg/día c/6-8 horas; máx. 12 g/día)
> 2 años	Cefazolina ^d 100 mg/kg/día (hasta 150 mg/kg/día), máx. 12 g/día Cloxacilina 100 (150)-200 mg/kg/día (cada 6 horas, máx. 6-12 g/día) o Clindamicina ^e 30-40 mg/kg/día, c/6-8 horas (máx. 2,7 g/día)

^aEvitar la utilización conjunta de dos cefalosporinas. Consultar dosis para < 7 días y prematuros. ^bHabrá que valorar la utilización de cefuroxima hasta los cinco años en niños no adecuadamente vacunados frente a Hib o *Streptococcus pneumoniae*, o con sospecha de infección por estos microorganismos. ^cAmoxicilina-clavulánico, aunque con menos experiencia en este tipo de infecciones, podría ser una alternativa adecuada, intentando dosis elevadas de 100-150 mg de amoxicilina/kg/día c/6-8 horas (preferibles las preparaciones con una proporción más elevada de amoxicilina:clavulánico). ^dHay que tener en cuenta que ni cloxacilina ni clindamicina presentan una buena actividad frente a *Kingella kingae*, por lo que el antibiótico más recomendado en menores de cinco años con sospecha de esta infección sería cefazolina. ^ePodría ser una alternativa adecuada, especialmente en caso de alta prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). **IOA:** infección osteoarticular.

Tabla 6. Tratamiento antibiótico empírico/específico intravenoso de la IOA en situaciones especiales

Situación clínica	Microorganismos	Antibiótico
Miositis asociada	<i>S. aureus</i> , SGA, SARM	Cloxacilina + clindamicina
Anemia drepanocítica	<i>S. aureus</i> , <i>Salmonella</i> spp.	Cloxacilina + cefotaxima A/C en monoterapia podría ser alternativa
Postraumatismo o antecedente de punción	<i>S. aureus</i> <i>Pseudomonas</i> spp.	Cloxacilina + ceftazidima (150-200 mg/kg/d c/8 h; máx. 8 g/día)/ levofloxacino (> 6 meses-5 años: 16-20 mg/kg/d c/12 h; > 5 años: 10 mg/kg/día; máx. 750 mg/día)
Prótesis	Gram positivos ^a	Vancomicina (45-60 mg/kg/día c/6-8 h) o linezolid (10 mg/kg/dosis c/8 h) ^b +/- rifampicina ^c (10-20 mg/kg/d c/12-24 h; máx. 600 mg/12-24 horas) Considerar cubrir bacilos gram negativos (quinolonas o cefalosporinas de tercera generación)
Alergia a betalactámicos		Clindamicina
Anaerobios		Otras posibilidades: consultar con infectólogo pediátrico ^d
<i>S. aureus</i>		SASM: cefazolina o cloxacilina SARM ^e : vancomicina ^e SARM-AC: considerar clindamicina ^e Otros ^e : daptomicina, linezolid, TMP-SMX, ceftarolina
<i>N. gonorrhoeae</i>		Ceftriaxona (75 mg/kg/24 horas) ^f
<i>Pseudomonas</i> spp.		Ciprofloxacino (30 mg/kg/d c/8-12 h; máx. 400 mg/8 h)

^aTambién podrían estar implicados Gram negativos, incluidas *Pseudomonas* spp. u otras bacterias multirresistentes. Es muy importante la toma de muestras antes de iniciar el tratamiento empírico. ^b600 mg/12 h en ≥ 12 años. ^cRifampicina debería utilizarse siempre en estas circunstancias cuando la bacteria aislada sea sensible, dada su actividad en el biofilm que suele formarse en estos casos. ^dAlgunas opciones en caso de alergia podrían ser: glucopéptidos (cada vez menos recomendados), quinolonas, daptomicina (evitar si afectación pulmonar), linezolid o TMP-SMX. En < 5 años, para cubrir *Kingella kingae* adecuadamente, se podría utilizar clindamicina + TMP-SMX/quinolonas o TMP-SMX + quinolonas. Levofloxacino podría ser superior a ciprofloxacino para el tratamiento de bacterias Gram positivas, y podría ser un adecuado tratamiento en monoterapia. ^eHasta confirmación de SARM, valorar mantener tratamiento con cloxacilina/cefazolina, por su mayor actividad frente a SASM. Existe un creciente aumento de *S. aureus* resistente a clindamicina. Ceftarolina tiene excelente actividad frente a SASM y SARM, aunque hay poca experiencia en niños con IOA. Aunque no hay una adecuada evidencia, ante la posibilidad o confirmación de SARM o leucocidina de Panton-Valentine (PLV+) podría considerarse administrar inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Tanto rifampicina como clindamicina y linezolid podrían tener un efecto en la disminución de producción de toxinas por SARM, como PVL. ^f1 g/24 horas en > 40 kg o > 8 años; duración: siete días. ***S. aureus*:** *Staphylococcus aureus*; ***N. gonorrhoeae*:** *Neisseria gonorrhoeae*; **IOA:** infección osteoarticular; **A/C:** amoxicilina/clavulánico; **SASM:** *S. aureus* sensible a meticilina; **SARM:** *S. aureus* resistente a meticilina; **SGA:** *Streptococcus* del grupo A; **TMP-SMX:** trimetoprim-sulfametoaxazol.

estudio de las Infecciones Osteoarticulares en niños (RIOPed), se objetivó una resistencia de *S. aureus* frente a clindamicina de alrededor de un 10% (datos no publicados). También es relevante la posibilidad de resistencia inducida a clindamicina en aquellas cepas resistentes a

eritromicina, por lo que habría que realizar los correspondientes estudios de sensibilidad para descartarlo, como, por ejemplo, el Etest®. Así, en caso de sospecha de infección por SARM y presentación grave o sospecha/confirmación de resistencia a clindamicina, se deberían

utilizar vancomicina o teicoplanina^{2,4}. Como alternativas, cada vez más recomendadas por expertos, se podrían utilizar linezolid o dapto-micina (esta última, siempre que no haya afectación pulmonar), así como (aunque con poca evidencia en niños) quinolonas o trimetoprim-sulfametoazol (TMP-SMX) (asociados o no a rifampicina)^{1,2,4,12}. La utilización de quinolonas no se recomienda de forma rutinaria debido al importante aumento de resistencias que se ha detectado. Además, en niños siempre debería ser una alternativa a pesar de no haberse objetivado alteración en el cartílago de crecimiento como sí se observó en estudios animales. Hasta la confirmación microbiológica, conviene mantener una adecuada cobertura frente a SASM, por ejemplo, con un β-lactámico, dada su elevada actividad frente a esta bacteria. Ceftarolina, antibiótico aprobado en pediatría, podría ser una buena alternativa, con buena cobertura frente a SARM y al resto de microorganismos más frecuentes, pero solo hay casos reportados en niños¹. Clindamicina presenta una penetración óptima en hueso, pero su sabor es un problema en niños pequeños en los que haya que disolver el contenido de las cápsulas en líquido por precisar dosis más pequeñas. Algunos autores recomiendan la asociación de clindamicina a un β-lactámico en el caso de infección grave o extensa por SGA.

En general, los antibióticos recomendados como tratamiento empírico son los que se recogen en la **Tabla 5**.

La antibioticoterapia óptima en situaciones especiales dependerá del tipo de enfermedad de base (por ejemplo, inmunosupresión), de los microorganismos más relevantes, infecciones previas, aislamientos anteriores, colonizaciones, etc. (**Tabla 6**).

En general, una vez identificado el patógeno y conocida la sensibilidad, debería ajustarse el antibiótico al de menor espectro, con buena actividad frente al microorganismo aislado y con farmacocinética adecuada. En caso de que no existan aislamiento o sensibilidad disponibles, debería mantenerse la misma antibioticoterapia empírica, siempre que la respuesta clínica haya sido favorable, utilizando un antibiótico similar una vez se produzca el paso del tratamiento a vo.

La **duración del tratamiento antibiótico** va a depender de la extensión de la infección, la respuesta clínica y la presencia de factores de riesgo o patología asociada⁴. En niños previamente sanos y con una evolución clínica favorable, el tratamiento debería mantenerse un total de 2-3 semanas en las AS y entre 3-4 semanas en las OMA^{1,2,4,12,17}. Normalmente, sería suficiente con una duración de la administración iv de entre 2-4 días. Posteriormente, el tratamiento podría administrarse por vía oral, tras objetivarse mejoría clínica y analítica (afebril 24-48 horas, disminución significativa de la PCR y mejoría de la sintomatología), negativización del hemocultivo en caso de que hubiera sido positivo previamente y capacidad del niño de tolerar medicación oral^{2,4,17}. Deben existir preparados de antibióticos orales con buena biodisponibilidad, adecuada concentración en tejido osteoarticular y óptima actividad frente al microorganismo aislado o sospechado. La familia debería comprometerse al adecuado cumplimiento terapéutico y al seguimiento ambulatorio del paciente hasta la completa curación. Las guías americanas y otros autores recomiendan la utilización precoz de antibioticoterapia parenteral ambulatoria (OPAT, por sus siglas en inglés) en aquellos pacientes que no precisen mantenerse hospitalizados si el tratamiento vo no es posible^{12,19}.

En caso de que no exista mejoría clínica y/o analítica a las 48-72 horas del inicio del tratamiento empírico, habría que valorar la posibilidad de complicaciones (absceso, secuestro, focos a distancia) o microorganismos atípicos (**Tabla 1**), como tuberculosis (TBC), *Fusobacterium*, etc. o que fueran resistentes al tratamiento empírico. Siempre conviene asegurarse de que tanto el antibiótico administrado como su dosificación son correctos.

Los antibióticos por vía oral con mayor experiencia son cefadroxilo y clindamicina¹⁷. Cefuroxima y amoxicilina-clavulánico podrían ser otras alternativas adecuadas. Existen algunos estudios en los que se ha objetivado buena evolución de niños con OM tratados con TMP-SMX vo tras una primera fase con otro antibiótico iv⁴. La dosis de beta-lactámicos por vía oral debería ser equivalente a dos o tres veces las dosis habituales por esta vía para que alcance niveles adecuados en hueso². Por el contrario, el tratamiento oral con clindamicina, ciprofloxacino o TMP-SMX no precisa de dosis mayores a las habituales.

Como ya se ha comentado al principio de esta sección, algunos autores propugnan, en ciertas circunstancias muy concretas (situación clínica buena, reactantes de fase aguda poco elevados, niños entre seis meses y cinco años), el tratamiento exclusivo con antibioterapia oral siempre que el paciente pueda ser seguido de forma estrecha en el centro hospitalario. Por otro lado, en algunas situaciones específicas, podría precisarse una duración más prolongada del tratamiento (tanto iv como vo): microorganismos más virulentos (SARM, *Salmonella*), inmunosupresión, complicaciones, mejoría clínica lenta, afectación de la columna o pelvis (entre 4-8 semanas de

tratamiento; quizás 1-2 semanas de iv) y lactantes < 3 meses²⁻⁴.

Cuando la IOA ocurra en **pacientes inmunodeprimidos**, conviene consultar con un experto en enfermedades infecciosas pediátricas, dada la variedad de microorganismos implicados y la peor respuesta clínica del huésped. La antibioterapia óptima dependerá del tipo de inmunosupresión y microorganismos más relevantes, infecciones previas, aislamientos anteriores, colonizaciones, etc. Tanto en este tipo de infecciones como en las **osteomielitis crónicas** (OC), suelen ser necesarios tratamientos prolongados y es también recomendable consultar con especialistas en enfermedades infecciosas pediátricas. Algunos autores propugnan un tratamiento prolongado tanto iv (2-3 semanas) como total (entre seis semanas y 6-9 meses), siendo importante individualizar en cada caso y valorar la adición de rifampicina al tratamiento²⁰.

5.3. Drenaje o tratamiento quirúrgico y otras medidas terapéuticas

El drenaje de la articulación ya se ha comentado en una sección anterior.

En la OMa no complicada, no suele ser necesario el drenaje quirúrgico ni la obtención de muestras óseas (por ejemplo, mediante punción ósea) para estudios microbiológicos, dado que la evolución de esta infección suele ser favorable en la mayoría de los niños, aunque no existen ensayos randomizados realizados al respecto²⁰. No obstante, en las Guías IDSA, se recomienda la punción ósea precoz para aumentar la rentabilidad del diagnóstico etiológico, especialmente en áreas donde existe una mayor prevalencia de microorganismos resistentes (por ejemplo, SARM)¹². La cirugía podría

incluir drenaje de absceso, corticotomía (ventana ósea) o desbridamiento de tejido infectado o necrótico, con irrigación posterior.

Algunas situaciones donde el drenaje quirúrgico inicial podría ser beneficioso se recogen en la **Tabla 7**^{2,4}.

En caso de **osteomielitis postraumática**, es primordial la estabilización de la fractura. Asimismo, si la limpieza quirúrgica de la lesión requiere la resección de un segmento óseo, el hueso restante debe estabilizarse mediante una fijación externa. La **OC** suele ser consecuencia de un procedimiento quirúrgico, un traumatismo o una osteomielitis aguda inadecuadamente tratada. También existe una serie de microorganismos, como *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*) u hongos, que tienden a producir infecciones más indolentes y crónicas. En general, en pacientes con OC el tratamiento incluye cirugía, con eliminación del tejido

desvitalizado, limpieza y drenaje de la zona y posterior relleno (por ejemplo, con cemento de polimetil-metacrilato impregnado con gentamicina, tobramicina o vancomicina, o injertos óseos, aunque podrían ser mejores los materiales bioabsorbibles), así como la revascularización del espacio muerto con colgajos musculares o músculo cutáneo, y el cierre de la herida^{2,12,20}. Es muy importante la restauración de la funcionalidad anatómica por medio de procesos reconstructivos y podría ser necesaria una fijación externa²⁰. En casos refractarios podría ensayarse la oxigenoterapia hiperbárica, aunque no hay estudios comparativos. En ocasiones, la única solución es el tratamiento supresor con antibióticos mantenidos durante meses o años, procedimientos quirúrgicos para restaurar el flujo sanguíneo o, incluso, la amputación quirúrgica (en caso de isquemia importante). Otras medidas terapéuticas podrían incluir la liberación de antibióticos por medio de bombas implantables o dispositivos de vacío^{2,20}.

Tabla 7. Indicaciones de drenaje quirúrgico

Colección o secuestro óseo/subperióstico (especialmente, si > 2 cm) o adyacente al cartílago de crecimiento
Fístula ósea o hueso necrótico o no viable
Absceso muscular (especialmente, colecciones grandes) o cutáneo
Sospecha de necrosis (mionecrosis o fascitis necrotizante). Drenaje urgente
En ED: en caso de abscesos de gran tamaño, déficit neurológico progresivo, inestabilidad de la columna o fracaso del tratamiento antibiótico
OMa no hematógena (contigüidad, punción)
Respuesta clínica inadecuada: persistencia de la fiebre o de la inflamación, o elevación de PCR 72-96 horas tras el inicio de la antibioticoterapia
Bacteriemia persistente
Microorganismos con tendencia a producir complicaciones, como SARM o <i>Salmonella</i> , o en niños inmunodeprimidos donde el tratamiento empírico está menos estandarizado y la etiología es más impredecible
Infección crónica o presencia de material protésico

ED: espondilodiscitis; **OMa:** osteomielitis aguda; **PCR:** proteína C reactiva; **SARM:** *S. aureus* resistente a meticilina.

Las OMA vertebrales y las ED suelen requerir inmovilización, aunque no existe evidencia de cuál es la mejor manera para ello, siendo en muchas ocasiones suficiente el reposo en cama. En niños más mayores con ED, algunos autores proponen un tratamiento conservador con inmovilización y antiinflamatorios ante la posibilidad de un proceso inflamatorio más que infeccioso³. No obstante, hay que individualizar y, ante la duda, administrar antibioterapia. Algunas indicaciones de cirugía serían la compresión medular o de raíces nerviosas, el absceso epidural o paraespinal, la inestabilidad de la columna o el dolor mantenido^{2,3}.

En la fase inicial de las AS debería inmovilizarse la articulación (generalmente, en extensión), pero convendría iniciarse la movilización pasiva tan pronto como mejore el dolor. De hecho, el dolor debería ser uno de los factores guía más importantes para orientar sobre la precocidad de la movilización⁴. El tratamiento sintomático del dolor con un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) es fundamental, y convendría mantenerlo mientras sea necesario. La administración de corticoides podría acelerar la recuperación clínica de la AS y algunos ensayos clínicos lo han demostrado. No obstante, dada la posibilidad de enmascarar la clínica de otras enfermedades de base, no suele recomendarse de forma habitual, aunque puede considerarse de forma individual, especialmente una vez confirmada la etiología infecciosa de la artritis⁴. El fármaco más estudiado es dexametasona a 0,2 mg/kg/8 horas, durante 2-4 días.

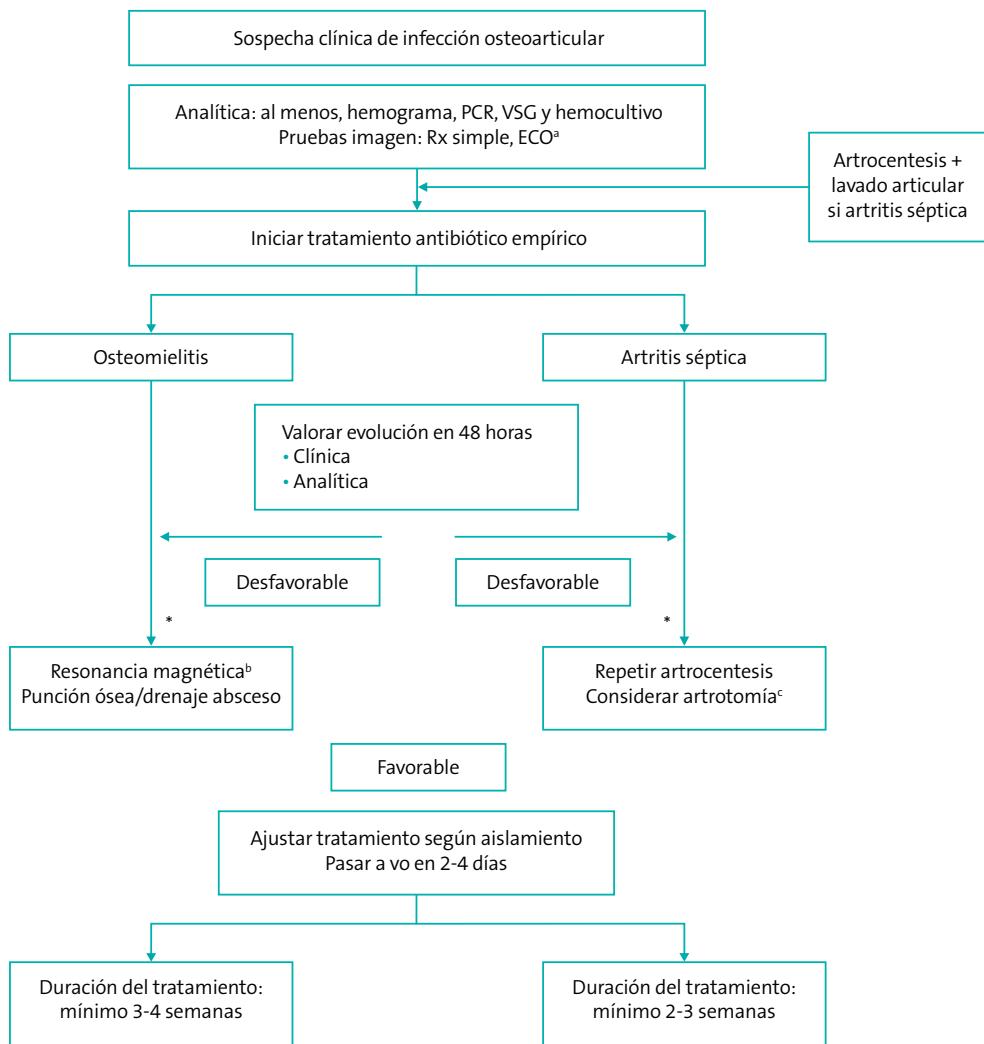
Como ya se ha mencionado, en todas estas IOA más complejas convendría consultar con profesionales expertos, como especialistas en enfermedades infecciosas pediátricas y traumátologos con experiencia en este tipo de infecciones en Pediatría.

6. PRONÓSTICO, EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO

La mayoría de los niños en nuestro medio correctamente diagnosticados y tratados curan sin secuelas a largo plazo (< 10%), describiéndose recaídas hasta en el 5% de los casos. Las secuelas son más frecuentes en el caso de la AS. Los factores asociados a secuelas son: retraso en el diagnóstico, tratamiento antibiótico inadecuado y/o de corta duración y niños muy pequeños o inmunodeprimidos; el mayor índice de complicaciones es el descrito en neonatos (6-50%)^{14,12}. La AS de cadera, la osteomielitis de pelvis y la afectación de columna o de la fisis también se han relacionado con un alto índice de secuelas^{4,12}. La infección por algunos microorganismos como SARM o bacterias Gram negativas (incluida *Salmonella*) también se asocia con un mayor porcentaje de secuelas^{4,12}. Las **secuelas más frecuentes** son: lesión del cartílago de crecimiento y alteraciones del crecimiento óseo, cojera, alteración o limitación de la movilidad, dolor crónico, asimetría de miembros, fracturas patológicas, artritis secundaria (en el caso de osteomielitis) y necrosis aséptica de la cabeza femoral; todas ellas son más frecuentes en neonatos. La OC es una complicación posible (hasta en el 5% de los casos) y más frecuente en países con pocos recursos dado que la causa más frecuente es el retraso en el diagnóstico y tratamiento de la OMA²⁰.

Es muy importante el **seguimiento** clínico y multidisciplinar (traumatólogos, reumatólogos e infectólogos infantiles, radiólogos, rehabilitadores, etc.) de los pacientes con IOA para asegurar el mejor abordaje y el adecuado cumplimiento del tratamiento antibiótico, hasta la curación

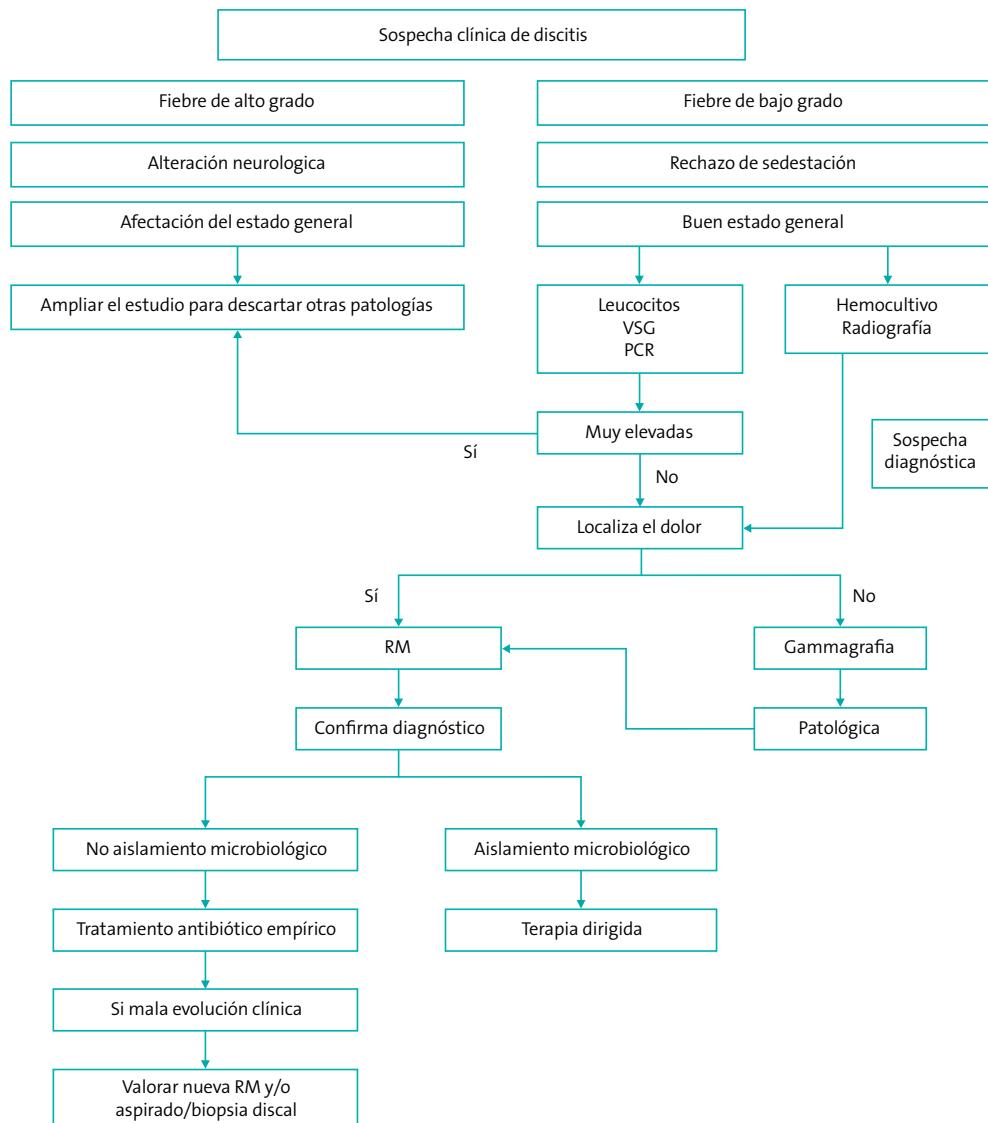
Figura 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la artritis séptica y la osteomielitis aguda



^aSospecha de artritis séptica. ^bLo ideal es realizarla de entrada. Considerar gammagrafía ósea si clínica mal localizada o sospecha de multifocal o de discitis. ^cSi no se realizó antes. *Descartar complicaciones, replantejar diagnóstico y considerar resistencias antibióticas. **PCR:** proteína C reactiva; **VSG:** velocidad de sedimentación globular; **ECO:** ecografía; **vo:** vía oral.

del proceso y la recuperación funcional. Antes de suspender el antibiótico, conviene considerar el agente etiológico, la respuesta clínica y la normalización de la PCR. Podría ser necesaria la

repetición de pruebas de imagen, especialmente en infecciones extensas o complicadas o cuando haya afectación de la fisis (guías americanas: recomendación sugerida; evidencia muy baja)¹².

Figura 2. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la espondilodiscitis en Pediatría

PCR: proteína C reactiva; **VSG:** velocidad de sedimentación globular; **RM:** resonancia magnética.

En general, debe vigilarse y seguirse a estos niños hasta los 12 meses desde el diagnóstico, en los que debería realizarse un control clínico (valorando un control radiológico) que

demuestre la curación. La OMa/AS de cadera debe vigilarse hasta los dos años del diagnóstico por su mayor riesgo de secuelas. En ocasiones, el seguimiento ambulatorio requerido

podría ser prolongado, especialmente por parte de los traumatólogos infantiles, y llegar incluso hasta la finalización del crecimiento⁴.

Para la **prevención** de la IOA conviene evitar factores de riesgo, especialmente lesiones cutáneas, traumatismos y procedimientos invasivos, y administrar una adecuada profilaxis en inmunodeficiencias (drepanocitosis o enfermedad granulomatosa crónica).

BIBLIOGRAFÍA

1. Roshni M, Hong DK. Infectious and inflammatory arthritis. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds.). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 6.^a ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2023. pp. 500-6.e3
2. Roshni M, Hong DK. Osteomyelitis. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds.). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 6.^a ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2023. pp. 493-500.e3.
3. Principi N, Esposito S. Infectious discitis and spondylodiscitis in children. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):539.
4. Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, Girschick H, Hartwig N, Kaplan S, et al. Bone and joint infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(8):788-99.
5. Gigante A, Coppa V, Marinelli M, Giampaolini N, Falcioni D, Specchia N. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children: a systematic review of systematic reviews. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(2 Suppl):145-58.
6. Calvo C, Núñez E, Camacho M, Clemente D, Fernández-Cooke E, Alcobendas R, et al. Epidemiology and management of acute, uncomplicated septic arthritis and osteomyelitis: Spanish multicenter study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(12):1288-93.
7. Del Rosal T, Méndez-Echevarría A, García-Vera C, Escosa-García L, Agud M, Chaves F, et al. *Staphylococcus aureus* nasal colonization in Spanish children. The COSACO Nationwide Surveillance Study. *Infect Drug Resist.* 2020;13:4643-51.
8. Yagupsky P. Review highlights the latest research in *Kingella kingae* and stresses that molecular tests are required for diagnosis. *Acta Paediatr.* 2021;110(6):1750-8.
9. Gouveia C, Duarte M, Norte S, Arcangelo J, Pinto M, Correia C, et al. *Kingella kingae* displaced *S. aureus* as the most common cause of acute septic arthritis in children of all ages. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(7):623-7.
10. Erkilinc M, Gilmore A, Weber M, Mistovich RJ. Current concepts in pediatric septic arthritis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2021;29(5):196-206.
11. Gornitzky AL, Kim AE, O'Donnell JM, Swarup I. Diagnosis and management of osteomyelitis in children: a critical analysis review. *JBJS Rev.* 2020;8(6):e1900202.
12. Woods CR, Bradley JS, Chatterjee A, Copley LA, Robinson J, Kronman MP, et al. Clinical Practice Guideline by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America: 2021 Guideline on Diagnosis and Management of Acute Hematogenous Osteomyelitis in Pediatrics. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(8):801-44.
13. Nickel AJ, Bretscher BS, Truong WH, Laine JC, Kharbanda AB. Novel uses of traditional algorithms for septic arthritis. *J Pediatr Orthop.* 2022;42(2):e212-7.

14. Alcobendas R, Remesal A, Murias S, Núñez E, Calvo C. Outpatients with acute osteoarticular infections had favourable outcomes when they received just oral antibiotics without intravenous antibiotics. *Acta Paediatr.* 2018;107(10):1792-7.
15. Donders CM, Spaans AJ, Bessems JHJM, van Bergen CJA. Arthrocentesis, arthroscopy or arthrotomy for septic knee arthritis in children: a systematic review. *J Child Orthop.* 2021;15:48-54.
16. Donders CM, Spaans AJ, Bessems JHJM, van Bergen CJA. A systematic review of the optimal drainage technique for septic hip arthritis in children. *Hip Int.* 2022;32(5):685-93.
17. Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio MJ; Osteomyelitis-Septic Arthritis (OM-SA) Study Group. Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1201-10.
18. McNeil JC, Sommer LM, Boyle M, Hogan P, Vallejo JG, Hultén KG, et al. Cefazolin inoculum effect and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* osteoarticular infections in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(9):e00703-20. doi:10.1128/AAC.00703-20.
19. Mooney JF, Murphy RF. Septic arthritis of the pediatric hip: update on diagnosis and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31:79-85.
20. Copley LAB. Infection of the musculoskeletal system. En: Herring JA. Tachdjian's Pediatric Orthopaedics. 6.^a ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022. pp. 945-96.e10.

Meningitis. Absceso cerebral. Encefalitis aguda

Begoña Carazo Gallego⁽¹⁾, Nerea Cardelo Autero⁽²⁾, David Moreno Pérez⁽³⁾

⁽¹⁾Infectología Pediátrica e Inmunodeficiencias. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga.

⁽²⁾Servicio de Pediatría. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga.

⁽³⁾Coordinador del Plan de Vacunas de Andalucía (PVA). Infectología Pediátrica e Inmunodeficiencias. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga.

Carazo Gallego B, Cardelo Autero N, Moreno Pérez D. Meningitis. Absceso cerebral. Encefalitis aguda. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:309-328.



RESUMEN

La meningitis aguda es la infección del sistema nervioso central (SNC) más frecuente en población pediátrica. La etiología viral es la más prevalente, sin embargo, la bacteriana es la más grave por la mayor mortalidad y porcentaje de secuelas neurológicas que conlleva. En nuestro medio, *Neisseria meningitidis* serogrupo B es la causa más frecuente de meningitis bacteriana en niños mayores de tres meses. Para el diagnóstico es fundamental la realización de una punción lumbar. El tratamiento antibiótico empírico ha de elegirse en función de la edad y las tasas de resistencia antibiótica local, escogiendo antibióticos con adecuada penetración en el SNC. La antibioterapia dirigida se establecerá tras el aislamiento microbiológico.

Los abscesos cerebrales son complicaciones focales del parénquima cerebral, secundarios principalmente a infecciones bacterianas que con frecuencia se transmiten desde otro foco primario adyacente. Su origen más frecuente es el óptico, sinusal o dentario. En su manejo es importante la asociación de drenaje quirúrgico y tratamiento antibiótico. El tratamiento médico va a precisar la combinación de, al menos, dos antibióticos durante 6-8 semanas.

La encefalitis aguda es una enfermedad poco común pero grave, caracterizada por inflamación del SNC y disfunción cerebral. Su etiología infecciosa es variable y destaca la etiología viral. En su manejo terapéutico se recomienda el inicio de aciclovir intravenoso hasta despistaje de encefalitis por virus herpes simple.

Palabras clave: meningitis aguda; *Neisseria meningitidis*; absceso cerebral; encefalitis de causa infecciosa.

MENINGITIS. BRAIN ABSCESS

ABSTRACT

Acute meningitis is the most frequent infection of the central nervous system (CNS) in pediatric population. Viral meningitis is the most prevalent, however, acute bacterial meningitis is the most severe, with the highest mortality and rates of neurological sequels in survivors. *Neisseria meningitidis* serogroup B is the most frequent etiology of acute bacterial meningitis in children older than three months old. Lumbar puncture is essential to its diagnosis. The empirical treatment should be chosen according to the age and rates of local antibiotic resistance with antibiotics with good CNS penetrance. The targeted antibiotic therapy would be established after microbiological isolation.

A brain abscess is a focal complication of the brain parenchymal, mainly produced by bacterial infections transmitted from a focus adjacent to the CNS, as otitis, sinusitis or dental infections. The management consist on the association of surgical drainage and antibiotic treatment. For its medical treatment, the combination of at least two antibiotics during a six- or eight-month period is necessary.

Acute encephalitis is an uncommon but severe disease characterized by a CNS inflammation and brain dysfunction. The infectious etiology is variable, highlighting the viral etiology. For its management, the onset of intravenous acyclovir until a herpetic encephalitis is ruled out is recommended.

Key words: acute meningitis; *Neisseria meningitidis*; brain abscess; infectious encephalitis.

1. MENINGITIS AGUDA

1.1. Concepto

La meningitis aguda es una inflamación de las meninges (duramadre, aracnoides y piamadre) y del tejido neural subyacente que, según la etiología, presentará manifestaciones clínicas muy variadas que pueden ir de mayor a menor gravedad, así como diferentes alteraciones sanguíneas y del líquido cefalorraquídeo (LCR). El tratamiento antibiótico dependerá de la etiología y es importante su inicio precoz,

especialmente en el caso de las meningitis de etiología bacteriana debido a su elevada morbilidad.

1.2. Epidemiología y etiología

La meningitis aguda es más frecuente en la población pediátrica que en adultos, principalmente en menores de cinco años. La etiología es muy variada e incluye infecciones víricas, bacterianas, fúngicas y por micobacterias, así como diversas causas no infecciosas. Aunque la meningitis vírica (MV) es la responsable del

80% de los casos, principalmente por enterovirus (EV), la meningitis bacteriana (MB) es la forma más grave, con alta morbimortalidad. Es necesaria una sospecha diagnóstica precoz para no retrasar el inicio del tratamiento.

Las MB pueden estar producidas por diferentes patógenos cuya prevalencia va a variar según la edad. Los más característicos son: estreptococo del grupo B (EGB), *Escherichia coli* (*E. coli*), *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*), *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) y *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*). La epidemiología de esta enfermedad ha variado en los últimos años debido a la introducción de nuevas vacunas conjugadas contra Hib, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, que han disminuido su incidencia de forma progresiva en mayores de dos meses tras el inicio de la primovacunación. En España, *N. meningitidis* serogrupo B continúa siendo la etiología más frecuente (58% de los casos), mientras que el serogrupo C permanece estable, siendo excepcional en menores de 15 años. Recientemente, se ha observado un aumento en el número de casos de enfermedad meningocócica invasora por los serogrupos W e Y. Por su parte, la enfermedad neumocócica invasora es especialmente frecuente en menores de cinco años y los serotipos más prevalentes son 8, 3, 9N, 19A y 22F (3 y 19A están incluidos en la vacuna 13-valente). La meningitis por Hib es excepcional en nuestro medio gracias a las excelentes tasas de vacunación.

La meningitis tuberculosa es más frecuente en población infantil que en adultos, debido a la incapacidad de limitar la primoinfección al pulmón que presentan los niños menores de dos años, con una tasa de mortalidad que puede alcanzar el 30% y gran morbilidad asociada. La

meningitis fúngica afecta casi exclusivamente a niños inmunodeprimidos y prematuros con larga estancia hospitalaria.

1.3. Fisiopatología

En la MB, la enfermedad se inicia con la colonización nasofaríngea, posterior invasión del torrente sanguíneo y liberación de mediadores inflamatorios que favorecen el paso de la bacteria a través de la barrera hematoencefálica (BHE). Una vez en el espacio subaracnoideo, se replica rápidamente, debido a una inadecuada inmunidad humoral a este nivel, liberando componentes proinflamatorios y síntesis masiva de citoquinas y desencadenando edema vasogénico, intersticial o citotóxico y, finalmente, lesión tisular.

Las inmunodeficiencias que cursan con déficit del complemento, alteraciones en el sistema de la properdina o disfunción esplénica favorecen la bacteriemia por disminución de la capacidad de opsonofagocitosis. Hay determinados factores predisponentes para padecer una MB, como son la exposición reciente a enfermos con meningitis meningocócica o por Hib, antecedentes de infección respiratoria o del área otorrinolaringológica (ORL), viaje reciente a zonas endémicas, traumatismo craneal penetrante, otorrea o rinorrea de LCR, implantes cocleares y defectos anatómicos o neurocirugía reciente, como colocación de válvula de derivación ventrículo-peritoneal (VDVP).

1.4. Clínica

Va a depender de la edad del paciente, el tiempo de evolución y la respuesta inflamatoria a la agresión microbiana. Los síntomas suelen ser inespecíficos y comunes para la gran mayoría de los agentes etiológicos, aunque las menin-

gitis por micobacterias o fúngicas suelen tener una evolución insidiosa. La MB suele cursar con afectación sistémica y síntomas neurológicos. En neonatos, los síntomas son muy inespecíficos; entre ellos, predominan letargia, irritabilidad, hiporexia o apneas, sin que se objetiven siempre alteraciones en la temperatura corporal (fiebre o hipotermia). En los lactantes, en cambio, sí es más frecuente la presencia de fiebre asociada a los síntomas anteriores, así como síntomas digestivos o respiratorios. En niños y adolescentes los síntomas típicos son fiebre, cefalea, vómitos, fotofobia, alteraciones del sensorio y crisis comiciales, siendo estos un signo precoz de meningitis.

En la exploración del lactante, es típica la presencia de fontanela abombada, aunque no es patognomónico de meningitis. Los signos clásicos de Kernig, Brudzinski y rigidez nucal no aparecen hasta los 12-18 meses de edad. Es posible encontrar papiledema en casos de meningitis complicada con trombosis venosa, que obliga a descartar un absceso cerebral o empiema subdural/epidural. La triada de Cushing (hipertensión sistémica, bradicardia y depresión respiratoria) es un signo tardío de hipertensión intracranal (HTIC). Algunos datos de la exploración sugieren agentes específicos, como la presencia de petequias o lesiones purpúricas que sugieren infección por *N. meningitidis*, aunque también pueden presentarse en infecciones por Hib o *S. pneumoniae*. Otros hallazgos menos frecuentes son la artritis séptica (*N. meningitidis*, Hib, *S. pneumoniae*) y pericarditis.

1.5. Diagnóstico

El diagnóstico de meningitis, normalmente, va precedido de la realización de una historia clínica y exploración física completa, así como

de la realización de las pruebas complementarias pertinentes. Además, se recomienda recoger otros datos importantes como la presencia de factores de riesgo, antecedentes vacunales, alergias y uso reciente de antibióticos. Las pruebas complementarias que se deben realizar ante un niño con sospecha de meningitis son:

- **Punción lumbar (PL):** es la prueba complementaria imprescindible para el diagnóstico de meningitis. Se recomienda recoger 3-4 tubos con 1-2 ml (mínimo 10 gotas/tubo). El examen del LCR obtenido debe incluir la realización de:

– **Citoquímica:** su resultado nos permite realizar un correcto diagnóstico diferencial de las diferentes etiologías de meningitis (**Tabla 1**). No obstante, existen algunas excepciones. Puede encontrarse un recuento disminuido de leucocitos en pacientes con MB, sobre todo si presentan signos de shock séptico y/o complicaciones sistémicas, en pacientes inmunodeprimidos y en fases iniciales de la infección. Asimismo, en MV puede haber pleocitosis $> 1\,000$ células/ μl y predominio de neutrófilos en el 10% y 20-30%, respectivamente. También se han descrito casos de meningitis por EV sin pleocitosis, principalmente en lactantes pequeños. La medición del lactato en LCR se ha propuesto como un buen factor predictivo de meningitis; se considera sugestivo de MB cuando es $> 3,8$ mmol/l, mientras que en las meningitis asépticas suele ser < 2 mmol/l.

– **Gram y cultivo de LCR:** en MB, la tinción de Gram suele ser positiva en el 75-90% de los casos sin antibioterapia previa, aun-

Tabla 1. Características del líquido cefalorraquídeo según la etiología

	Vírico	Bacteriano	Tuberculosis	Hongos	Parcialmente tratado
Leucocitos/μl	< 1 000	> 1 000 ^a	< 300	< 500	> 1 000
Neutrófilos (%)	20-40 ^b	> 85	< 10-20 ^b	< 10	> 80
Proteínas (mg/dl)	Normal o < 100	> 100-150	> 200-300	> 100-200	> 100
Glucosa (mg/dl)	Normal o disminuida ^c	< 40	< 40	< 40	< 40
Relación glucosa	Normal	< 0,4	< 0,4	< 0,4	< 0,4

^a< 500 en algunas infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. ^bPredominio de polimorfonucleares si la muestra se toma en etapas tempranas de la infección. ^cEn infecciones por herpesvirus o virus de la parotiditis.

que el cultivo de LCR es la prueba de referencia para el diagnóstico. Su sensibilidad es del 70-85% y nos permite la realización de antibiograma. La concentración bacteriana y el tratamiento antibiótico previo influirán en la rentabilidad del cultivo. La administración de una cefalosporina de tercera generación horas previas a la realización de PL puede esterilizar el mismo. No obstante, la citoquímica del LCR no se afecta hasta varios días después de iniciar el tratamiento.

– **Pruebas moleculares:** la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite identificar el material genético de los microorganismos en menos de dos horas. Es una técnica sensible y específica (91-98%), con un valor predictivo positivo del 98,2% y un valor predictivo negativo del 100%. Son especialmente útiles cuando la PL se ha realizado tras la administración de antibioterapia y cuando no hay aislamiento en el cultivo. Existen paneles para meningitis/encefalitis con los agentes etiológicos más frecuentes.

– **Detección de antígenos (Ag):** la aglutinación en látex no se recomienda de rutina actualmente, aunque sí resulta

de utilidad en el caso de meningitis neuromocócica, ya que es una prueba que tiene muy alta sensibilidad (95-99%) y especificidad (100%) y no se ve afectada por la antibioterapia, persistiendo positiva varias semanas en el LCR tras el inicio de antibioterapia.

– Ante sospecha de meningitis por micobacterias, habrá que solicitar tinción de Ziehl-Neelsen (BAAR), adenosina desaminasa (ADA ; > 8 UI/l es sugestivo), PCR y cultivo.

– Ante sospecha de meningitis fúngica, se debe solicitar tinción con tinta china, cultivo para hongos y test de antígenos para *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*).

En caso de PL traumática, se puede usar la siguiente fórmula para corrección, aunque una relación leucocitos/hematíes < 1/700 invalida esta fórmula:

Leucocitos reales en LCR = leucocitos totales en LCR – leucocitos contaminantes

Leucocitos contaminantes = (hematíes en LCR x leucocitos en sangre) / hematíes en sangre

La PL estaría contraindicada en caso de compromiso hemodinámico o respiratorio, infección local en la zona de punción, trombocitopenia < 50 000/mm³, coagulopatía o tratamiento anticoagulante (no antiagregante). En caso de signos de HTIC o focalidad neurológica, se debe realizar previamente una prueba de neuroimagen. En estos casos se iniciará antibioterapia empírica sin realización de PL.

• **Analítica sanguínea:**

– **Hemograma:** en las MB es frecuente encontrar leucocitosis con neutrofilia, siendo la leucopenia un factor de mal pronóstico, mientras que en las MV es más frecuente la leucocitosis a expensas de linfomonocitosis.

– **Bioquímica:** se recomienda solicitar bioquímica con función renal y hepática, así como proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT). Los reactantes de fase aguda pueden ayudarnos a diferenciar entre MB y aséptica. La PCR tiene un elevado valor predictivo negativo, mientras que la PCT tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100% para discriminar entre ambos procesos.

– **Coagulación:** es frecuente encontrar coagulopatía en los casos de meningitis meningocócicas. Es fundamental comprobarlo antes de la realización de la PL.

– **Hemocultivo:** se recomienda extraerlo antes de administrar la primera dosis de antibioterapia para aumentar la rentabilidad de este en las MB, que estaría en

torno a un 50-75% en estos casos, incluso con cultivo de LCR negativo.

• **Neuroimagen:**

– **Tomografía computarizada (TC) craneal:** estaría indicada ante datos de focalidad neurológica, HTIC, deterioro neurológico rápido, antecedentes de hidrocefalia, neurocirugía reciente o traumatismo craneoencefálico.

– **Ecografía transfontanelar:** en lactantes con fontanela abierta, siempre y cuando el radiólogo tenga experiencia con esta técnica.

1.6. Tratamiento de la meningitis bacteriana

1.6.1. *Medidas generales*

Todos los pacientes con sospecha de MB deben ser monitorizados a nivel hemodinámico y respiratorio lo más pronto posible. Asimismo, se debe canalizar un acceso venoso precoz, con el objetivo de asegurar la estabilidad del niño antes de realizar ninguna prueba complementaria. En caso de inestabilidad hemodinámica o respiratoria, se procederá según el ABCDE hasta lograr la estabilidad clínica del paciente.

Los criterios para traslado del paciente a una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) son: *shock*, acidosis metabólica, datos de coagulación intravascular diseminada (CID), focalidad neurológica, crisis convulsivas, signos de HTIC, disminución del nivel de conciencia e hiponatremia grave (sospecha de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o vasopresina [SIADH]).

1.6.2. Tratamiento antibiótico

La administración temprana de antibióticos en la MB ha demostrado una clara reducción de la mortalidad y la morbilidad (menor riesgo de secuelas neurológicas). El tratamiento antibiótico empírico se establecerá atendiendo a la etiología más frecuente, edad del paciente, antecedentes de vacunación, factores de riesgo, epidemiología, patrones de resistencia local y resultado de la tinción de Gram (**Tabla 2**). Se recomienda el empleo de antibióticos bactericidas, con capacidad de atravesar la BHE y que alcancen concentraciones adecuadas en LCR.

Una vez tengamos identificada la bacteria responsable (por cultivo o técnicas de biología molecular), se realizará terapia dirigida según agente causal (**Tabla 3**).

No se recomienda realizar PL de control de forma rutinaria salvo en neonatos, casos de esca-

sa respuesta clínica tras 36-48 horas de tratamiento antibiótico correcto, fiebre persistente o recurrente y tras 2-3 días de tratamiento en meningitis por *S. pneumoniae* o bacilos Gram negativos para comprobar la negativización del cultivo. La duración de la antibioterapia dependerá de la etiología. En aquellos casos en los que los cultivos y PCR sean negativos en LCR, la duración será individualizada en función de la citoquímica de LCR, el resultado del hemocultivo y el estado clínico del paciente.

1.6.3. Dexametasona

Se ha demostrado su beneficio en las meninitis por Hib, *S. pneumoniae* y tuberculosis, ya que disminuye las secuelas neurológicas, sobre todo auditivas, al atenuar la cascada inflamatoria desencadenada por la infección. Actualmente, no se dispone de estudios que demuestren claro beneficio en las meningitis por *N. meningitidis*, aunque su uso tampoco se ha asociado a efectos adversos. Está con-

Tabla 2. Etiología de la meningitis aguda y tratamiento empírico

Edad	Etiología	Antibiótico empírico	Dosis
< 1 mes	SGB, E. coli, L. monocytogenes	Ampicilina + cefotaxima	Ampicilina: 200 mg/kg/día cada 6 h Cefotaxima: 200 mg/kg/día cada 6-8 h
1-3 meses	Patógenos neonatales + <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Ampicilina + cefotaxima ± vancomicina ^a	Ampicilina: 200 mg/kg/día cada 6 h Cefotaxima: 200-300 mg/kg/día cada 6-8 h Vancomicina: 60 mg/kg/día en 4 dosis
> 3 meses	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> (considerar <i>H. influenzae</i> en no inmunizados y serotipos no incluidos en la VNC si la inmunización primaria se completó)	Cefotaxima ± vancomicina ^b ± rifampicina ^c	Cefotaxima: 300 mg/kg/día cada 6-8 h, dosis máx. 12 g/24 h Vancomicina: 60 mg/kg/día en 4 dosis, dosis máx. 1 g/dosis Rifampicina: 15-20 mg/kg/día cada 12 h, dosis máx. 600 mg/día

^aCon sospecha de *S. pneumoniae* (tinción de Gram o prueba de látex positiva). ^bEn regiones con alta endemia de cepas resistentes a penicilina. ^cSi se confirma la colonización por *S. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación.

SGB: Streptococcus grupo B; **VNC:** vacunas neumocócicas conjugadas..

Tabla 3. Tratamiento antibiótico dirigido de la meningitis aguda

Microorganismo	Antibiótico de elección	Duración
Enterobacterias	Cefotaxima/ceftriaxona ^a	21 días o 2 semanas tras primer cultivo negativo
<i>Haemophilus influenzae</i>	No productor de betalactamasas: ampicilina Productor de betalactamasas: cefotaxima/ceftriaxona	10-14 días (serogrupo B, 7-10 días)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina ± gentamicina	14-21 días
<i>Neisseria meningitidis</i>	CMI a penicilina < 0,1 µg/ml: penicilina G sódica ^b o ampicilina CMI a penicilina 0,1-1 µg/ml: cefotaxima/ceftriaxona	7 días
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ampicilina/penicilina G sódica ± gentamicina	14-21 días
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	CMI a penicilina ^c : < 0,1 µg/ml: penicilina G sódica/ampicilina ^c > 0,1 µg/ml: cefotaxima/ceftriaxona CMI cefalosporinas: ≤ 0,5 µg/ml: cefotaxima/ceftriaxona 1-2 µg/ml: cefotaxima/ceftriaxona + vancomicina/linezolid > 2 µg/ml: cefotaxima/ceftriaxona + vancomicina/linezolid ± rifampicina	10-14 días
<i>Enterococcus</i> spp.	Sensible a ampicilina: ampicilina + gentamicina Resistente a ampicilina: vancomicina + gentamicina Resistente a ampicilina y vancomicina: linezolid	14-21 días
<i>Staphylococcus aureus</i>	Sensible a meticilina: cloxacilina ± rifampicina ^d Resistente a meticilina: vancomicina ± rifampicina/linezolid	14 días
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima ^e ± aminoglucósido	21 días
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniacida + rifampicina + pirazinamida + etambutol Isoniacida + rifampicina	2 meses 10 meses

^aNo productoras de betalactamasas de espectro extendido. Algunos expertos recomiendan terapia combinada con quinolonas, principalmente ciprofloxacino (dosis 30 mg/kg/día cada 12 horas). Cefotaxima presenta mejor paso de la BHE que ceftriaxona. ^bDosis de penicilina G sódica: 300 000-400 000 UI/kg/día intravenosa cada 4-6 horas (dosis máxima 24 millones UI/día). ^cEn aislamientos sensibles a penicilina, muchos autores recomiendan el empleo de cefotaxima-ceftriaxona por alcanzar mejores concentraciones en LCR. ^dAñadir rifampicina si no se consigue esterilización del LCR. ^eEn casos de resistencia a ceftazidima se podría emplear cefepime o meropenem. **CMI:** concentración mínima inhibitoria; **LCR:** líquido cefalorraquídeo; **BHE:** barrera hematoencefálica.

traindicada su administración en < 6 semanas de vida.

después, si el diagnóstico es tardío o si el paciente tiene mucha afectación neurológica al inicio.

Es efectiva si se administra antes o al mismo tiempo que la primera dosis de antibiótico y pierde efectividad si se administra más de una hora

En la actualidad, se recomienda el uso de dexametasona (dosis 0,6-0,8 mg/kg/día cada 6-8 horas) en todos los casos, antes o durante la

primera dosis de antibioterapia, suspendiéndose en caso de aislamiento de *N. meningitidis*. El corticoide se ha de mantener 2-4 días, salvo en meningitis tuberculosa, en cuyo caso se mantiene ocho semanas.

1.7. Tratamiento de la meningitis de etiología viral y tuberculosa

En las meningitis por EV el tratamiento es de soporte y puede ser ambulatorio en la mayoría de los casos. En la meningitis por virus herpes simple (VHS), el aciclovir es el medicamento de elección. En la meningitis tuberculosa deben prescribirse cuatro fármacos en la fase de inducción, manteniendo el tratamiento al menos durante 12 meses, acompañados de un corticoide durante cuatro semanas con descenso progresivo cuatro semanas más hasta su suspensión.

1.8. Pronóstico y secuelas

El pronóstico de la meningitis depende mucho del agente causal. Las meningitis por EV suelen conllevar una recuperación completa y sin secuelas. En las MB, a pesar del correcto uso de los antimicrobianos, la mortalidad alcanza el 4-7%, llegando al 11% en < 2 años, y aparecen secuelas neurológicas (principalmente hipoacusia neurosensorial) hasta en el 16% de los casos, dependiendo del agente etiológico. Los factores pronósticos que más influyen en las meningitis son: nivel de conciencia al ingreso, agente etiológico, presencia de convulsiones, afectación hemodinámica/respiratoria, concentración baja de glucosa y/o proteínas elevadas en LCR.

1.9. Prevención

El principal mecanismo de prevención ha sido el desarrollo de vacunas conjugadas. La

vacunación universal contra Hib ha reducido notablemente la incidencia de meningitis por este microorganismo, cuya incidencia es muy baja en los países con buenas coberturas vacunales. Algo similar ha ocurrido tras la introducción sistemática de la vacuna contra el neumococo. Se espera que con la introducción sistemática de la vacuna antimeningocócica A, C, W, Y en adolescentes desde el año 2020, y en algunas comunidades también a los 12 meses, así como, recientemente, de la anti-meningocócica B en algunas comunidades autónomas, se observe una reducción en la incidencia de la MB secundaria a estos patógenos. En países con mayor experiencia en el tiempo con esta vacunación sistemática, como Reino Unido, ya se ha experimentado un importante descenso de los casos en lactantes.

La quimioprofilaxis estaría indicada en las siguientes situaciones:

- Meningitis meningocócica: se indica en convivientes, contactos estrechos y frecuentes y en < 2 años del centro escolar si hay > 2 casos en clase. El antibiótico de elección es la rifampicina vía oral (vo) dos días (adultos 600 mg/12 h; niños > 1 mes 10 mg/kg/12 h; niños < 1 mes 5 mg/kg/12 h). Alternativas a la rifampicina son la ceftriaxona intramuscular (im) o ciprofloxacino vo en dosis única; el primero, especialmente para embarazadas, y el último, solo en adultos.
- Meningitis por Hib: indicada la profilaxis en todos los convivientes siempre que haya menores de cinco años en domicilio y en contactos habituales del paciente si son menores de cinco años. La profilaxis se realiza con rifampicina vo cuatro días (adultos

600 mg/12 h; niños > 1 mes 20 mg/kg/24 h; niños < 1 mes 10 mg/kg/24 h).

Meningitis neumocócica: no está indicada la quimioprofilaxis.

2. ABSCESO CEREBRAL

2.1. Concepto

El absceso cerebral (AC) es una infección supurada focal en el interior del parénquima cerebral rodeada de una cápsula bien vascularizada. Su etiología es infecciosa y las bacterias son los microorganismos responsables de más del 95% de los casos. Se trata de una infección poco frecuente, cuya incidencia en población adulta es de 0,3-1,8 casos cada 100 000 habitantes por año; el 25% de los casos ocurre en población pediátrica, con pico de incidencia entre los cuatro y los siete años. En los últimos años, la incidencia ha disminuido en algunos países debido a la mejoría en el manejo de algunas de las causas predisponentes, como las infecciones otorrinolaringológicas (ORL) o las cardiopatías congénitas.

Su pronóstico va a depender de su diagnóstico y tratamiento precoz. Presenta una mortalidad en nuestro medio del 5-15% y un porcentaje de secuelas en supervivientes de aproximadamente el 40%, entre las que destacan las secuelas neurológicas focales y la epilepsia.

2.2. Patogénesis y etiología

Los microorganismos causantes de AC suelen llegar al tejido encefálico por **contigüidad** (otitis, sinusitis, mastoiditis, infecciones en órbita, meningitis aguda), **inoculación directa** median-

te procedimientos neuroquirúrgicos o traumatismo craneal y por **diseminación hematógena** en pacientes con endocarditis o cardiopatías congénitas, especialmente aquellas que presentan *shunt* pulmonar o como consecuencia de un foco infeccioso distante (foco cutáneo, pulmonar). Las infecciones dentarias pueden transmitirse tanto por contigüidad como por diseminación hematógena. La diseminación hematógena suele producir abscesos múltiples, mientras que las otras dos vías producen abscesos únicos, siendo frecuente la localización frontal en AC secundarios a sinusitis. Hasta en un 25% de los casos no se encuentra el origen.

Las inmunodeficiencias primarias o adquiridas (tumores hemato-oncológicos, virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] o trasplante de órgano sólido o médula) son también factores predisponentes de AC.

Una vez los microorganismos alcanzan el parénquima cerebral, se produce inicialmente un área de cerebritis caracterizada por necrosis, edema y acumulo de neutrófilos (fase cerebritis temprana). Posteriormente, macrófagos y linfocitos infiltran el área y se produce necrosis central (fase cerebritis tardía). Finalmente, a los 10-14 días del inicio, la lesión supurativa es rodeada por una cápsula fibrótica y vascularizada bien definida que limita el AC del parénquima sano. Esta cápsula es más fina en los AC que se encuentran cerca de los ventrículos, siendo frecuente la rotura del mismo y el drenaje de su contenido en ellos.

En la etiología están implicados numerosos microorganismos y estos pueden variar dependiendo de la localización de la infección primaria (**Tabla 4**). En revisiones sistemáticas

Tabla 4. Etiología de los abscesos cerebrales y tratamiento antibiótico empírico

Foco de infección	Etiología	Tratamiento antibiótico	Dosis de antibiótico (dosis máxima)
Otitis/mastoiditis/sinusitis	<i>Streptococcus</i> spp. (<i>S. anginosus</i>) <i>Haemophilus</i> spp. Enterobacterias Anaerobios (<i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp.) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^a <i>Staphylococcus</i> spp.	Cefotaxima + metronidazol + vancomicina^b	Cefotaxima 200-300 mg/kg/día cada 4-6 h (12 g/día) Metronidazol 35-40 mg/kg/día cada 6-8 h (4 g/día) Vancomicina 60 mg/kg/día cada 6 h (4 g/día)
Infección dental	<i>Streptococcus</i> spp. (grupo <i>S. anginosus</i>) <i>Haemophilus</i> spp. Anaerobios (<i>Bacteroides</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Actinomyces</i> spp.)	Cefotaxima + metronidazol	Dosis descritas en apartado anterior
Neurocirugía	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> Enterobacterias <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Anaerobios	Ceftazidima o cefepime o meropenem^c + vancomicina o linezolid	Ceftazidima 200-300 mg/kg/día cada 8 h (8 g/día) Cefepime 150 mg/kg/día cada 8 h (6 g/día) Meropenem 120 mg/kg/día cada 8 h (6 g/día) Vancomicina 60 mg/kg/día cada 6 h (4 g/día) Linezolid: < 12 años: 30 mg/kg/día cada 8 h > 12 años: 600 mg cada 12 h (1 800 mg/día)
Postraumático	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus pyogenes</i> , enterobacterias	Cefotaxima + vancomicina o linezolid	Dosis descritas en apartados anteriores
Foco pulmonar	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. <i>Nocardia</i> <i>Actinomyces</i> spp.	Cefotaxima + metronidazol + vancomicina	Dosis descritas en apartados anteriores
Endocarditis	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Enterococcus</i> spp. Grupo HACEK	Según guías clínicas de endocarditis	
Desconocido	Polimicrobiano	Cefotaxima + metronidazol + vancomicina	Dosis descritas en apartados anteriores

^aEn otitis media crónica hay que considerar *Pseudomonas aeruginosa* como posible causa, sustituyéndose cefotaxima por ceftazidima. ^bLa difusión de vancomicina a sistema nervioso central es ≤ 5%, por lo que se han de usar dosis altas y solicitar niveles plasmáticos para ajustar dosis para niveles de entre 15-20 mg/l. ^cLa elección del antibiótico se realizará en función de las resistencias antimicrobianas locales. **HACEK:** especies de *Haemophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*.

publicadas, se ha descrito *Streptococcus* spp. (especialmente *Streptococcus* del grupo *anginosus*) como agente causal en el 50-70% de los casos, seguido de *Staphylococcus* spp., enterobacterias y anaerobios. *Streptococcus* spp. suele estar relacionado con infección ORL y endocarditis, mientras que *Staphylococcus* spp. se relaciona con infección cutánea, traumatismo craneal y cirugía. En infecciones nosocomiales, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) y *Acinetobacter baumanii* (*A. baumanii*) son frecuentes. Hasta en un 30% de los casos la infección es polimicrobiana.

Los AC secundarios a otros microorganismos tales como hongos, micobacterias y parásitos suponen < 2% de la etiología y son frecuentes en pacientes con inmunodeficiencias. *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) es la causa más frecuente de AC en adultos con VIH. *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. son frecuentes en pacientes con leucemia y trasplantados. En pacientes procedentes de áreas tropicales se pueden encontrar AC secundaria a infección por *Taenia solium* (*T. solium*) (neurocisticercosis).

2.3. Clínica

La clínica suele ser inespecífica y va a depender del tamaño, el número y la localización de los abscesos. El inicio de los síntomas suele ser subagudo y es frecuente la demora en el diagnóstico desde el inicio de los síntomas, con una media de siete a once días.

La fiebre suele estar frecuentemente asociada a síntomas neurológicos producidos como consecuencia de la HTIC. La cefalea es uno de los síntomas más frecuentes, presente en aproximadamente el 70% de los casos, y suele ir acompañada de vómitos. Otros síntomas son:

deterioro del nivel de conciencia, convulsión, hemiparesia y parálisis de pares craneales. La triada clásica de cefalea, fiebre y síntomas focales neurológicos solo está presente en un 20% de los casos.

2.4. Diagnóstico

Para el diagnóstico de AC son fundamentales la sospecha clínica y las pruebas de imagen, consideradas prueba de elección para su diagnóstico.

La prueba más comúnmente solicitada por su accesibilidad es la **TC de cráneo con contraste**, que muestra una lesión capsulada con realce en el borde y centro hipodenso (área de necrosis), rodeada de un área hipodensa variable (edema). El TC también nos permite diagnosticar los AC que se encuentren en fase de cerebritis en la que aún no se ha formado cápsula, observándose contraste en el centro del mismo.

La resonancia magnética (RM) cerebral con gadolinio se considera la prueba de elección, ya que ofrece algunas ventajas con respecto al TC. Entre ellas, una mejor resolución, mayor sensibilidad en las etapas tempranas, detección precoz de las lesiones en riesgo de complicación y menor toxicidad del contraste empleado. La RM con espectroscopia permite realizar diagnóstico diferencial entre AC y tumor. La RM es la prueba de imagen de elección en el seguimiento de estos pacientes.

Además de las pruebas de imagen, se recomienda solicitar las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica sanguínea general (hemograma y bioquímica): suele ser inespecífica, mos-

trando en ocasiones leucocitosis y aumento de reactantes de fase aguda.

- Hemocultivo: debe obtenerse antes de iniciar tratamiento antibiótico. Su rentabilidad diagnóstica es baja (10-28%), aunque es mayor en los AC de diseminación hematogena.
- Cultivo de muestra del absceso, en aquellos casos en los que se realice abordaje quirúrgico del mismo: la sensibilidad del cultivo suele ser del 60-80%. En el caso de existir sospecha de tuberculosis debe realizarse tinción de BAAR. Además de los cultivos, se pueden llevar a cabo técnicas de PCR en sangre, LCR o material purulento.
- Otras pruebas:
 - Serología a *Toxoplasma* en pacientes VIH y a *T. solium* en caso de sospecha de neurocisticercosis.
 - Es importante la evaluación de posibles focos primarios de infección, por lo que se deben inspeccionar el área ORL (senos paranasales, oído medio, dientes) y la piel, así como valorar la realización de ecocardiografía, ecografía abdominal, radiografía y/o TC de tórax.
- No se debe realizar PL en los pacientes con sospecha de AC debido a las complicaciones derivadas de la HTIC. En caso de llevarse a cabo, ha de realizarse previamente TC de cráneo para descartar HTIC. La bioquímica de LCR suele mostrar pleocitosis con neutrófilia, aumento de proteínas con glucosa normal o disminuida ; el cultivo es positivo en un 10% de los casos, generalmente en pacientes con rotura del AC en los ventrículos o en pacientes con MB.

2.5. Tratamiento

Actualmente, no se dispone de guías clínicas sobre el manejo de los AC, aunque se recomienda la realización de un tratamiento combinado basado en la asociación de tratamiento antibiótico con abordaje quirúrgico.

2.5.1. Tratamiento antibiótico

El tratamiento antibiótico ha de iniciarse de manera precoz en el momento en que se diagnostique el AC. A la hora de elegir el tratamiento empírico, es importante elegir antibióticos con buen paso de la BHE, así como tener en cuenta los factores de riesgo asociados y posibles focos de la infección (**Tabla 4**).

- **Tratamiento antibiótico empírico:** el tratamiento empírico ha de ser combinado, empleando antibióticos con penetración adecuada en el parénquima cerebral y a dosis altas. De manera general, se recomienda el empleo de una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima/ceftriaxona), con metronidazol. Se puede asociar vancomicina en pacientes con sospecha de infección por *S. aureus*, *Staphylococcus coagulasa* negativo principalmente en AC secundarios a endocarditis, traumatismo craneoencefálico o tras procedimientos neuroquirúrgicos. En el caso de pacientes inmunodeprimidos que presenten factores de riesgo para infección fungica invasora (neutropenia grave prolongada, corticoides sistémicos), hay que considerar añadir antifúngicos.
- **Tratamiento antibiótico dirigido:** en aquellos casos en los que se obtenga aislamiento microbiológico, debemos adecuar el tra-

tamiento antibiótico según la sensibilidad del microorganismo.

La **duración del tratamiento antibiótico** va a depender del éxito del tratamiento quirúrgico. En aquellos casos en los que se puede realizar una resección quirúrgica completa, el tratamiento antibiótico se mantiene de cuatro a seis semanas. En casos en los que la cirugía no haya sido completa o que no sean subsidiarios de cirugía, se mantendrá el tratamiento de seis a ocho semanas. Es importante la realización de pruebas de neuroimagen en el seguimiento para comprobar mejoría radiológica. No hay consenso en cuanto a la periodicidad de su realización, aunque hay autores que recomiendan realizarla tras 1-2 semanas de tratamiento antibiótico y previo a su suspensión.

El antibiótico ha de mantenerse por vía intravenosa. Se han propuesto pautas de tratamiento intravenosas más cortas con paso a vía oral tras una o dos semanas de tratamiento endovenoso en pacientes con mejoría clínica y analítica. Sin embargo, no hay estudios bien diseñados que evalúen los resultados del tratamiento oral en AC, por lo que actualmente esta práctica no está recomendada.

2.5.2. Manejo quirúrgico

La mayoría de los AC van a precisar la realización de abordaje quirúrgico. La cirugía disminuye la HTIC y la carga microbiana y elimina la cápsula, lo que permite una mayor penetración antibiótica. De igual modo, tiene una finalidad diagnóstica al permitir la obtención de muestras para cultivo microbiológico.

Entre las técnicas quirúrgicas, se puede realizar aspiración o exéresis mediante craneotomía.

La aspiración del AC se considera la técnica quirúrgica de elección por ser menos invasiva y permitir el diagnóstico etiológico y la descompresión inicial. La aspiración mediante cirugía estereotáctica guiada por TC está indicada en AC profundos o múltiples con riesgo de complicación, mientras que la exéresis puede realizarse en AC únicos localizados en fosa posterior, lesiones postraumáticas, multiloculados o superficiales o en aquellos casos en los que no se haya podido realizar el drenaje mediante aspiración.

En algunos AC, el manejo puede ser conservador, indicado especialmente en aquellos pacientes estables neurológicamente con aislamiento microbiológico, de tamaño inferior a 2,5 cm o múltiples, de difícil acceso quirúrgico o con riesgo de complicación tras la cirugía. En estos pacientes es importante llevar a cabo una observación clínica y radiológica estrecha y realizar manejo quirúrgico en aquellos casos en los que la evolución no sea satisfactoria.

Además del tratamiento del AC, es importante realizar un control del foco primario contiguo (otitis, sinusitis, infección dental), valorando la necesidad de intervención quirúrgica del mismo.

2.5.3. Tratamiento médico adyuvante

- **Corticoides sistémicos:** actualmente, no disponemos de ensayos clínicos que estudien el beneficio de los corticoides en el tratamiento del AC, aunque sí hay estudios en los que se ha asociado un aumento de mortalidad en pacientes en los que se ha empleado. Se ha relacionado con retraso en la formación de la cápsula, aumento de la necrosis y disminución de penetración

antibiótica, por lo que su uso no debe ser generalizado. No obstante, pueden indicarse en pacientes con edema cerebral y signos de HTIC en pautas cortas. La dexametasona es el fármaco de elección (0,6 mg/kg/día en 2-4 dosis).

- **Tratamiento anticomicial:** su uso empírico es controvertido y está indicado para el tratamiento de las crisis comiciales.

3. ENCEFALITIS AGUDA

3.1. Concepto

La encefalitis aguda (EA) se define como la inflamación del encéfalo que produce alteración de las funciones del mismo. Esta puede afectar a estructuras adyacentes como las meninges (meningoencefalitis) o incluso a la médula espinal (encefalomielia).

La incidencia en edad pediátrica es de 5-10 casos/100 000 al año, con el mayor pico de incidencia en menores de un año. La mortalidad es elevada, aunque va a depender del estado inmunológico del huésped, el agente etiológico y el nivel socioeconómico. En un 30-60% se van a producir secuelas neurológicas, principalmente, déficits neurológicos focales, alteraciones cognitivas y epilepsia.

3.2. Patogénesis y etiología infecciosa de la encefalitis

Los dos mecanismos principales por los que se produce la EA son mediante invasión directa del SNC por el agente infeccioso (principalmente, la sustancia gris) y la respuesta inmuno-mediada que producen algunos de ellos (sus-

tancia blanca). Se ha observado que algunas infecciones pueden desencadenar una EA de causa inmune, como *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) o VHS. La encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA está descrita en paciente con EA por VHS.

La etiología de la EA es amplia y secundaria a procesos infecciosos, tras inmunización, posinfecciosos y autoinmunes. Aproximadamente el 50% de las EA son de causa infecciosa; un 20-30%, de causa inmune; y el 20-30% restante, de causa desconocida a pesar de la mejora en las técnicas microbiológicas y de laboratorio. En este capítulo nos centraremos en las EA de causa infecciosa.

La EA infecciosa puede ser secundaria a etiología viral, bacteriana, parásitos y hongos ([Tabla 5](#)). La etiología viral es la más frecuente en Pediatría y va a variar dependiendo de la localización geográfica, la estación del año y la inmunidad del paciente. En nuestro medio, EV y VHS-1 son los virus que con más frecuencia producen EA en niños. Se han descrito brotes de EA producidos por EV serotipos A71 y D68 relacionados con infección neurológica grave, como parálisis flácida y romboencefalitis. A su vez, en nuestro país se han registrado casos de EA secundaria a algunos arbovirus, como el virus del Nilo Occidental. Etiologías menos frecuentes como bacterias atípicas, hongos y parásitos son responsables de EA en pacientes inmunodeprimidos.

3.3. Clínica

En la EA de etiología viral se suele asociar fiebre con alteración del nivel de conciencia de instauración aguda, que va desde somnolencia hasta letargia y coma. Se asocian otras mani-

Tabla 5. Etiología infecciosa más frecuente de encefalitis aguda

Viral	Enterovirus	Coxsackie A9, B2, B4 y B5, echovirus 3, 4, 6, 9 y 11, enterovirus A71, enterovirus D68
	Herpes virus	VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB, CMV, VHH-6, VHH-7
	Arbovirus (<i>Togaviridae/ Flaviviridae/Bunyaviridae</i>)	Virus del Nilo Occidental, dengue, zika, chikunguña, virus de la Toscana, encefalitis centroeuropea, encefalitis japonesa, virus de La Crosse
	Virus respiratorios	Virus influenza, virus respiratorio sincitial, coronavirus, parainfluenza, adenovirus
	Virus exantemáticos	Rubeola, parotiditis, sarampión, parvovirus B19
	Otros	Virus de la rabia, virus coriomeningitis linfocitaria, virus Hendra, virus Nipah
Bacteriana	<i>Mycoplasma, Rickettsia, Borrelia burgdorferi, Coxiella, Chlamydia, Brucella, Bartonella, Leptospira, Listeria, Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Neisseria meningitidis, Haemophilus influenza tipo b, Streptococcus pneumoniae</i>	
Fúngica	<i>Cryptococco neoformans, Blastomyces, Coccidioides, Paracoccidioides, Histoplasma</i>	
Otra etiología	<i>Toxoplasma gondii, Plasmodium, amebas, helmintos</i>	
Etiología más frecuente en inmunodeprimidos		
Inmunodeficiencia humoral	Meningoencefalitis crónica por EV	
Inmunodeficiencia celular	Leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus John Cunningham Encefalitis subaguda por VHS Encefalitis subaguda por sarampión Encefalitis por CMV/VVZ Toxoplasmosis cerebral	
VIH	Encefalitis por CMV Toxoplasmosis cerebral Encefalitis por <i>Cryptococcus neoformans</i> Leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus JC Encefalopatía por VIH	

*Infección transmitida por vectores en pacientes que provengan o hayan visitado zonas de riesgo. **VHS:** virus herpes simple; **VVZ:** virus varicela-zóster; **VEB:** virus Epstein-Barr; **CMV:** citomegalovirus; **VHH:** virus del herpes humano; **EV:** enterovirus; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

festaciones neurológicas tales como cefalea, alteración del comportamiento, síntomas psiquiátricos, síntomas motores (ataxia, alteración del movimiento), compromiso de pares craneales, parestesias y convulsiones.

La presentación clínica es variable en función de la edad, el estado inmunológico y la etiología. Hay características que nos pueden

orientar al diagnóstico etiológico, tales como los síntomas respiratorios en las EA secundarias a virus *influenza* y *adenovirus*, exantema cutáneo en la producida por *varicela* o signos de romboencefalitis y mielitis en EV. En el periodo neonatal la clínica es inespecífica, caracterizada por letargia, irritabilidad, rechazo de la alimentación, hipotonía o crisis epilépticas, entre otros síntomas.

3.4. Diagnóstico

En 2013 se definieron los criterios diagnósticos de EA por el Consorcio Internacional de Encefalitis, según los cuales se ha de cumplir siempre un criterio mayor, considerado como la alteración del estado mental durante más de 24 horas, y dos o más criterios menores, entre los que se encuentran fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ las 72 horas previas o posteriores al debut, crisis comiciales, signos de focalidad neurológica, pleocitosis de ≥ 5 leucocitos/campo en el LCR, neuroimagen sugestiva de EA y electroencefalograma (EEG) compatible.

En la aproximación diagnóstica de estos pacientes es importante llevar a cabo una historia clínica y exploración física completas, siendo exhaustivos en la exploración neurológica. En la anamnesis es importante recoger los antecedentes de enfermedades exantemáticas o infecciones respiratorias en los días previos, calendario vacunal, picaduras de insectos o garrapatas o antecedentes de viajes a zonas endémicas de infección por arbovirus. En los recién nacidos es importante tener en cuenta los antecedentes perinatales, como fiebre intraparto, lesiones herpéticas genitales o infecciones en el embarazo.

Las pruebas complementarias que se deben realizar ante un paciente con sospecha de EA son las siguientes:

- Hemograma y bioquímica completa, que incluya función renal y hepática y reactantes de fase aguda.
- Punción lumbar: está indicada en todos los pacientes de manera urgente, salvo que haya contraindicación, como coagulopatía grave o en casos de sospecha de HTIC, en los que se recomienda la realización previa de TC de cráneo. La pleocitosis está presente en el 60% de los casos, generalmente, de predominio linfocitario. La proteinorraquia suele estar moderadamente elevada y la glucosa suele ser normal. Puede estar indicada la repetición de PL en casos en los que no se observe mejoría clínica para solicitar o repetir los estudios etiológicos.
- Estudio microbiológico: el diagnóstico etiológico se va a realizar principalmente por la determinación de PCR virales en LCR, siendo su sensibilidad y especificidad elevadas. Es importante solicitar PCR virales en LCR a EV, VHS-1 y VHS-2, así como realizar tinción de Gram y cultivo de LCR para despistaje de etiología bacteriana. Se pueden emplear paneles de PCR múltiples (BioFire® FilmArray®) que combinan PCR virales, bacterias y fúngicas. También se debe solicitar PCR a EV en heces y de virus respiratorios en exudado nasofaringeo. La serología infecciosa (VHS, citomegalovirus [CMV], virus Epstein-Barr [VEB], micoplasmas, arbovirus) puede ser útil en el diagnóstico de algunas etiologías.
- Pruebas de imagen: la RM es la prueba de imagen de elección por su mayor sensibilidad en comparación con TC y muestra lesiones patológicas en hasta el 60-70% de los casos. Las lesiones son variables e inespecíficas en función de la etiología. Es típica la aparición de lesiones necrótico-hemorrágicas en lóbulo temporal, orbitofrontal y córtex insular en EA secundaria a VHS y la romboencefalitis en EV.
- Fondo de ojo: se puede valorar su realización para descartar papiledema, así como la presencia de coriorretinitis.

- EEG: suele mostrar ritmo de base lento con anomalías paroxísticas focales o generalizadas. Las localizadas en lóbulo temporal son sugestivas de encefalitis herpética.
- Deben solicitarse otras pruebas para despistaje de otras patologías, como estudio metabólico, especialmente en lactantes, tóxicos en orina o anticuerpos autoinmunes en LCR.
- En pacientes en los que no se ha obtenido un diagnóstico etiológico y que presentan un curso clínico desfavorable, se debe plantear la realización de una biopsia cerebral.

3.5. Tratamiento

El manejo inicial de las EA se basa en las medidas de soporte para estabilizar a los pacientes, como control de la vía aérea en pacientes con deterioro grave del nivel de conciencia, corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas, vigilancia neurológica y manejo de la HTIC y de las crisis comiciales. Los pacientes que presenten mayor gravedad de los síntomas han de ser monitorizados en UCIP.

Mientras se realizan los estudios etiológicos, se debe iniciar aciclovir intravenoso hasta excluir infección por VHS, debido a la morbimortalidad de la encefalitis herpética y la mejoría del pronóstico al iniciar el antiviral precozmente. En aquellos casos en los que no podamos descartar etiología bacteriana se ha de iniciar tratamiento antibiótico empírico, generalmente con cefalosporina de tercera generación y vancomicina, hasta resultado de cultivo de LCR.

El tratamiento dirigido va a depender de la etiología, aunque no disponemos de tratamiento

específico para muchos de los microorganismos implicados.

El tratamiento dirigido de las etiologías más frecuentes en nuestro medio es:

- Encefalitis herpética:** aciclovir a dosis de 20 mg/kg cada ocho horas en menores de 12 años y 10 mg/kg en mayores de 12 años. Algunos autores recomiendan dosis de 10-15 mg/kg cada 8 horas en pacientes de tres meses a 12 años. Se recomienda mantener tratamiento de 14 a 21 días y realizar PL previa a suspensión del antiviral para comprobar negativización de PCR a VHS en LCR. En neonatos, se recomienda administrar terapia supresora con aciclovir oral durante seis meses tras el tratamiento intravenoso, para evitar las recurrencias.
- Virus varicela-zóster (VVZ):** la EA suele producirse en la primoinfección, aunque también hay casos descritos en reactivación. El tratamiento es aciclovir intravenoso, aunque hay controversia sobre si la EA es secundaria a la infección viral o a la respuesta inmune secundaria.
- Encefalitis por EV:** no existe tratamiento antiviral específico. Las formas leves no precisan tratamiento, sin embargo, en aquellos pacientes con formas moderadas (somnolencia significativa, clínica bulbar incipiente) se puede emplear inmunoglobulina intravenosa (1 g/kg durante dos días). En las formas más graves (clínica bulbar o paresia/parálisis medular establecida) se recomienda añadir metilprednisolona intravenosa a dosis de 30 mg/kg/día de tres a cinco días.
- Virus de la gripe:** puede producir cuadros neurológicos variables, desde encefalopatía

leve hasta encefalopatía aguda necrotizante. El tratamiento con oseltamivir estaría indicado en estos casos.

- **CMV:** más frecuente en pacientes inmunodeprimidos. Está indicado el tratamiento con ganciclovir o foscarnet intravenosos.

BIBLIOGRAFÍA

- Arlotti M, Grossi P, Pea F, Tomei G, Vullo V, De Rosa FG, et al. Consensus document on controversial issues for the treatment of infections of the central nervous system: bacterial brain abscesses. *Int J Infect Dis.* 2010;14(Suppl 4):S79-92.
- González Tomé MI, Avedillo Jiménez P. Absceso cerebral. En: *Infectología Pediátrica Básica. Manejo Práctico.* Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2012. pp. 175-83.
- Grupo de trabajo PROA-SEIP en colaboración con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Tabla de dosis de antibióticos en Pediatría. Versión 1.0. En: Sociedad Española de Infectología Pediátrica; 2021 [en línea]. Disponible en: <https://www.seipweb.es/dosisantibioticos/>
- Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. En: *Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 32.^a ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. pp. 519-30.
- Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Staphylococcus aureus. En: *Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 32.^a ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. pp. 678-91.
- Klein Da Costa B, Kazutoshi Sato D. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96(S1):12-9.
- Mameli C, Genoni T, Madia C, Doneda C, Penagini F, Zuccotti G. Brain abscess in pediatric age: a review. *Childs Nerv Syst.* 2019;35(7):1117-28.
- Messacar K, Fischer M, Dominguez SR, Tyler KL, Abzug MJ. Encephalitis in US children. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32(1):145-62.
- Muñoz Cabello B. Encefalitis en pediatría. En: M. Cruz. *Manual de Pediatría.* 4.^a ed. Madrid: Ergon; 2020. pp. 1244-7.
- Luciani K, Sáez-Llorens X. Meningitis aguda y recurrente. En: Cruz. *Tratado de Pediatría.* 11.^a ed. Madrid: Panamericana; 2014. pp. 746-52.
- Raffaldi I, Garazzino S, Castelli Gattinara G, Lipreri R, Lancella L, Esposito S, et al. Brain abscesses in children: an Italian multicentre study. *Epidemiol Infect.* 2017;145(13):2848-55.
- Ruiz Contreras J, Blázquez Gamero D. Meningitis aguda y meningitis recurrente. En: *Infectología Pediátrica Básica. Manejo Práctico.* Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2012. pp. 149-66.
- Simjian T, Muskens IS, Lamba N, Yunusa I, Wong K, Veronneau R, et al. Dexamethasone administration and mortality in patients with brain abscess: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2018;115:257-63.
- Sonneville R, Ruimy R, Benzonana N, Riffaud L, Carsin A, Tadié JM, et al. An update on bacterial brain abscess in immunocompetent patients. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23:614-20.
- Téllez González C, Reyes Domínguez S, Sanchís Cárdenas S, Collado Caparrós JF. Meningitis

- bacteriana aguda. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2021;1:611-25.
- Van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22: S37-S62.
 - Venkatesan A, Encephalitis and brain abscess. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2021;27(4):855-86.
 - Venketasen A, Tunkel AR, Bloch KC, Lauring AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnosis algorithm and priorities in encephalitis: consensus statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis.* 2013;57(8):1114-28.

Miocarditis, endocarditis y pericarditis infecciosa

Marta Aboza García⁽¹⁾, Marta Taida García Ascaso⁽²⁾, Walter Alfredo Goycochea Valdivia⁽³⁾

⁽¹⁾Pediatra EBAP. Centro de Salud Polígono Norte. Sevilla. Instituto de Biomedicina de Sevilla. Campus Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

⁽²⁾Especialista del Área de Pediatría. Responsable de la Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

⁽³⁾Especialista del Área de Pediatría. Unidad de Infectología, Inmunología y Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Aboza García M, García Ascaso MT, Goycochea Valdivia WA. Miocarditis, endocarditis y pericarditis infecciosa. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:329-345.



RESUMEN

Las principales enfermedades infecciosas que afectan a la estructura cardiovascular pueden comprender su capa externa (pericarditis), su capa muscular (miocarditis) o el endocardio (endocarditis). Las tres entidades generan una importante morbilidad en la edad pediátrica y por ello es importante conocer cómo diagnosticarlas y tratarlas de manera precoz. Aunque pueden tener etiologías no infecciosas, este capítulo se centrará en las causas infecciosas de las mismas. La etiología infecciosa varía según la entidad, siendo la etiología viral más frecuente en las pericarditis y las miocarditis y la etiología bacteriana más frecuente en la endocarditis. Para el diagnóstico del agente causal, se precisa un conocimiento de epidemiología local y de los factores de riesgo del paciente. Mientras que la pericarditis y la miocarditis suelen darse en pacientes previamente sanos, la endocarditis se da casi exclusivamente en pacientes con factores de riesgo para la misma. El diagnóstico de las tres entidades se basa en una anamnesis y exploración detalladas, acompañadas de pruebas de laboratorio, con la toma de muestras apropiadas en cada caso para el estudio microbiológico de las mismas, así como las pruebas de imagen indicadas en cada entidad. El manejo de las tres entidades incluye el tratamiento de soporte necesario según el grado de afectación hemodinámica, acompañado del tratamiento etiológico indicado en cada caso, si es posible.

Palabras clave: endocarditis; pericarditis; miocarditis; pediatría.

ACUTE MYOCARDITIS, INFECTIVE ENDOCARDITIS AND ACUTE PERICARDITIS

ABSTRACT

The main infectious diseases of the cardiovascular structure can harm its external layer (pericarditis), its muscular layer (myocarditis) or the endocardium (endocarditis). These three entities have a significant morbidity and mortality in children and therefore, early diagnosis and treatment should be guaranteed. Although they may have non-infectious etiologies, this chapter will focus on their infectious causes. The infectious etiology varies according to the entity, being virus most frequent for pericarditis and myocarditis and bacteria for endocarditis. Local epidemiology knowledge and the identification of the patient's risk factors are key for the diagnosis of the causal agent. While pericarditis and myocarditis usually occur in previously healthy children, endocarditis occurs almost exclusively in patients with risk factors for it. The diagnosis of the three entities is based on a detailed anamnesis and physical exam supported by laboratory tests, obtaining appropriate samples for microbiological study, and indicating the required imaging tests for each pathology. Management of the three entities includes support treatment according to the hemodynamic impairment degree, complemented by the etiological treatment, if possible, and indicated on a case-by-case basis.

Key words: endocarditis; pericarditis; myocarditis; pediatrics.

1. MIOCARDITIS INFECCIOSA

1.1. Introducción y concepto

Enfermedad inflamatoria del miocardio secundaria a distintas causas, mayoritariamente infecciosas (en las cuales se centrará este documento)¹⁻⁴. Actualmente no existe una definición unificada, incorporándose criterios clínicos, analíticos y radiológicos a la antigua definición histopatológica de cardiomiopatía inflamatoria^{1,2,4}. La American Heart Association reconoce los siguientes estratos¹: a) miocarditis confirmada por biopsia; b) miocarditis clínicamente sospechada confirmada por resonancia magnética cardiaca; c) miocarditis clínicamente sospechada; y d) miocarditis posible.

1.2. Epidemiología y etiología

La incidencia estimada es de 1-2 por 100 000 niños al año, con picos en la infancia y adolescencia³. La incidencia podría estar subestimada al no incluir presentaciones subclínicas y casos de muerte súbita inexplicada (10-20% de los casos)³. Las causas de miocarditis son diversas, incluidas las infecciosas, tóxicas y autoinmunes¹⁻³. La etiología infecciosa es la más frecuente en niños y, dentro de esta, las enfermedades virales; se reportan también bacterias, parásitos y hongos¹⁻³ (**Tabla 1**).

1.3. Fisiopatología

La patogénesis de la miocarditis infecciosa (MI) presenta tres fases^{1,2}:

Tabla 1. Etiología, diagnóstico y tratamiento específico de miocarditis y pericarditis infecciosas¹⁻⁵

Grupo	Agente infeccioso	Diagnóstico	Tratamiento
Virus	Adenovirus	PCR	Cidofovir iv
	Enterovirus, Coxsackie A y B, <i>Echovirus</i>	PCR, SRL	Valorar fluoxetina vo (actividad <i>in vitro</i> frente a algunos enterovirus) Interferón beta sc
	Citomegalovirus	PCR, SRL	Ganciclovir iv Alternativas: foscarnet iv, cidofoviv iv
	Herpesvirus 6	PCR, SRL	Foscarnet iv
	Virus Epstein-Barr	PCR, SRL	
	Herpes simple 1, 2	PCR, SRL	Aciclovir iv
	Varicela	PCR, SRL	
	Influenza A y B	PCR	Oseltamivir vo
	Virus sincitial respiratorio	PCR	Ribavirina iv
	Parvovirus B19	PCR, SRL	Interferón beta sc
Bacterias	Otros: rubéola, sarampión, parotiditis, rabia, dengue, fiebre amarilla, hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana	Específico según agente, consultar con EIP	Tratamiento específico, consultar con EIP
	<i>Legionella pneumoniae</i>	PCR, AG	Levofloxacino iv
	<i>Bartonella</i>	C, PCR	Azitromicina vo
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PCR, SRL	
	<i>Brucella</i>	C, SRL	> 8 años: doxiciclina ± rifampicina o gentamicina < 8 años: cotrimoxazol ± rifampicina o gentamicina
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	C, SRL	Penicilina Antitoxina específica
	<i>Haemophilus</i>	C, PCR	Cefotaxima iv
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	C, PCR	
	Gonococo, meningococo	C, PCR	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	C, PCR	Cloxacilina iv (vancomicina si resistente a meticilina)
	<i>Leptospira</i>	C, PCR	Penicilina iv
	<i>Treponema pallidum</i>	PCR, SRL	
	<i>Actinomyces</i>	C	
	<i>Borrelia burgdorferi</i>	SRL	Leve: doxiciclina, amoxicilina o cefuroxima vo Grave: ceftriaxona iv
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	C, PCR	Isoniacida, rifampicina, pirazinamida ± etambutol
	Otras: <i>Clostridium</i> , <i>Rickettsias</i> , <i>Chlamydia</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Francisella tularensis</i>	Específico según agente, consultar con EIP	Tratamiento específico, consultar con EIP

Grupo	Agente infeccioso	Diagnóstico	Tratamiento
Hongos	<i>Candida</i> spp.	C	Según especie y sensibilidad: azoles, equinocandinas, anfotericina B liposomal
	<i>Aspergillus</i> spp.	C	Voriconazol iv
	Mucormicosis	C	Anfotericina B liposomal iv
	Otros: blastomicosis, coccidioidomicosis, criptococosis, histoplasmosis, nocardiosis, esporotricosis	C	Tratamiento específico, consultar con EIP
Parásitos	<i>Trypanozoma cruzii</i>	PCR, SRL	Benznidazol vo
	<i>Toxoplasma gondii</i>	SRL	Sulfadiazina vo + pirimetamina vo
	<i>Plasmodium</i>	PCR, VD	Según especie, consultar con EIP
	Otros: amebiasis, <i>Leishmania</i> , helmintos (<i>Ascaris</i> , equinoco, filarias, <i>Paragonimus</i> , <i>Schistosoma</i> , <i>Strongyloides</i> , <i>Trichinella</i>)	Específico según agente, consultar con EIP	Tratamiento específico, consultar con EIP

Valorar el tratamiento etiológico de forma individualizada con especialista en Infectología Pediátrica, consultando dosis y duración del tratamiento. **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa; **AG:** antígeno; **SRL:** serología; **C:** cultivo; **VD:** visualización directa; **vo:** vía oral; **iv:** intravenoso; **sc:** subcutáneo; **EIP:** especialista en Infectología Pediátrica.

- **Fase 1 (1-7 días):** invasión de los miocitos por el agente infeccioso, seguida de una rápida replicación viral que estimula la respuesta inmune innata produciendo necrosis miocelular y apoptosis. Las citoquinas inflamatorias promueven la migración de monocitos al tejido cardiaco.
- **Fase 2 (1-4 semanas):** transición de la respuesta innata a la adaptativa. Infiltración de células T y B para la eliminación del patógeno. Las citoquinas proinflamatorias, la producción de anticuerpos contra el patógeno y los autoanticuerpos seguirían contribuyendo a la inflamación.
- **Fase 3 (meses a años):** se produce el desenlace de la miocarditis, de manera que puede resolverse la inflamación o bien, producirse una progresión de la enfermedad, en la cual la eliminación retardada o inefectiva del patógeno deriva en una inflamación crónica con daño miocárdico que progresa a la fibrosis y a la cardiomiopatía dilatada.

1.4. Manifestaciones clínicas

La presentación clínica es heterogénea¹⁻⁴. Los síntomas habituales se resumen en la **Tabla 2**. Hasta dos tercios de los pacientes tienen una historia prodrómica viral en las dos semanas previas al inicio de los síntomas, habitualmente de índole respiratoria y en menor medida gastrointestinal, que incluye fiebre, mialgias y malestar general¹⁻³. Las presentaciones clínicas pueden ser: a) asintomática; b) síntomas inespecíficos (dificultad respiratoria, síntomas gastrointestinales); c) insuficiencia cardíaca aguda; d) shock cardiogénico; e) arritmias y trastornos de la conducción; f) dolor precordial; g) síncope o muerte súbita; y h) miocarditis fulminante¹⁻⁴.

1.5. Diagnóstico

El diagnóstico de la MI como entidad se realiza complementando la sospecha clínica con las pruebas complementarias descritas en la **Tabla 3**, que deberán solicitarse según lo es-

Tabla 2. Frecuencia de síntomas y signos descritos en la miocarditis infecciosa pediátrica¹

Datos históricos previos (%)	Síntomas (%)	Signos (%)
Pródromo viral (41-69%)	Fatiga (25-50%)	Taquipnea (52-60%)
Arritmias (11-45%)	Dificultad respiratoria (35-69%)	Taquicardia (32-57%)
Síncope (4-10%)	Fiebre (31-58%)	Hepatomegalia (21-50%)
Muerte súbita cardiaca (frecuencia no estimada de forma exacta)	Náusea, vómitos o dolor abdominal (28-48%) Rinorrea (38-44%) Dolor torácico (24-42%) Disnea (22-25%) Tos (17-44%) Palpitaciones (16%) Diarrea (8%)	Insuficiencia respiratoria (21-47%) Soplo (26%) Ritmo galope (20%) Pulsos periféricos disminuidos (16-21%) Edema (7%) Cianosis (2%)

tipulado en la misma. El diagnóstico etiológico de la MI se realiza mediante las pruebas complementarias resumidas en la **Tabla 1**. El aislamiento de genoma viral en el miocardio¹ supone el diagnóstico etiológico definitivo, pero debido a la poca rentabilidad e invasividad de la biopsia endomiocárdica (BEM), la identificación de genoma viral en muestras alternativas (sangre, heces, orina, respiratoria) o los cambios serológicos compatibles (incremento de títulos de serologías al menos cuatro veces o seroconversión) se utilizan como subrogado diagnóstico¹. Debe realizarse historia clínica identificando características de cuadro prodrómico, factores de riesgo de susceptibilidad (inmunosupresión) y exposición (viajes internacionales, contacto con animales). Se recomienda solicitar a todos los pacientes hemocultivo, coprocultivo (si síntomas digestivos), Mantoux, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de virus y bacterias frecuentes en muestra respiratoria (influenza, virus sincitial respiratorio, *Mycoplasma pneumoniae* [*M. pneumoniae*]) serologías (realizar siempre antes de infusión de inmunoglobulinas) y carga viral de patógenos frecuentes (adenovirus,

Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus B19, toxoplasma, herpesvirus y enterovirus [muestra de elección: heces y nasofaríngea]). Para el resto de patógenos listados, se deben seleccionar pruebas en función de factores de riesgo y exposición.

1.6. Tratamiento

- Medidas generales y soporte:** los pacientes deberán evitar el esfuerzo físico hasta la resolución del cuadro (esperar hasta 3-6 meses con pruebas de estrés y Holter-24 horas para atletas previo a retorno a competición). Se deben asegurar la monitorización de la función cardiorrespiratoria, teniendo en cuenta la aparición y el tratamiento de arritmias (asocian peor pronóstico), y el traslado precoz a centros con Unidad de Cuidados Intensivos en caso de deterioro progresivo¹⁻⁵. Es primordial garantizar la estabilidad hemodinámica y una adecuada perfusión sistémica, instaurando medidas de soporte cardiorrespiratorio farmacológico y no farmacológico: soporte ventilatorio invasivo/no invasivo y soporte circulatorio mecánico

Tabla 3. Métodos diagnósticos de la miocarditis infecciosa como entidad

Definición	Método diagnóstico
MP	Síntomas (no cardiovasculares) y signos compatibles con al menos uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Elevación de marcadores serológicos de enfermedad cardiovascular: creatina quinasa MB, troponina I y T, péptido natriurético tipo b (BNP) y NT-proBNP 2. Alteraciones electrocardiográficas: taquicardia sinusal, cambios no específicos de las ondas ST y T, inversión de la onda T, elevación del segmento ST, QRS de bajo voltaje en las derivadas axiales, retraso de la conducción auriculoventricular, bloqueo auriculoventricular, taquicardia ventricular y supraventricular, ondas Q patológicas 3. Alteraciones ecocardiográficas: a) cambios sutiles o profundos de la función global del ventrículo izquierdo (VI) o de la función sistólica del ventrículo derecho (incluidas anormalidades regionales de la moción de la pared); b) grados variables de incremento del VI; c) miocardio engrosado por edema de pared; d) efusión pericárdica; e) trombo intracardiaco; y f) insuficiencia valvular funcional Solicitar estas pruebas en todos los pacientes con sospecha de miocarditis
MCS	Miocarditis posible + síntomas cardiovasculares
MCR	La resonancia magnética cardiaca tiene mayor accesibilidad y menor riesgo que la biopsia endomiocárdica Realizar en las dos primeras semanas de evolución si la condición del paciente permite realizar la sedación (ponderar riesgo-beneficio) Objetivo: identificar daño miocárdico y características inflamatorias distintivas de la miocarditis infecciosa de otras cardiomiopatías no inflamatorias Riesgos: necesidad de sedación y contraste Criterios de Lake Louise modificados 2018 (validados en adultos y extrapolados a la población pediátrica): <ol style="list-style-type: none"> 1. Criterios T1: <ul style="list-style-type: none"> • Tiempos de relajación miocárdica incrementados en T1 • Tiempos que denotan la fracción de volumen extracelular • Realce tardío de gadolinio compatible con necrosis o cicatriz 2. Criterios T2 <ul style="list-style-type: none"> • Tiempos de relajación miocárdicos incrementados en T2 • Incremento de la intensidad de señal en T2 consistente con edema • Realce precoz de la captación miocárdica del contraste (gadolino) de forma relativa con el músculo esquelético en T1, consistente con hiperemia Diagnóstico con al menos un criterio T1 + un criterio T2
MBEM	El diagnóstico histológico mediante biopsia endomiocárdica es el <i>gold standard</i> Capacidad diagnóstica variable (50-100%) Tasa de complicaciones del 1-16% en niños; hasta 30-40% en lactantes Realizar solo si se realiza cateterismo invasivo por otro motivo Para mejorar la sensibilidad, se requiere aumentar el número de muestras (mínimo seis) y realización precoz Criterios histológicos de Dallas (1987): <ul style="list-style-type: none"> • Miocarditis borderline (limítrofe): existe infiltrado inflamatorio intersticial pero no se acompaña de necrosis de miocitos • Miocarditis activa: la necrosis y degeneración de miocitos se añade al infiltrado inflamatorio linfocitario intersticial Sensibilidad: 20-50%, tasa de error de muestreo: > 25%, variabilidad entre evaluadores y bajo valor pronóstico. Deben complementarse con otros medios para aumentar su rentabilidad: <ol style="list-style-type: none"> 1. Inmunohistoquímica: detecta infiltrados inflamatorios celulares mediante el uso de anticuerpos monoclonales y polyclonales. Puede detectar expresión incrementada de HLA y marcadores celulares inflamatorios 2. Técnicas moleculares y cultivos virales: efectúan el diagnóstico etiológico (Tabla 1)

MP: miocarditis posible o subclínica; **MCS:** miocarditis clínicamente sospechada; **MCR:** miocarditis confirmada por resonancia magnética cardiaca; **MBEM:** miocarditis confirmada por biopsia endomiocárdica; **HLA:** antígeno leucocitario humano.

(oxigenación por membrana extracorpórea, dispositivo de asistencia ventricular)¹⁻⁵. Consultar protocolos específicos de insuficiencia cardiaca y *shock* cardiogénico.

- **Terapia inmunomoduladora:**

– **Inmunoglobulinas:** posibles efectos antiinflamatorios, antivirales e inmunomoduladores sin ocasionar inmunosupresión. La evidencia es controvertida, pero se suele utilizar considerando su perfil de bajo riesgo, potenciales beneficios y alta morbimortalidad asociada a miocarditis¹⁻⁵. Dosis: 2 g/kg intravenoso (se puede administrar en dos dosis de 1 g/kg separadas 24 horas).

– **Corticoides:** antiinflamatorio potente e inmunosupresor, con evidencia limitada¹⁻⁵. Dosis inicial: 2 mg/kg/día. Pauta descendente posterior hasta control de la inflamación.

– **Otros:** azatriopina, ciclosporina, micofenolato de mofetilo, anticuerpos monoclonales anti-CD3. Evidencia limitada e inmunosupresión potente; se cree que su uso podría tener mejores resultados en miocarditis no infecciosa de causa inmunomediada¹⁻⁵.

• **Tratamiento etiológico:** no existen ensayos rigurosos que soporten el tratamiento etiológico infeccioso, sin embargo, es razonable su uso en caso de diagnosticarse una infección activa (independientemente de probar localización miocárdica de la infección)¹⁻⁵ (**Tabla 1**). Se recomienda siempre consultar con experto en Infectología Pediátrica en estos casos.

2. ENDOCARDITIS INFECCIOSA

2.1. Introducción

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección producida en el tejido endocárdico y/o las válvulas cardíacas. Aunque es poco frecuente, asocia importante morbimortalidad en niños, por lo que su diagnóstico y tratamiento precoz son fundamentales para asegurar un pronóstico adecuado^{6,7}.

2.2. Epidemiología y etiología

Aunque carecemos de datos sólidos, se estima que la incidencia de EI en niños y adolescentes oscila entre 0,3 y 3,3 casos por cada 100 000 niños al año⁶. La incidencia de EI se fue incrementando en las series publicadas desde 1960 hasta el año 2000, debido probablemente a la mayor supervivencia de los niños con cardiopatías congénitas y al aumento en el uso de catéteres venosos centrales. Desde el año 2000, parece que las tendencias son estables o discretamente descendentes⁶.

La mayoría de las EI se producen en niños con factores de riesgo: cardiopatía congénita, portadores de catéteres venosos centrales, valvulopatía permanente por fiebre reumática y otros⁶.

La etiología más frecuente en niños son los *Streptococcus* del grupo viridans (*S. viridans*) y *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)^{6,7,11}. La etiología puede variar dependiendo de si la EI se presenta sobre una válvula nativa (EVN) o sobre una válvula protésica (EVP), siendo los *S. viridans* más frecuentes en los pacientes con cardiopatía congénita y los *S. aureus*, más frecuentes en pacientes sin cardiopatía congénita,

con una incidencia que ha aumentado en los últimos años⁶. Los estafilococos coagulasa negativos se dan sobre todo en pacientes portadores crónicos de catéteres venosos centrales⁷. Alrededor del 6% de los casos pueden presentar un hemocultivo negativo⁷ y en torno al 11-12% son polimicrobianos⁶ (**Tabla 4**).

2.3. Fisiopatología

La base fisiopatológica de la EI consiste en una bacteriemia o fungemia transitoria que encuentra un sustrato al que adherirse; una vez adherida al mismo, prolifera dentro de la

lesión. Este sustrato puede ser una biopelícula de un dispositivo implantado (válvula protésica, catéter venoso central, marcapasos) o bien, un acúmulo de fibrina y plaquetas en el endotelio vascular producido tras la lesión de este por parte de un flujo turbulento causado por una cardiopatía congénita. El origen de la bacteriemia suelen ser las superficies mucosas tales como orofaringe, aparato gastrointestinal o aparato genitourinario. La afectación de otros órganos como el sistema nervioso central, el pulmón o el riñón se debe a embolias a distancia o a fenómenos inmunomediados^{6,7}.

Tabla 4. Etiología de la endocarditis infecciosa (EI)⁷

El sobre válvula nativa (EVN)	El sobre válvula protésica (EVP)
<i>Streptococcus</i> del grupo viridans ^a	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptococcus</i> del grupo D (enterococos) (<i>S. bovis</i> , <i>S. faecalis</i>)	<i>Streptococcus</i> del grupo viridans
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Serratia marcescens</i>
Estafilococos coagulasa negativos	<i>Difteroides</i>
Abiotrofia defectiva (variante nutricional de estreptococo)	<i>Legionella</i> spp.
<i>Coxiella burnetii</i> (fiebre Q)	Grupo HACEK ^b
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Hongos: <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Pseudallescheria boydii</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Brucella</i>	
<i>Chlamydia psittaci</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
<i>Legionella</i>	
<i>Bartonella</i>	
<i>Tropheryma whipplei</i> *(enfermedad de Whipple)	
Grupo HACEK ^b	
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	
<i>Pasteurella multocida</i>	
<i>Campylobacter fetus</i>	

^aGrupos de estreptococos α-hemolíticos: *Streptococcus mitis*, *S. anginosus*, *S. mutans*, *S. salivarius* y *S. bovis*. ^b*Haemophilus* spp. (*H. paraprophilus*, *H. parainfluenzae*, *H. aphrophilus*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella* spp.

2.4. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas varían según la afectación cardiaca que presente, la presencia de complicaciones a distancia y el agente etiológico⁶. Pueden presentar síntomas agudos, como fiebre, sepsis y/o fallo cardíaco (cuadro más típico de la EI por *S. aureus*), o una clínica más subaguda, con síntomas más inespecíficos (fiebre o febrícula intermitente, cansancio, mialgias, artralgias, pérdida de peso, cefalea, sudoración nocturna, escalofríos, náuseas y vómitos). Es importante en pacientes con factores de riesgo y clínica sugestiva tener un alto nivel de sospecha^{6,7}. Otro signo que pueden presentar estos pacientes es un soplo de nueva aparición o cambio en un soplo previo^{6,7}.

Entre las complicaciones, destacan⁶: **a) infecciones extracardiacas** (neumonía, osteomielitis o abscesos cerebrales como consecuencia de la suelta de émbolos sépticos); **b) fenómenos embólicos a distancia** (infartos de grandes vasos u órganos, síntomas neurológicos, tromboembolismo pulmonar, infartos intestinales o infarto renal); y **c) fenómenos inmunomediados** (glomerulonefritis, manchas de Roth, lesiones de Janeway o nódulos de Osler [menos frecuentes en niños que en adultos]).

2.5. Diagnóstico

Los criterios diagnósticos más usados en niños son los criterios de Duke modificados⁶⁻¹⁰ (**Tabla 5**).

2.6. Pruebas de laboratorio

El examen de laboratorio fundamental para el diagnóstico de EI es el hemocultivo. Se deben extraer al menos tres muestras de sangre se-

paradas en un intervalo mínimo de 30 minutos^{9,10}, que deben cultivarse en medio aerobio y anaerobio. Si el volumen de sangre del que disponemos es escaso, se debe priorizar el cultivo aerobio⁶. La muestra se extraerá preferentemente de una vena periférica, y no de un catéter venoso central, con una técnica estéril⁹. El volumen a extraer será de 1-3 ml en neonatos y lactantes y de 5-7 ml en niños más mayores⁶. Los hemocultivos deben extraerse antes de iniciar el tratamiento antibiótico y, dado que la bacteriemia en la EI es constante, no se debe retrasar la toma del hemocultivo a la espera de que haya un pico de fiebre⁹. Cuando se obtiene un hemocultivo positivo, es necesario repetir el mismo a las 48-72 horas para comprobar la eficacia del tratamiento⁹.

Aunque puede producirse bacteriemia en ausencia de endocarditis, la bacteriemia secundaria a *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), *Streptococcus bovis I* (*S. bovis I*), *Streptococcus mitis* (*S. mitis*), *Streptococcus sanguinis* (*S. sanguinis*) y *S. aureus* (en ausencia de un foco de infección musculoesquelética) es muy sugerente de endocarditis⁶.

Si el hemocultivo resulta negativo, se puede proceder a otras técnicas de diagnóstico microbiológico, como serologías o PCR específicas o de amplio espectro para bacterias y hongos (ARNr 16S para bacterias y ARNr 18S para hongos)^{7,9}. Si todas las pruebas microbiológicas resultan negativas se debe ampliar el estudio a causas no infecciosas⁹.

Para la estratificación del riesgo de la infección debe realizarse hemograma, proteína C reactiva, procalcitonina, velocidad de sedimentación globular (VSG) y marcadores de disfunción de otros órganos (lactato, bilirrubina, creatinina)⁹.

Tabla 5. Definición de endocarditis infecciosa según los criterios de Duke modificados

El definitiva	Criterios patológicos: <ul style="list-style-type: none"> a. Detección de microorganismo en cultivo o histología de vegetación, en émbolo periférico o en absceso intracardíaco b. Vegetación o absceso intracardíaco confirmado por histología Criterios clínicos: <p>2 criterios mayores o 1 criterio mayor + 3 criterios menores o 5 criterios menores</p>
El posible	Criterios clínicos: <p>1 criterio mayor + 1 criterio menor o 3 criterios menores</p>
Rechazar diagnóstico de El si: diagnóstico alternativo, resolución de la clínica en < 4 días de tratamiento antibiótico, histología negativa de material quirúrgico o necropsia tras < 4 días de tratamiento antibiótico o no cumple criterios de El posible	
Criterios mayores <p>a. HC positivos para El:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microorganismo típico compatible con El en 2 HC separados (<i>Streptococcus viridans</i>, <i>Streptococcus bovis</i>, grupo HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i>) o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia del foco primario • Microorganismo compatible con El en hemocultivos persistentemente positivo, definido como: <ul style="list-style-type: none"> - Al menos 2 HC positivos separados más de 12 horas o - 3 de 3 HC positivos o la mayoría de > 4 HC (con una hora al menos entre el primero y el último) • HC único positivo para <i>Coxiella burnetii</i> o serología positiva a un título de anticuerpos en fase I > 1:800 <p>b. Evidencia de afectación endocárdica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiografía compatible con El (vegetación en válvula o estructura adyacente, o en zona de choque de turbulencia o en material protésico en ausencia de diagnóstico alternativo o absceso o nueva dehiscencia de válvula protésica) • Nueva regurgitación (no sería suficiente con aparición de nuevo soplo) 	
Criterios menores <p>a. Cardiopatía predisponente o consumo de drogas por vía endovenosa</p> <p>b. Fiebre > 38 °C</p> <p>c. Fenómenos vasculares: embolia de grandes arterias, infartos pulmonares sépticos, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway</p> <p>d. Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide</p> <p>e. Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo pero que no cumple con los criterios mayores o evidencia serológica de una infección activa por un microorganismo compatible con El</p>	

El: endocarditis infecciosa; **HC:** hemocultivo. Modificada de: Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Vance G, Fowler Jr VG, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2000;30(4):633-8.

2.7. Pruebas de imagen

- **Ecocardiografía:** en todos los casos en los que se sospeche una El se debe realizar una ecocardiografía^{9,10}. En general, la sensibilidad de la ecocardiografía transtorácica (ETT)

pediátrica es mayor que en adultos (sobre todo en pacientes < 10 años y < 60 kg)⁶. Si la ecocardiografía resulta negativa y se ha realizado de manera precoz, debe repetirse a los 7-10 días, ya que vegetaciones de pequeño tamaño pueden no visualizarse en

un primer momento⁶. Si tenemos una alta sospecha de EI y la ETT es repetidamente negativa, especialmente en pacientes con una ventana ecocardiográfica subóptima (niños con sobrepeso, con mucha masa muscular, con enfermedades respiratorias importantes, con reparaciones quirúrgicas de cardiopatías complejas, con antecedentes de cirugías o traumas torácicos o con anomalías de la caja torácica), se debe realizar una ecocardiografía transesofágica (ETE)^{6,9,10}. Los hallazgos positivos de EI se recogen en los criterios de Duke modificados (**Tabla 5**).

- **Otras técnicas de imagen:** incluyen la tomografía axial computarizada (TAC) multicorte, la resonancia magnética cardíaca y cerebral o las técnicas de medicina nuclear, como la tomografía computarizada por emisión de fotón único SPECT/TC o la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa F 18 (18F-FDG PET/CT), con pocos datos en pacientes pediátricos. De estas, destaca la 18F-FDG PET/CT, que permite la identificación de complicaciones a distancia y podría tener un papel diagnóstico en casos com-

plicados o asociados a material protésico (deben esperarse al menos 1-3 meses tras cirugía)⁹. En adultos, la ausencia de captación en EVN no descarta el diagnóstico, pero la captación positiva lo apoya (sensibilidad [S]: 36%, especificidad [E]: 98%). En EVP el rendimiento diagnóstico es mayor (S: 86%, E: 84%), mientras que para EI asociada a dispositivos cardíacos la sensibilidad es alta en EI peridispositivo (S: 93%, E: 98%), pero no en EI asociada cables (S: 65%, E: 88%)⁶.

2.8. Tratamiento

- **Antibioterapia:** el tratamiento debe iniciarse inmediatamente tras la extracción de los hemocultivos:
 - **Tratamiento empírico:** la elección del tratamiento empírico depende de si el paciente ha recibido antibioterapia previa, si la infección es una EVN o una EVP, el tiempo desde la intervención quirúrgica y la epidemiología local⁹. El esquema propuesto de tratamiento empírico (**Tabla 6**) deberá ser optimizado mediante consulta

Tabla 6. Tratamiento empírico de la endocarditis infecciosa

	Patógenos más frecuentes	Elección	Alternativa
EVN aguda^a	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> grupo viridans	Ampicilina + cloxacilina + gentamicina	Vancomicina ³ + gentamicina ³
EVN subaguda^a	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> grupo viridans, <i>Enterococcus</i>	Ampicilina + ceftriaxona + gentamicina	
EVP precoz^b	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Vancomicina ^c + gentamicina ^c + rifampicina ^d	Cloxacilina + daptomicina ^e
EVP tardía^b	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus</i> grupo viridans, <i>Enterococcus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>		

^aEVN aguda: < 1 mes de evolución de síntomas. EVN subaguda: > 1 mes de evolución de síntomas. ^bEVP precoz: < 2 meses desde intervención. EVP tardía: > 2 meses desde intervención. ^cDeben monitorizarse los niveles de vancomicina y gentamicina. ^dLa rifampicina debe iniciarse 3-5 días después de la vancomicina según algunos expertos. En endocarditis de válvula protésica, si la incidencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) es > 5%, plantear asociar cloxacilina a vancomicina. ^eDaptomicina no aprobada en menores de un año, donde se puede hacer uso compasivo. **EVN:** endocarditis sobre válvula nativa; **EVP:** endocarditis sobre válvula protésica.

con especialista en enfermedades infecciosas^{9,10}.

– **Tratamiento dirigido:** una vez identificado el germen causal, se debe ajustar el tratamiento según antibiograma. La duración oscila entre dos y seis semanas (media de 4-6 semanas), dependiendo de si se trata de EVN o EVP (EVP implica un tratamiento más largo), del agente causal y de la sensibilidad (**Tabla 7**). En la EVP por *Staphylococcus* debe añadirse rifampicina si la cepa es sensible. En cuanto a la duración, el primer día en el que se ha obtenido un cultivo negativo equivale al primer día de tratamiento¹⁰. En caso de intervención quirúrgica, se contaría los

días de tratamiento antibiótico desde el último cultivo negativo, salvo que las muestras obtenidas durante la cirugía sean positivas, en cuyo caso se empezará a contar desde el día de la intervención^{9,10}. Para optimizar el tratamiento en gérmenes atípicos o resistentes se debe consultar con un especialista en enfermedades infecciosas pediátrico.

- **Cirugía:** el manejo quirúrgico es complejo y debe ser consensuado por un equipo multidisciplinar. En niños, los datos son limitados. Las causas más frecuentes de indicación quirúrgica son: insuficiencia cardiaca, disfunción valvular progresiva, fenómenos embólicos e infección no controlada^{6,9,10}.

Tabla 7. Tratamiento dirigido de los microorganismos más frecuentes^{6,9,10}

	EVN		EVP
<i>Streptococcus viridans</i> sensible a penicilina	Penicilina G iv o ampicilina o ceftriaxona Alérgicos a betalactámicos: vancomicina	Duración: CMI ≤ 0-12 mg/l: 2 semanas si penicilina o ceftriaxona + gentamicina; 4 semanas si penicilina o ceftriaxona en monoterapia CMI > 0-12: 4-6 semanas	Igual que en EVN, pero se añadiría gentamicina las dos primeras semanas y la duración total del tratamiento es de 6 semanas
<i>Staphylococcus</i> sensibles a meticilina ^a	Cloxacilina o cefazolina	Duración: No complicada: 4 semanas Complicada o resistente a meticilina: 6 semanas	Cloxacilina o cefazolina + rifampicina durante 6 semanas o más Añadir gentamicina las 2 primeras semanas
Grupo HACEK	Monoterapia: ceftriaxona o cefotaxima Terapia combinada: ampicilina + gentamicina	Duración: 4 semanas	Igual que en EVN, pero ampliar tratamiento a 6 semanas
<i>Candida</i> ^b	Anfotericina B liposomal o equinocandinas a dosis altas	Duración: 6 semanas a 12-24 meses ^b	Igual que en EVN, supresión crónica con azoles ^b

^aSi resistente a meticilina elección según CMI a antibióticos en antibiograma, consultar con EIP. ^bEl antifúngico de elección depende de la especie y sensibilidad. Duración: seis semanas si cirugía; de lo contrario, terapia supresora prolongada con azol por vía oral hasta 12-24 meses. Consultar con EIP. **EVN:** endocarditis sobre válvula nativa; **EVP:** endocarditis sobre válvula protésica; **CMI:** concentración mínima inhibitoria; **EIP:** especialista en Infectología Pediátrica; **HACEK:** *Haemophilus* spp. (*H. paraphrophilus*, *H. parainfluenzae*, *H. aphrophilus*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella* spp.

2.9. Prevención de la endocarditis infecciosa

Ver “**Guía clínica para prevención de endocarditis infecciosa**”, disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-guia-clinica-prevencion-endocarditis-infecciosa-articulo-S1695403313000842>

que las infecciones virales sean responsables de muchos casos de pericarditis aguda clasificados en la actualidad como idiopáticos^{13,14}. En la **Tabla 8** se recogen las causas relacionadas con la pericarditis, infecciosas y no infecciosas, que deben formar parte del diagnóstico diferencial.

3. PERICARDITIS INFECCIOSA

3.1. Introducción

El corazón está envuelto por una membrana de doble capa, el pericardio, que en condiciones normales contiene una pequeña cantidad de líquido seroso. El pericardio puede verse afectado por diversos procesos, a menudo como una manifestación de una enfermedad general, y puede dar lugar a un compromiso cardíaco incluso mortal¹¹. Las respuestas del pericardio son inflamación aguda, derrame con o sin taponamiento y fibrosis con o sin constricción. La pericarditis puede ser aguda, crónica o recidivante. El diagnóstico de pericarditis aguda, generalmente, se sospecha en base a una historia de dolor torácico pleurítico característico y debe sospecharse pericarditis en un paciente con fiebre persistente y cardiomegalia nueva e inexplicable.

3.2. Epidemiología y etiología

Se desconocen la incidencia exacta y la prevalencia de la pericarditis. Se estima que en adultos constituye el 5% de las consultas por dolor torácico en ausencia de infarto. En una gran serie de niños que acudieron a un Servicio de Urgencias con dolor torácico, entre el 0,1% y el 0,2% tenía pericarditis^{12,13}. No hay características clínicas o epidemiológicas que distingan la pericarditis idiopática de la viral. Es probable

que las causas conocidas más frecuentes de pericarditis infantil son las infecciosas y de estas, destacan las virales (**pericarditis vírica**). En la **Tabla 1** se recogen todos los microorganismos involucrados en las pericarditis infecciosas. La evolución clínica de la mayoría de estas infecciones es leve y se resuelve de forma espontánea. Los enterovirus, especialmente el virus de Coxsackie, son los implicados con más frecuencia en la pericarditis, seguidos del virus de la gripe, adenovirus y virus respiratorio sincitial. Antes de la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), la pericardi-

Tabla 8. Diagnóstico diferencial de las pericarditis en la infancia^{11,13}

Causa	Frecuencia
Idiopática	40-80%
Infecciosa	10-50%
Autoinmune: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, fiebre mediterránea familiar, etc.	< 10%
Neoplasias (primarias/mesoteliomas o metástasis de linfoma, rhabdomiosarcoma, etc.)	5-7%
Metabólicas (uremia, mixedema)	5%
Traumatismos: cirugía torácica (reparación de cardiopatías), perforación catéter venoso central, traumatismo penetrante o cerrado, etc.	Raro
Radiación mediastínica	Raro
Fármacos: anticoagulantes, difenhidantoina, procainamida, isonicida, doxorrubicina, daunorubicina	Raro
Otras: enfermedad de Kawasaki, talasemia, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.	Raro

tis era la manifestación cardiaca más frecuente de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el sida. El citomegalovirus es una causa importante de pericarditis en personas inmuno-comprometidas e infectadas por el VIH¹⁴.

La **pericarditis purulenta** ha disminuido su incidencia gracias a las vacunaciones contra *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) tipo b, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) y *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), que sin tratamiento adecuado llevaba a una evolución fulminante, con taponamiento y muerte¹¹. La pericarditis purulenta por *S. aureus* es actualmente la causa más común de pericarditis bacteriana (44% de los casos en niños) y la mayoría de los casos son por siembra hematógena. Aunque los estafilococos y algunos *Streptococcus* (por ejemplo, *S. milleri*) siguen siendo los más frecuentes, los bacilos gramnegativos han aumentado, así como las bacterias anaerobias en relación con la perforación de esófago y la mediastinitis, en asociación con un absceso pulmonar, una infección intraabdominal (incluida apendicitis perforada) o una herida penetrante¹³.

La **pericarditis tuberculosa** es una complicación relativamente habitual de la infección por VIH en regiones donde la tuberculosis es endémica y el acceso al tratamiento antirretroviral es limitado. *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) continúa siendo una importante causa de derrame pericárdico crónico y de pericarditis constrictiva. La **pericarditis mediada por inmuno-complejos** es una complicación infrecuente que puede dar lugar a un derrame estéril, no purulento, después de infecciones bacterianas sistémicas, como las achacables a meningococos o *Haemophilus*¹¹. Los hongos como patógenos primarios son infrecuentes como causa de **pericarditis fungica**¹⁴. La pericarditis causada

por *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) y otros hongos ocurre como consecuencia de una infección diseminada, de la extensión directa o después de la cirugía, sobre todo en pacientes inmuno-deprimidos con factores de riesgo (neutropenia, antibioterapia prolongada)¹⁴.

3.3. Fisiopatología

La pericarditis comienza con finos depósitos de fibrina adyacentes a los grandes vasos, lo que hace que la membrana pericárdica pierda su suavidad y translucidez. Los virus cardiotrópicos suelen propagarse al miocardio y al pericardio por vía hematógena. La pericarditis bacteriana es consecuencia de un foco contiguo de infección torácica o cardiaco (en general, de una endocarditis), una bacteriemia o inoculación directa como consecuencia de una lesión penetrante o de cirugía cardiotorácica. Si se acumula líquido pericárdico (derrame pericárdico), aumenta la presión intrapericárdica¹². La pericarditis tuberculosa (granulomatosa) puede desarrollarse a partir de un foco hematógeno existente desde el momento de la infección primaria, por diseminación linfática a partir de ganglios linfáticos peritraqueales, peribronquiales o mediastínicos, o por diseminación contigua desde un foco de infección pulmonar o pleural¹⁴.

3.4. Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones clínicas más frecuentes son el dolor torácico y la fiebre¹². El síntoma **más común es el dolor torácico** en zona retroesternal y precordial izquierda, que se puede irradiar al cuello, al epigastrio o a ambos trapecios. Aumenta con la inspiración, la deglución y en posición decúbito prono, mejo-

ra al sentarse e inclinarse hacia adelante, empeora al acostarse y, en ocasiones, se irradia al hombro izquierdo. En niños, son característicos **fiebre baja, fatiga, tos, disnea, irritabilidad, dolor abdominal, vómitos y disminución del apetito**^{11,13}. El **taponamiento pericárdico** se reconoce por un descenso ≥ 10 mmHg durante la inspiración¹³. La pericarditis bacteriana suele desarrollarse durante el curso de una infección sistémica grave. El paciente está **agudamente enfermo**; casi siempre están presentes **la fiebre y la disnea**. La pericarditis tuberculosa suele tener un **inicio insidioso**^{14,15}.

3.5. Diagnóstico

En la anamnesis, el síntoma más común es el **dolor torácico** y en la exploración física el signo más clásico es el **roce pericárdico**¹². El **electrocardiograma** es la prueba más útil en la evaluación inicial de pacientes con sospecha de pericarditis aguda. Son hallazgos compatibles una nueva elevación generalizada del ST o depresión del PR; más tarde en el curso hay inversión de la onda T. La **ecocardiografía** puede identificar la presencia y el tamaño de un derrame pericárdico y la posible presencia de taponamiento cardiaco, así como evaluar la miocarditis coexistente mediante la determinación de la función miocárdica. La **radiografía de tórax** puede ser inespecífica o mostrar cardiomegalia¹².

Es importante realizar una anamnesis detallada donde se tomen en cuenta la **historia epidemiológica y los factores infecciosos** a los que el paciente se ha expuesto. El núcleo de las pruebas serán las pruebas microbiológicas para la identificación del patógeno, acompañadas de otras pruebas de laboratorio, radiológicas y/o anatomo-patológicas. La causa específica de la pericarditis infecciosa se determina mediante

pruebas microbiológicas en sangre, en el propio tejido pericárdico o del líquido pericárdico (pericardiocentesis, pericardiotomía y/o biopsia del pericardio)¹⁵.

- **Tinciones y cultivos:** tinciones de Gram, acidorresistentes y fúngicas y cultivos para bacterias, virus, micobacterias y hongos. Muestras de líquido pericárdico, tejido pericárdico, sangre, esputo, líquido pleural u otros cultivos según focos de infección.
- **La detección de antígenos para *S. pneumoniae* o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para otros microorganismos** pueden ser útiles en casos seleccionados, particularmente cuando el paciente ha recibido terapia antimicrobiana previa. **Evaluación molecular mediante PCR** en tejido pericárdico, líquido pericárdico, sangre, líquido pleural, secreciones respiratorias, heces, etc.
- **Análisis de líquido** para recuento celular completo, glucosa, lactato deshidrogenasa y proteínas.
- **Paneles respiratorios con PCR múltiple** en las vías respiratorias, orofaringe o heces.
- **Serología** para la identificación de ciertas etiologías virales.
- **La secuenciación del gen 16S rRNA (bacteriana) o 18S (fúngica)** puede ser útil para la pericarditis purulenta o constrictiva cuando se sospechan etiologías bacterianas o fúngicas pero los cultivos permanecen estériles.
- Si se sospecha pericarditis tuberculosa, se debe realizar una **prueba cutánea de tuberculina o una prueba de liberación de interferón-γ**. La **PCR para *M. tuberculosis*** realizada en líquido pericárdico puede

ofrecer la ventaja de un diagnóstico rápido, aunque la sensibilidad oscila entre un 30% y un 64%. La adenosina desaminasa pericárdica, el interferón-γ y la lisozima son pruebas auxiliares que pueden ayudar en el diagnóstico. Para más información, ver capítulo específico de “Tuberculosis”¹³.

3.6. Tratamiento

El manejo general de la pericarditis se puede encontrar en los protocolos de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPCC) de la Asociación Española de Pediatría (AEP)¹². Los pacientes que tienen un derrame pericárdico pequeño de etiología viral aparente o idiopática pueden tratarse de forma conservadora con **vigilancia estrecha, reposo en cama y fármacos antiinflamatorios no esteroideos y/o colchicina** (especialmente, en pericarditis recurrente). La pericarditis viral se resuelve, por lo general, espontáneamente en el transcurso de 3-4 semanas. Los esteroides se recomiendan en casos refractarios y en las pericarditis secundarias a enfermedades del tejido conectivo, inmunomediadas y urémicas^{12,14}. Un gran derrame con taponamiento o compromiso hemodinámico significativo requiere la evacuación inmediata de líquido por pericardiocentesis o drenaje abierto. La combinación de **pericardiocentesis y terapia antimicrobiana** en la pericarditis purulenta mejora sustancialmente la mortalidad en comparación con la terapia antimicrobiana sola¹³. Cuando el agente etiológico no se puede detectar rápidamente, el régimen antibiótico inicial debe cubrir *S. aureus*. Si es una pericarditis purulenta, se utilizará empíricamente antibioterapia para cubrir *S. aureus*, *S. pneumoniae* y bacilos Gram negativos: vancomicina + cefalosporina de tercera generación. En pericarditis tras ci-

rugía cardiaca/torácica o inmunodeprimidos, se debe añadir cobertura para Gram negativos nosocomiales: vancomicina + cefalosporina de tercera generación + aminoglucósido. En caso de sospecha de infección fungica, anfotericina B liposomal. El tratamiento de otros microorganismos se puede consultar en la **Tabla 1**. La duración de la terapia está determinada, en parte, por la naturaleza de la infección concurrente. En general, después de que se aísla un patógeno y se conocen las susceptibilidades a los antimicrobianos, el agente antimicrobiano específico se continúa por vía intravenosa durante 3-4 semanas. Las complicaciones más frecuentes son el derrame pericárdico y taponamiento cardíaco, la pericarditis recurrente y la pericarditis restrictiva. La pericarditis constrictiva se produce en < 1% de las pericarditis virales e idiopáticas y es más frecuente tras pericarditis piogénicas, tuberculosas, posquirúrgicas y posradiación¹⁴. La tasa de mortalidad global en la pericarditis bacteriana es del 30%, sobre todo en el curso de una endocarditis o después de cirugía. La pericarditis fungica suele requerir un tratamiento antimicótico prolongado (ver capítulos sobre patógenos específicos). El tratamiento antituberculoso ha reducido la mortalidad de la pericarditis tuberculosa de modo sustancial. Sin embargo, puede aparecer pericarditis constrictiva en el 20-50% de los pacientes a pesar de un tratamiento apropiado¹³. Para más información, ver capítulo específico de “Tuberculosis”.

BIBLIOGRAFÍA

1. Law YK, Lal AK, Chen S, Čiháková D, Cooper Jr LT, Deshpande S, et al. Diagnosis and management of myocarditis in children. A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2021;144:e123-35.

2. Putschoegl A, Auerbach S. Diagnosis, evaluation, and treatment of myocarditis in children. *Pediatr Clin North Am.* 2020;67(5):855-74.
3. Alla CK, Fulton DR. Clinical manifestations and diagnosis of myocarditis in children. En: UpToDate [en línea] [consultado el 01/03/22]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-myocarditis-in-children>.
4. Fernández E, Izquierdo J, Gómez M, Maestre M, Melendo S, Fernández A, et al. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la miocarditis aguda en pediatría. Servei de Cardiología Pediátrica, Unitat de Cures Intensives Pediàtriques, Servei de Farmàcia Hospitalària, Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatría (Servei de Pediatría), Servei de Radiologia Pediàtrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron; 2017.
5. Alla CK, Fulton DR. Treatment and prognosis of myocarditis in children. En: UpToDate [en línea] [consultado el 01/03/22]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-myocarditis-in-children>.
6. O'Brien SE. Infective endocarditis in children. En: UpToDate [en línea] [consultado el 01/03/22]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/infective-endocarditis-in-children>.
7. Murray T, Baltimore S. Endocarditis infecciosa. En: Kliegman RM, Blum NJ, Shah SS, St. Geme JW, Tasker RC, Wilson KM (coords.). Nelson. Tratado de Pediatría. 21.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2020. pp. 2451-8.
8. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Vance G, Fowler Jr VG, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):633-8.
9. 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):69e1-49.
10. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications - A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132(15):1435-86.
11. Parent JJ, Ware SM. Enfermedades del pericardio. En: Kliegman RM, Blum NJ, Shah SS, St. Geme JW, Tasker RC, Wilson KM (coords.). Nelson. Tratado de pediatría. 21.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2020. pp. 2473-5.
12. Ortega Montes A, Ibáñez Alcalde M, Martínez Espinosa G. Tema 40: Pericarditis. En: Albert Brotons DC (coord.). Protocolos de Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas (en revisión); escardio.es [en línea] [consultado el 12/02/2022]. Disponible en: http://video.grupocto.com/videos-especialidades/TratadoCpediatrica/CARDIOLOGIA_PEDIATRICA_Vol_II.pdf
13. Rostad CA, Hilinski JA. Pericarditis. En: Long SS, Prober CG, Fischer M (coords.). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5.^a ed. Philadelphia (USA): Elsevier; 2018. pp. 274-8.
14. Knowlton KU, Anderson JL, Savoia MC, Oxman MN. Miocarditis y pericarditis. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (coords.). Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 9.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2021. pp. 1151-64.
15. Imazio M. Acute pericarditis: treatment and prognosis. En: UpToDate [en línea] [consultado el 01/03/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/acute-pericarditis-treatment-and-prognosis>

Síndrome febril prolongado y fiebre de origen desconocido

Irene Rivero Calle⁽¹⁾, Ana Isabel Dacosta⁽¹⁾, Eloisa Cervantes Hernández⁽²⁾

⁽¹⁾Servicio de Pediatría. Sección de Pediatría Clínica, Infectológica y Traslacional. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela.

⁽²⁾Servicio de Pediatría. Sección de Infectología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Murcia.

Rivero Calle I, Dacosta AI, Cervantes Hernández E. Síndrome febril prolongado y fiebre de origen desconocido. *Protocolos pediatr.* 2023;2:347-368.



RESUMEN

La fiebre de origen desconocido (FOD) se define como: temperatura mayor de 38 °C durante un periodo superior a ocho días, cuya causa no ha podido ser determinada tras haber realizado una anamnesis, exploración física y exámenes complementarios iniciales. La causa más frecuente de FOD en niños son las infecciones, seguidas en menor frecuencia de las enfermedades autoinmunes y neoplasias. Un porcentaje variable queda sin diagnosticar. En la mayoría de casos, corresponde a una entidad benigna y autolimitada.

Para el diagnóstico es fundamental realizar una anamnesis y exploración física detalladas y solicitar las exploraciones complementarias siguiendo un enfoque sistemático guiado por los hallazgos clínicos. Entre las pruebas complementarias de primer nivel se encuentran la analítica de sangre con proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular, el hemocultivo, el análisis y cultivo de orina, las serologías dirigidas, el Mantoux y la radiografía de tórax. Las pruebas de segundo nivel deberán individualizarse en cada caso e incluyen pruebas de imagen (ecografía/tomografía computarizada), pruebas microbiológicas ampliadas y estudios anatomiopatológicos e inmunológicos. No está indicado el inicio de antibioterapia empírica o terapia antiinflamatoria de forma rutinaria.

Palabras clave: fiebre de origen desconocido; infecciones; enfermedades autoinmunes; neoplasias; tuberculosis; VEB; citomegalovirus; leishmaniasis visceral.

PROLONGED FEBRILE SYNDROME AND FEVER OF UNKNOWN ORIGIN

ABSTRACT

Fever of unknown origin (FUO) is defined as: temperature greater than 38 °C for a period over eight days whose etiology cannot be determined after performing a clinical history, physical examination and first line complementary tests. The most common cause of FUO in children are infections, followed less frequently by autoimmune diseases and malignancies. A variable percentage remains undiagnosed. In most cases FUO corresponds to a benign and self-limited disease.

The key to diagnose these patients is to perform a detailed anamnesis and physical examination, and to request complementary tests following a systematic approach guided by clinical findings. First stage tests include blood lab work with C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate, blood culture, urine analysis and culture, directed serologies, tuberculin skin test and chest X-ray. Second stage tests should be individualized and include imaging (ultrasound/computed tomography), extended microbiological work, pathology and immune tests. The empirical use of antibiotics or anti-inflammatories is not generally recommended.

Key words: fever of unknown origin; infections; autoimmune diseases; malignancies; tuberculosis; EBV; cytomegalovirus; visceral leishmaniasis.

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, todavía encontramos escasa literatura científica respecto a la fiebre de origen desconocido (FOD) en niños, por lo que la incidencia y la prevalencia de la FOD pediátrica siguen sin estar claras^{1,2}. Desafortunadamente, las series pediátricas publicadas utilizan distintos criterios de definición de la FOD y son realizadas en contextos epidemiológicos distintos, lo cual dificulta la obtención de conclusiones². No obstante, a diferencia de lo que ocurre en la edad adulta, la FOD en la edad pediátrica es una entidad frecuentemente benigna y producida por enfermedades comunes, pero que genera gran alarma en los pacientes y sus familias.

Las causas de FOD a menudo tienen una colección de superposición de síntomas y curso

insidioso de la enfermedad; por lo que es útil el principio general de que “las manifestaciones raras de enfermedades comunes son más frecuentes que las manifestaciones comunes de enfermedades raras”.

La evaluación general varía según la presentación del paciente, la ubicación geográfica, los síntomas asociados, las exposiciones ambientales, la experiencia del médico y las pruebas complementarias disponibles¹. El enfoque diagnóstico debe dirigirse a descartar enfermedades prevalentes en el medio, ser sistemático y estar basado en una historia clínica y una exploración física minuciosas y reiteradas³. Las pruebas diagnósticas deben estar dirigidas por los hallazgos clínicos más que por protocolo. Cabe destacar que el pronóstico a largo plazo de los pacientes no diagnosticados es hacia la curación sin secuelas^{3,4}.

2. DEFINICIONES

No existe un consenso internacional en Pediatría sobre qué valor de temperatura debe ser considerado como fiebre. Para esta guía de práctica clínica se emplearán las siguientes definiciones^{5,6}:

- **Fiebre:** elevación anormal de la temperatura corporal que surge como respuesta a un estímulo biológico y que está regulada por el sistema nervioso central (SNC). En pacientes sin una patología que afecte a la termorregulación, se considera aquella que supera los 38 °C.
- **Fiebre de origen desconocido:** paciente con temperatura mayor a 38 °C durante un periodo superior a ocho días cuya causa no ha podido ser determinada tras haber realizado una exploración física, anamnesis y exámenes complementarios iniciales.
- **Enfermedad prolongada con fiebre:** fiebre que tiene lugar durante una enfermedad y que se prolonga más de lo esperado para el diagnóstico clínico. Suele surgir en el contexto de infecciones virales autolimitadas, en las que el curso es más prolongado de lo habitual, y los síntomas asociados suelen ser leves o inespecíficos, pero motivan la no incorporación del niño a sus actividades habituales².

3. ETIOLOGÍA

La mayoría de los niños que consultan por FOD padecen enfermedades comunes y leves que acaban autolimitándose^{3,4}.

Las causas de la FOD clásicamente se han clasificado en enfermedades infecciosas, conectivopatías, neoplasias y miscelánea, agrupándose en este último grupo entidades de diversos orígenes y/o etiopatogenia desconocida.

Las primeras publicaciones sobre el origen de la FOD en niños, iniciadas en la década de los 60, identificaron como causa principal las enfermedades infecciosas, seguidas de las enfermedades autoinmunes o conectivopatías y, en último lugar, las enfermedades malignas. Una miscelánea de causas y el porcentaje de casos que queda sin causa identificable ocupan un lugar variable en función de la serie analizada. Esta distribución se ha observado tanto en países desarrollados como en países de menos recursos y se ha mantenido constante con el paso del tiempo^{4,7}. El porcentaje de casos que queda sin diagnosticar es el único grupo que muestra un aumento significativo en los estudios más recientes, postulándose su posible relación con la mayor disponibilidad de pruebas diagnósticas que permiten descartar con firmeza las principales causas.

Las entidades específicas que pueden cursar como FOD en niños se muestran en la **Tabla 1**. Este listado recoge las causas descritas desde que se iniciaron los primeros estudios y muestra en primer lugar las entidades objetivadas en estudios recientes en países con recursos similares^{1,7,8}, puesto que no existe ninguna serie publicada en España desde 1994.

Por último, es importante reflejar que la edad y la duración de la FOD son claves en la orientación etiológica: a mayor edad del niño y cuanto más prolongada es la duración de la FOD, más probables son las etiologías inflamatoria y tumoral⁹.

Tabla 1. Etiología de la fiebre de origen desconocido (FOD) en niños^{1,3,4,7,8,10}

1. Infecciones		
Bacterianas		Víricas
Infecções urinarias/pielonefritis	Neumonía/absceso pulmonar	VEB/CMV
Infecções osteoarticulares	Abscesos intraabdominales	Virus respiratorios:
Endocarditis	Sinusitis	Adenovirus
Bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i>	Tuberculosis	Influenza/Parainfluenza
Bartonelosis	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Metapneumovirus
Colitis por <i>Clostridium difficile</i>	Fiebre tifoidea	Enterovirus
Brucellosis	Enfermedad de Lyme	Estomatitis herpética
Fiebre Q	Ehrlichiosis	Parvovirus b19
Psitacosis	Rickettsiosis	Hepatitis A
Leptospirosis	Tularemia	VIH
Parasitarias		Fúngicas
Leishmaniasis visceral	Toxoplasmosis	*Histoplasmosis
Larva <i>migrans</i> visceral (<i>Toxocara</i>)	Absceso amebiano	Blastomicosis
*Malaria		*Coccidiomycosis
2. Autoinmunes o inmunomedidas		3. Neoplasias
Artritis idiopática juvenil	Enfermedad de Kawasaki	Malignas
Lupus eritematoso sistémico	Enfermedad inflamatoria intestinal	Leucemias y linfomas
Enfermedad de Behcet	Sarcoidosis	Neuroblastoma
Enfermedad mixta del tejido conectivo	Osteomielitis multifocal recurrente	Hepatocarcinoma
Dermatomiositis	Fiebre reumática	Mixoma auricular
Panarteritis nodosa	Síndromes autoinflamatorios	Tumor de Wilms
4. Miscelánea		No malignas
Fiebre medicamentosa	Disautonomía familiar	Síndromes hemofagocíticos
Fiebre de origen central	Displasia ectodérmica	Histiocitosis de Langerhans
Fiebre facticia	Hipertiroidismo	Síndrome linfoproliferativo
Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto	Diabetes insípida	autoinmune
Meningitis aséptica	Hiperostosis cortical infantil	

*A valorar si historia de viaje. VEB: virus Epstein-Barr; CMV: citomegalovirus; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

3.1. Infecciones

Las enfermedades infecciosas constituyen la primera causa de FOD en niños en todos los grupos de edad y suponen, aproximadamente, el 50-60% de las causas identificadas. Cuanto menor es el niño, mayor probabilidad de que

el origen sea infeccioso, especialmente en los menores de un año, en los que la etiología inflamatoria y neoplásica es rara⁹.

Las causas varían según el medio y la procedencia geográfica. En países desarrollados predominan las infecciones víricas, sobre

todo por virus Epstein-Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV)⁶, mientras que en países en vías de desarrollo son más frecuentes las infecciones bacterianas y la tuberculosis². Cabe destacar, por su frecuencia y/o gravedad, las siguientes:

- **Infección por VEB/CMV:** algunas series sitúan la infección por VEB como la principal infección responsable de FOD en niños inmunocompetentes. La infección por CMV es más común en niños de < 3-5 años. Ambas pueden presentarse como FOD en ausencia del conjunto de síntomas típicos del síndrome mononucleósico, así como con citopenias en sangre periférica (especialmente, neutropenia y trombopenia)³.
 - **Infección por VIH:** es fundamental descartarla en adolescentes con FOD o síndrome mononucleósico, así como en niños con FOD nacidos en otros países¹⁰.
 - **Infecciones bacterianas localizadas:** cuando cursan como FOD, en ausencia de signos clínicos localizadores, lo hacen como una presentación inusual o en pacientes en los que son difíciles de identificar¹⁰ (lactantes, pacientes con encefalopatía moderada o con autismo):
 - La **infección del tracto urinario** es una causa frecuente de FOD, por lo que su diagnóstico debe perseguirse siempre.
 - La **neumonía y sus formas complicadas** son una causa frecuente de FOD en países en vías de desarrollo y menos habitual en nuestro medio debido a la realización de radiografía de tórax precozmente en su estudio.
- Los **abscesos intraabdominales** pueden presentarse como FOD en ausencia de focalidad abdominal inicial, aunque es común un dolor vago a la exploración. La ecografía abdominal puede ser normal, por lo que no descarta de forma absoluta. Se requiere un alto grado de sospecha, especialmente si existe antecedente de cirugía abdominal reciente.
- En las **infecciones osteoarticulares**, la FOD es más común en el niño pequeño con afectación de pelvis, huesos planos y pequeños. La discitis afecta con mayor frecuencia a lactantes y es característico el rechazo de la sedestación, con marcha anómala y/o incapacidad para la deambulación.
- La **endocarditis** es una causa infrecuente de FOD en niños, pero dada su gravedad debe sopesarse siempre, especialmente en niños con cardiopatía congénita.
- La **sinusitis** es una causa excepcional de FOD en la práctica clínica en ausencia de otros signos asociados (descarga mucofaríngea con halitosis y cefalea).
- La **enfermedad por arañazo de gato** (bartonelosis) puede presentarse como FOD sin adenopatías. En este contexto, es frecuente que asocie hepatoesplenomegalia con lesiones hipoecoicas³.
- La **tuberculosis** puede presentarse como FOD, especialmente en casos de diseminación miliar y formas extrapulmonares. En caso de diseminación miliar, el diagnóstico puede ser complicado. El Mantoux puede ser negativo hasta en un 50% y la confir-

mación microbiológica es poco frecuente. La tomografía computarizada (TC) torácica tiene mayor sensibilidad que la radiografía para demostrar patrón miliar².

- La **leishmaniasis visceral** continúa siendo una causa frecuente de FOD en nuestro medio y en otros países de la cuenca mediterránea. Se debe considerar si existen citopenias y hepatoesplenomegalia, especialmente en lactantes y pacientes con inmunodepresión celular³.
- Las **infecciones relacionadas con viajes internacionales** deben incluirse en el diagnóstico diferencial en caso de detectar dicho antecedente en la anamnesis. La mayoría de infecciones relacionadas con el trópico tienen períodos de incubación inferiores a un mes, por lo que el antecedente de viaje cobrará especial relevancia cuando el regreso haya acontecido en las **últimas 4-6 semanas**. No obstante, deben considerarse en el diagnóstico diferencial las enfermedades propias de los países visitados en los últimos 12 meses¹¹:
 - En este grupo destaca la **malaria**, por no estar incluida en el depistaje rutinario de FOD en nuestro medio. Debe considerarse en todo niño con fiebre y antecedente de regreso de zona endémica en los 30 días previos, especialmente si procede de África subsahariana.
 - Otras entidades a considerar como causa de FOD si existen antecedentes de viaje son: fiebre tifoidea, tuberculosis, leishmaniasis visceral, brucelosis, leptospirosis, hepatitis A, rickettsiosis, esquistosomiasis aguda o absceso hepático amebiano.

3.1.1. Zoonosis

Se denominan zoonosis a las infecciones transmisibles entre los animales y las personas de forma natural. Se distinguen zoonosis alimentarias (asociadas al consumo de alimentos contaminados) y no alimentarias (por contacto con animales y/o a través de vectores como mosquitos o garrapatas).

Algunas zoonosis pueden cursar como FOD⁹ (**Tabla 2**), por lo que en la anamnesis debemos indagar siempre sobre contacto con animales.

A continuación, se describen algunos signos y síntomas guía de algunas de estas enfermedades³:

- **Enfermedad de Lyme:** eritema migratorio (previo a la fiebre). Meningitis linfocitaria,

Tabla 2. Zoonosis a considerar en caso de fiebre de origen desconocido (FOD) y contacto con animales

Tipo de animal o vector	Infecciones asociadas
Gatos	<i>Bartonella henselae</i> , enfermedad de Lyme (<i>Borrelia burgdorferi</i>), toxoplasmosis
Perros	<i>Bartonella henselae</i> (cachorros), Lyme, leishmaniasis, tularemia
Conejos	Salmonelosis, tularemia
Roedores	Tularemia, <i>Salmonella</i> (hámster), leptospirosis
Reptiles, tortugas	Salmonelosis
Pájaros	<i>Chlamydia psittaci</i> , criptococosis
Ovejas, cabras	Brucelosis, fiebre Q (<i>Coxiella burnetii</i>), tularemia
Garrapatas	<i>Ixodes ricinus</i> : Lyme, ehrlichiosis, babesiosis* y anaplasmosis* <i>Rhipicephalus</i> : fiebre botonosa mediterránea <i>Dermacentor</i> : tularemia* (rara por picadura) <i>Hyalomma</i> : fiebre de Crimea-Congo*

*Poco frecuentes.

neuritis de pares craneales (especialmente, parálisis facial periférica).

- **Fiebre botonosa mediterránea** (*Rickettsia conorii*): fiebre elevada, exantema maculopapular que afecta palmas y plantas (3.^{er}-5.^o día), 75% mancha negra (escara necrótica con halo eritematoso).
- **Fiebre Q:** fiebre prolongada con aumento de transaminasas. Posible síndrome hemofagocítico secundario y fenómenos autoinmunes.
- **Tularemia:** adenopatías regionales dolorosas que pueden supurar, con posible pápula eritematosa dolorosa en la puerta de entrada. Puede cursar como sepsis.
- **Leptospirosis:** hiperemia conjuntival, cefalea y mialgias. Posible meningitis linfocitaria.
- **Brucelosis:** fiebre vespertina, sudoración nocturna profusa, artralgias, hepatoesplenomegalia.
- **Babebiosis:** fiebre con escalofríos, aumento de transaminasas, trombopenia y leucopenia ictericia y hepatoesplenomegalia (similar a la malaria).
- **Ehrlichiosis:** aumento de transaminasas, trombopenia y leucopenia; ocasionalmente, hepatoesplenomegalia y exantema (30%). Posible síndrome hemofagocítico secundario.

3.2. Enfermedades autoinmunes o inmunomedidas

Es el segundo grupo en frecuencia como causa de FOD en el niño, especialmente a mayor edad y duración de la fiebre, así como

en presencia de elevación persistente de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva [PCR], velocidad de sedimentación globular [VSG], ferritina, leucocitosis, trombocitosis y anemia) tras exclusión de causas infecciosas bacterianas.

La **artritis idiopática juvenil en su forma sistémica**, denominada también enfermedad de Still, es la principal enfermedad autoinflamatoria causante de FOD en niños, seguida del **lupus eritematoso sistémico** (LES)^{3,4}. En ambas entidades el diagnóstico es clínico y es precisa la exclusión de otras causas potenciales.

La artritis idiopática juvenil (AIJ) no consiste en una única enfermedad, sino que es un término paraguas que engloba todas las formas de artritis inflamatoria crónica en edad pediátrica. Dentro de la AIJ, cabe destacar la forma denominada **artritis sistémica (AIJs)**, por su posible presentación inicial como FOD. El componente sistémico puede ser la única manifestación en los primeros meses, en ausencia de artritis, por lo que debemos sopesar esta entidad ante fiebre prolongada y la presencia de otros criterios clínicos expuestos en la **Tabla 3**. Suele asociar importante elevación de marcadores inflamatorios (ferritina muy elevada y VSG > 60 mm/h)¹⁰.

El LES debutta en la infancia en un 20% de los casos y es infrecuente antes de los cinco años. Los pacientes pediátricos con LES se caracterizan por un grado de actividad alta, afectación renal frecuente y grave y manifestaciones neuropsiquiátricas frecuentes. En las fases iniciales pueden predominar manifestaciones sistémicas inespecíficas como la fiebre. Su diagnóstico supone un reto dada su gran variabilidad clínica y analítica y la ausencia de una única

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la artritis idiopática juvenil en su forma sistémica (AIJs)

- Artritis en 1 o más articulaciones + Fiebre diaria ≥ 2 semanas de evolución (coincidente o previa a la artritis)
- Al menos 1 de los siguientes:
 1. Exantema eritematoso evanescente
 2. Adenopatías
 3. Hepato- o esplenomegalia
 4. Serositis

International League for Associations of Rheumatology; 2001¹².

prueba diagnóstica. Los criterios más utilizados actualmente para el diagnóstico se muestran en la **Tabla 4**.

Otras enfermedades que se deben considerar por su frecuencia y/o potencial gravedad son:

- La **enfermedad de Kawasaki** (EK), especialmente en lactantes, en los cuales se

presenta con mayor frecuencia con formas incompletas que conllevan un retraso diagnóstico, unido al mayor riesgo de aneurismas coronarios a esta edad. Los criterios diagnósticos para EK completa se muestran en la **Tabla 5**. Para evitar sobrediagnosticar la EK, debemos tener en cuenta los signos clínicos que no orientan a esta: conjuntivitis o faringitis exudativa, exantema vesicular/bulloso/petequial o costoso, úlceras orales, adenopatías generalizadas, esplenomegalia, leucopenia con linfocitosis y VSG/PCR y plaquetas normales después del séptimo día de enfermedad.

Debe considerarse el diagnóstico de EK incompleta o atípica en los casos de FOD con elevación de marcadores inflamatorios que hayan presentado criterios clínicos compatibles durante la evolución (aunque no estén presentes al momento de la evalua-

Tabla 4. Diagnóstico de LES. Criterios de clasificación SLICC 2012

<p>• Presencia de 4 criterios (al menos 1 clínico y 1 inmunológico) o</p> <p>• Nefritis lúpica demostrada mediante biopsia en presencia de ANA o de anti-DNAs</p>	<p>A. Criterios clínicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lupus cutáneo agudo o subagudo (<i>rash</i> lúpico malar o fotosensible, etc.) 2. Lupus cutáneo crónico (<i>rash</i> discoide, etc.) 3. Úlceras orales/nasales 4. Alopecia no cicatricial (adelgazamiento difuso o fragilidad capilar) 5. Artritis o artralgias con rigidez matutina de > 2 articulaciones 6. Serositis (pleuritis/pericarditis) 7. Nefropatía lúpica (proteinuria, cilindros hemáticos en orina) 8. Afectación de SNC (convulsiones, psicosis, estado confusional agudo, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía periférica o craneal) 9. Anemia hemolítica 10. Leuco-linfopenia (leucocitos < 4 000/mm³ y linfocitos < 1 000/mm³) 11. Trombopenia < 100 000/mm³ <p>B. Criterios inmunológicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ANA + 2. Anti-DNA + 3. Anti-Sm + 4. Anticuerpos antifosfolípido positivos (anticoagulante lúpico, RPR luético falso positivo, anticuerpos anticardiolipina y/o antiB2glicoproteína1 medios/altos) 5. Hipocomplementemia 6. Test de Coombs directo +
--	--

LES: lupus eritematoso sistémico; **SLICC:** Systemic Lupus International Collaborating Clinics; **ANA:** anticuerpos antinucleares; **SNC:** Sistema nervioso central; **RPR:** reagina plasmática rápida.

Tabla 5. Criterios diagnósticos para enfermedad de Kawasaki completa

• Fiebre 5 días + 4 criterios principales
Con fiebre de menor duración (3-4 días), el diagnóstico podría realizarse en caso de presencia de ≥ 4 criterios principales, especialmente eritema/edema de manos y pies
Criterios principales
<ol style="list-style-type: none"> 1. Alteración de labios (eritema, fisuras, sangrado) y/o mucosa oral (lengua aframbuesada, eritema faríngeo) 2. Inyección conjuntival bulbar no supurativa (típicamente respeta limbo corneal) 3. Exantema maculopapular, eritrodermia difusa. Posible urticariforme. Característico que se acentúe en región perineal con descamación precoz 4. Eritema y edema de manos y pies en fase aguda. Descamación periungueal en fase subaguda 5. Linfadenopatía cervical $\geq 1,5$ cm de diámetro, generalmente unilateral
Criterios adicionales que apoyan el diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"> • Elevación de marcadores inflamatorios (PCR, VSG, PCT, leucocitosis con neutrofilia) • Hiponatremia, hipoalbuminemia, transaminasas elevadas y piuria estéril (≥ 10 leucos/campo) • Trombocitosis en la segunda semana del inicio de la fiebre

PCR: proteína C reactiva; **VSG:** velocidad de sedimentación globular; **PCT:** procalcitonina. Fuente: Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento. An Pediatr 2018.

ción) y/o hallazgos ecocardiográficos compatibles (**Tabla 6**). Los síntomas y signos más frecuentes en estas formas incompletas son la fiebre durante más de cinco días (97%) y el exantema (82%)³. Apoyan el diagnóstico la presencia de irritabilidad, un VSG muy elevado y/o la afectación pericárdica. Se recomienda reevaluación ecocardiográfica seriada mientras persista la FOD o si aparece descamación periungueal.

- La **enfermedad inflamatoria intestinal** puede presentarse también como FOD en ausencia de síntomas gastrointestinales o bien con síntomas sutiles y prolongados. Ante pérdida de peso, enlentecimiento en la curva de crecimiento, alteración en el hábito intestinal, anemia o elevación de reactantes de fase aguda persistente, debemos descartarla. Otros signos guía son la presencia de aftas orales, fistula rectal, eritema nodoso o artritis¹⁰.

- Por último, cabe mencionar los **síndromes autoinflamatorios**, caracterizados por episodios recurrentes o persistentes de inflamación multisistémica en los que no se evidencia etiología infecciosa, neoplásica

Tabla 6. Sospecha de enfermedad de Kawasaki incompleta

A. Fiebre ≥ 5 días + 2 o 3 criterios principales o B. FOD	
+	
• PCR ≥ 3 mg/dl y VSG ≥ 40 mm/h	
+	
• ≥ 3 criterios analíticos o ecocardiograma positivo	
Criterios analíticos	
Anemia	Leucocitosis $\geq 15\ 000/\text{mm}^3$
Albúmina ≤ 3 g/dl	Piuria estéril (≥ 10 leucos/campo)
ALT elevada	Trombocitosis $\geq 450\ 000/\text{mm}^3$ tras el séptimo día de fiebre

FOD: fiebre de origen desconocido; **PCR:** proteína C reactiva; **VSG:** velocidad de sedimentación globular; **ALT:** alanina aminotransferasa. Fuente: Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento. An Pediatr 2018.

ni autoinmune. En función del patrón de fiebre, se clasifican en síndromes de fiebre periódica (la más frecuente, la fiebre mediterránea familiar, y también el PFAPA [acrónimo del inglés *periodic fever, adenopathy, pharyngitis and aphthous stomatitis*]) y enfermedades autoinflamatorias persistentes. Estas entidades se abordan en profundidad en otro documento específico.

3.3. Neoplasias

Las enfermedades malignas son el grupo menos frecuente de FOD en el niño. La presencia de alteraciones hematológicas, especialmente citopenias, y/o de dolores musculoesqueléticos mal definidos deben considerarse signos de alarma. El aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) y ácido úrico y la VSG muy elevada son otros posibles hallazgos³.

Las **leucemias agudas** y los **linfomas** son las neoplasias malignas más frecuentes (suponen el 80% de los casos), seguidas del **neuroblastoma**. Otros tumores que excepcionalmente cursan como FOD se muestran en la **Tabla 1**.

Los **síndromes de histiocitosis**, originados por la proliferación no maligna del sistema fagocítico-mononuclear deben incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes con datos de infiltración medular/ósea (citopenias, hepatosplenomegalia, dolores y/o lesiones óseas). Destacan en la infancia la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHL) y la histiocitosis de células de Langerhans¹³.

La LHL, también denominada **síndrome hemofagocítico**, se origina por la proliferación incontrolada de linfocitos activados. Puede ser de origen primario (familiar o asociado a in-

munodeficiencia) y/o secundario a infecciones, enfermedades autoinmunes (en cuyo caso se denomina síndrome de activación macrofágica), neoplasias o tratamiento prolongado con inmunosupresores. La causa más frecuente de **LHL secundaria** son las infecciones y, en este sentido, se ha asociado a infecciones por **virus** (**VEB**, CMV, parvovirus, virus del herpes simple [VHS], virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), **bacterias** (micobacterias, fiebre tifoidea, fiebre Q, brucelosis), **parásitos** (*Leishmania*) y hongos. El síndrome hemofagocítico puede manifestarse inicialmente como FOD y progresar rápidamente a enfermedad grave en ausencia de tratamiento adecuado. Las manifestaciones típicas para sospecharlo se muestran en la **Tabla 7**¹³.

Tabla 7. Criterios diagnósticos de LHL según el protocolo internacional LHL 2004

Requiere 1 de los 2 siguientes criterios:

1. Diagnóstico molecular consistente con LHL

2. Cuando se cumplan 5 criterios clínicos:

- Fiebre ≥ 38,5°
- Esplenomegalia
- Bicitopenia o pancitopenia ($Hb < 9 \text{ g/dl}$ o $< 12 \text{ g/dl}$ en neonatos, plaquetas $< 100\ 000/\text{mm}^3$, CAN $< 1\ 000/\text{mm}^3$)
- HiperTAG $> 265 \text{ mg/dl}$ y/o hipofibrinogenemia $< 150 \text{ mg/dl}$
- Hiperrritinemia $> 500 \text{ ng/ml}$ ($> 10\ 000 \text{ ng/ml}$ muy sugestivo)
- Elevación del receptor soluble de la interleucina 2 (Sil-2r) $> 2\ 400 \text{ U/ml}$
- Disminución o ausencia de actividad citotóxica de las células *natural killer*
- Hemofagocitosis en médula ósea, ganglio o bazo

Otros datos que apoyan el diagnóstico de LHL

- Orientan a LHL primaria: síntomas neurológicos, adenopatías, ictericia, rash cutáneo, hepatopatía, hipoproteinemia, hiponatremia, pleocitosis y/o hiperproteinorraquia
- La ausencia de hemofagocitosis en médula ósea no excluye el diagnóstico

LHL: linfohistiocitosis hemofagocítica.

La **histiocitosis de Langerhans** se caracteriza por la proliferación y acumulación de células dendríticas, sobre todo en piel y hueso. Puede presentarse con afectación multisistémica y manifestaciones generales que incluyen la fiebre. Debemos sospecharla ante FOD, especialmente en lactantes (pico de incidencia), en presencia de exantema eritematodescamativo similar al de la dermatitis seborreica, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías y/o lesiones osteolíticas únicas o múltiples, principalmente en cráneo. Otras manifestaciones posibles son aumento de transaminasas, diarrea, diabetes insípida y exoftalmos. El diagnóstico implica la demostración de células de Langerhans en ganglios linfáticos u otros órganos³.

Por último, el **síndrome linfoproliferativo autoinmune** es un trastorno hereditario poco frecuente caracterizado por linfoproliferación no maligna y manifestaciones autoinmunes que puede presentarse desde la época del lactante. Debe sospecharse en presencia de adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y citopenias de origen autoinmune. Analíticamente, se caracteriza por hipergammaglobulinemia, aumento de la vitamina b12 > 1 500 ng/l y aumento de los linfocitos T dobles negativos > 6%.

3.4. Miscelánea

Dentro de esta categoría, encontramos entidades de diversos orígenes que deben considerarse tras una aproximación diagnóstica inicial que haya descartado las causas más habituales de FOD. Entre ellas, destacan:

- La **fiebre medicamentosa**: es menos frecuente que en el adulto y debe considerarse en los pacientes que reciben alguna medición. Aunque cualquier fármaco puede

ocasionarla, se ha descrito con mayor frecuencia asociada a antihistamínicos, neurolépticos, anticonvulsivantes y antibióticos (en particular, sulfamidas y betalactámicos a dosis altas y períodos prolongados)¹⁰.

- La **fiebre de origen central**: se debe a disfunción del SNC y ha de considerarse tras exclusión en niños con daño cerebral grave.
- La **fiebre facticia**: se define como la fiebre provocada o simulada por el paciente (síndrome de Munchausen) o por sus cuidadores (Munchausen por poderes). Es difícil de diagnosticar, aunque algunas posibles claves son: temperaturas altas sin aumento de calor en la piel o taquicardia, defervescencia de la fiebre sin sudoración, ausencia de malestar coincidente, mejoría del paciente cuando no está el cuidador, discrepancia en los registros de temperatura entre los padres y el personal sanitario, VSG y PCR normales. El patrón de la fiebre suele ser recurrente, con intervalos prolongados afebriles¹⁰.
- La **enfermedad de Kikuchi-Fujimoto**: su etiología es desconocida y se caracteriza por la presencia de fiebre con linfadenopatía cervical prominente y síntomas constitucionales, asociando en ocasiones exantema y artromialgias. Analíticamente, encontramos linopenia y aumento de reactantes en el 60% de los casos. El diagnóstico se hace por biopsia de la adenopatía¹⁰.

4. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

El enfoque diagnóstico debe dirigirse a descartar enfermedades prevalentes en el medio y realizarse de forma sistemática y escalonada.

4.1. Anamnesis

Una buena anamnesis es crucial para orientar qué pruebas se deben solicitar.

4.1.1. Enfermedad actual

La primera parte de la entrevista debe ir dirigida a conocer las características de la fiebre.

Es importante que la fiebre haya sido termometrada¹; para ello, las vías más fiables son la rectal, la axilar o la bucal. Uno de los cuadros que frecuentemente se confunde con FOD es la “pseudo-FOD”¹, que se define como episodios sucesivos de infecciones benignas de la infancia autolimitadas. Una buena anamnesis nos ayudará a identificarla. Debemos aclarar si ha existido un periodo en el que el paciente se haya encontrado afebril entre ambos episodios.

La siguiente parte de la anamnesis debe centrarse en los síntomas acompañantes⁶ (**Tabla 8**).

4.1.2. Antecedentes personales

Dentro de los antecedentes, es importante discernir si el paciente ha tenido otros episodios febriles previos y si estos tienen un patrón periódico, lo que podría apuntar a una enfermedad autoinmune o autoinflamatoria. También si el paciente ha presentado previamente infecciones, especialmente si estas son muy frecuentes, poco habituales o requirieron la administración de antibioterapia intravenosa para su resolución, lo que podría indicar una inmunodeficiencia. Como en cualquier paciente pediátrico, preguntaremos por el estado de vacunación, enfermedades crónicas, ingresos

Tabla 8. Síntomas a investigar en la fiebre de origen desconocido (FOD)

Fiebre	Inicio, temperatura máxima, picos, patrón matutino/vespertino	
Síntomas acompañantes	Respiratorios	Tos, ronquera, dolor de garganta
	Digestivos	Vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal
	Urinarios	Disuria, polaquiuria, dolor lumbar
	Cutáneos	Exantemas, enantemas
	Neurológicos	Cefalea, fotofobia, focalidad neurológica
	Locomotores	Mialgias, dolor óseo, dolor articular, rigidez, tumefacción o eritema articular
	Síntomas generales	Pérdida de peso, astenia, sudoración nocturna

y cirugías previas y alergias. Los antecedentes obstétricos y perinatales son especialmente relevantes en menores de tres meses.

Dado que la fiebre medicamentosa es una causa frecuente de FOD, es importante recoger toda la medicación que está recibiendo el paciente. Se debe preguntar específicamente por fármacos que el paciente no recibe por vía oral (cremas, inhaladores, etc.), ya que muchos no los mencionan, así como por productos homeopáticos o de herbolario, puesto que se han detectado casos de fiebre secundaria.

En adolescentes, indagaremos sobre el inicio de relaciones sexuales y conductas de riesgo.

Finalmente, en el paciente crónico complejo es importante recoger los dispositivos médicos que portan (catéteres, prótesis, dispositivos valvulares, etc.) y procedimientos recientes.

Tabla 9. Antecedentes familiares

Contactos infecciosos	Sintomatología similar en convivientes Contacto con personas con enfermedad infectocontagiosa Tuberculosis conocida en la familia o tosedores crónicos
Antecedentes de síndrome de fiebre periódica	Historia de fiebre periódica, faringoamigdalitis de repetición o amigdalectomía por cuadros infecciosos de repetición
Antecedentes de inmunodeficiencia	Historia de infecciones recurrentes, poco habituales o graves Fallecimiento en la infancia por enfermedad infecciosa especialmente en menores de 2 años
Consanguinidad	
Antecedentes de enfermedad oncohematológica y/o autoinmune	

4.1.3. Antecedentes familiares

Debido a que los síndromes de fiebre periódica presentan un patrón familiar, hay que interrogar a la familia sobre la presencia de fiebre recurrente¹⁴. En la **Tabla 9** se muestran los principales datos a recoger.

4.1.4. Antecedentes epidemiológicos

Una parte fundamental en la anamnesis de los pacientes con FOD son los antecedentes epidemiológicos. Hay que preguntar por el lugar de residencia y comprobar si es una zona rural o urbana. Debido a que las zoonosis son una causa frecuente de FOD, es importante hacer una entrevista sistemática sobre el contacto del paciente con animales:

- Mascotas en domicilio: los hábitos de vida y cuidados veterinarios de una mascota de-

terminarán la capacidad de contagio de una enfermedad. Cada vez son más frecuentes las mascotas exóticas, como reptiles, que pueden transmitir infecciones como salmonelosis¹⁷.

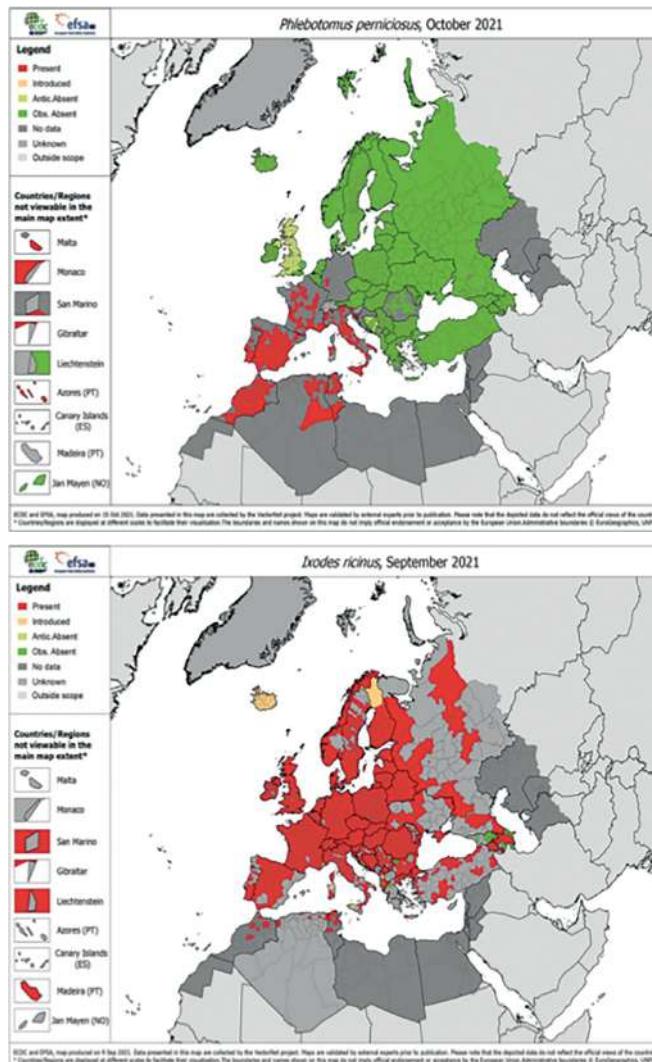
- Consumo de carne cruda, poco cocinada o sin controles sanitarios (matanza tradicional o de caza).
- Consumo de leche y derivados no pasteurizados.

A veces, los pacientes consumen agua no potabilizada obtenida de pozos o fuentes. Es especialmente importante detectar estos hábitos en pacientes con inmunosupresión, ya que algunas parasitosis intestinales como la criptosporidiosis pueden producir cuadros de FOD.

Finalmente, debe preguntarse por el antecedente de viajes recientes (4-6 semanas previas) tanto a regiones tropicales como nacionales. En España, tanto la leishmaniasis como la enfermedad de Lyme son zoonosis endémicas con una distribución geográfica específica en relación a la distribución de sus vectores (**Figuras 1 y 2**).

En cuanto a los viajes tropicales, debe preguntarse el motivo del viaje (existe un mayor riesgo en los viajes para visitar a amigos y familiares), el tipo de alojamiento (hotel o casa particular), la duración del viaje, si se realizó consulta de viajero previa y si ha recibido las vacunas recomendadas y realizado quimioprofilaxis frente a malaria, los hábitos de alimentación (consumo de agua no potabilizada, comida local, etc.) y actividades de riesgo de parasitosis (estancia en zona selvática, caminar descalzo, baños en agua dulce, contacto con animales, etc.).

Figuras 1 y 2. Distribución de *Phlebotomus perniciosus* (vector de Leishmania) y de *Ixodes ricinus* (vector de *Borrelia burgdorferi*; enfermedad de Lyme) en España y Europa.



4.2. Exploración física

Se debe realizar una exploración sistemática. Asimismo, es importante que el paciente se desvista y sea examinado en busca de exantemas o cualquier otro signo cutáneo (heridas, picaduras e infecciones).

Posteriormente, debe realizarse una auscultación cardiaca en busca de soplos de nueva aparición y bradicardia. En la auscultación pulmonar se prestará especial atención a signos respiratorios como hipofonía, sibilantes o crepitantes.

Debe explorarse el abdomen en busca de visceromegalias y/o masas abdominales. Se realizará una palpación cuidadosa de la zona inguinal, axilar, infraclavicular/supraclavicular, cervical, preauricular/retroauricular y occipital en busca de adenopatías.

Se debe llevar a cabo una exploración cuidadosa a nivel otorrinolaringológico en busca de focos de la FOD, así como de lesiones guía. En la mucosa oral buscaremos presencia de aftas y/o caries.

Es muy relevante en estos casos la exploración oftálmica²⁰, tanto la general llevada a cabo por el pediatra como una evaluación completa por parte del oftalmólogo.

A nivel locomotor, se deben buscar zonas dolorosas en huesos y se deben examinar las articulaciones buscando limitación, enrojecimiento o tumefacción, especialmente en lactantes y pacientes con limitaciones comunicativas que pueden dificultar la localización del dolor.

Finalmente, se deberá realizar una exploración neurológica completa en busca de meningismo o focalidad neurológica.

En la **Tabla 10** se detallan las enfermedades a valorar en función de los hallazgos en la exploración⁹.

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las exploraciones complementarias deben solicitarse en función de la causa más frecuente para la edad del paciente, la duración de la fiebre y los hallazgos extraídos de la anamnesis y la exploración física, lo que ha demostrado obtener el mayor rendimiento diagnóstico.

5.1. Primer nivel

Este tipo de pruebas se recomiendan en todos los pacientes con fiebre de origen desconocido. En la **Tabla 11** se detallan.

En el análisis de sangre se recomienda solicitar VSG o PCR, pero no hay evidencia de que solicitar las dos dé más información. Debería solicitarse siempre la misma en un mismo paciente para realizar un adecuado seguimiento²⁰.

Es fundamental la obtención de hemocultivos seriados en todos los casos de FOD, siendo necesaria la extracción del volumen óptimo de sangre indicado por edad en las guías para asegurar la mayor rentabilidad diagnóstica. En niños ≥ 40 kg debemos usar frascos de hemocultivo de adultos (al menos una pareja) con un volumen de 5-10 ml por frasco.

En cuanto a las serologías, dentro de los estudios de primer nivel se deben solicitar en todos los pacientes serologías de VEB y CMV⁶. El resto de serologías se solicitarán de acuerdo a los datos obtenidos en la anamnesis. No deben solicitarse serologías en el estudio de primer nivel en pacientes en los que no haya una exposición de riesgo, ya que los resultados obtenidos pueden confundir en caso de falsos positivos. Por ejemplo, la serología de enfermedad de Lyme no está indicada en pacientes sin historia de mordedura de garrapata o síntomas compatibles.

Finalmente, dentro de las pruebas de imagen de primer nivel solo se recomienda la realización de una radiografía de tórax en todos los pacientes, aunque puede considerarse la realización de una ecografía abdominal⁶. El resumen de la aproximación inicial puede encontrarse en la **Tabla 11**.

Tabla 10. Enfermedades a valorar según hallazgos en la exploración física del niño con FOD

Piel	
Petequias	Endocarditis, bacteriemias, rickettsiosis, infección viral (parvovirus)
Exantema evanescente	AIJs
Exantema fijo	Enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Lyme, viriasis (VEB, adenovirus, parvovirus), erupciones medicamentosas
Cuello	
Adenopatías	Infecciones, síndromes linfoproliferativos, síndromes de histiocitosis
Orofaringe	
Úlceras/áftas orales	LES, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, vasculitis, síndrome PFAPA
Hiperemia faríngea con exudado	VEB, CMV, adenovirus
Hiperemia faríngea sin exudado	Virus respiratorios, tularemia, leptospirosis
Dolor dental, pérdida dental	Absceso apical dentario
Ocular	
Uveítis	AIJs, sarcoidosis, conectivopatías
Edema palpebral	VEB, dermatomiositis
Conjuntivitis	Palpebral: LES/VEB Bulbar: leptospirosis/enfermedad de Kawasaki Flicticular: tuberculosis
Fondo de ojo	Petequias, manchas de Roth: endocarditis Tuberculomas: tuberculosis miliar Coriorretinitis: toxoplasma Neurorretinitis: <i>Bartonella</i> Granulomas: parasitosis Vasculitis retiniana: vasculitis
Aparato locomotor	
Dolor, tumefacción o limitación articular	Artritis séptica, AIJs, conectivopatías
Dolor a la palpación ósea	Osteomielitis, leucemia (invasión de médula ósea)
Dolor a la palpación muscular	Miositis (infecciosa frente a inflamatoria), dermatomiositis, triquinosis
Tórax	
Soplos	Endocarditis
Crepitantes/taquipnea	Neumonía
Abdomen	
Esplenomegalia	Síndrome mononucleósico, <i>Leishmania</i> , linfoproliferación, AIJs, endocarditis, tuberculosis, brucelosis, bartonelosis sistémica
Dolor a la palpación	Absceso intraabdominal, pielonefritis

FOD: fiebre de origen desconocido; **VEB:** virus Epstein-Barr; **CMV:** citomegalovirus; **AIJs:** artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **PFAPA:** *periodic fever, adenopathy, pharyngitis and aphthous stomatitis*.

Tabla 11. Pruebas de primer nivel

Estudios analíticos	Sangre	Hemograma Función hepática Función renal y electrolitos Albúmina, LDH, ácido úrico PCR o VSG Frotis de sangre periférica
	Orina	Elemental de orina
	Líquido cefalorraquídeo (si síntomas neurológicos)	Citoquímica
Estudios microbiológicos	Cultivos	Sangre, orina, (líquido cefalorraquídeo si se ha obtenido)
	Prueba de tuberculina	
	Serologías	CMV, VEB y otras serologías dependiendo de la anamnesis
	Estudio de malaria	Si viaje a zona endémica reciente
Pruebas de imagen	Radiografía de tórax	

LDH: lactato deshidrogenasa; **PCR:** proteína C reactiva; **VSG:** velocidad de sedimentación globular; **CMV:** citomegalovirus; **VEB:** virus de Epstein-Barr.

5.2. Segundo nivel

Tras finalizar los estudios de primer nivel sin identificar la causa de FOD, plantearíamos el ingreso del paciente para comprobar el patrón de fiebre y realizar determinados estudios más complejos. En la **Tabla 12** se presentan las exploraciones propuestas en la mayoría de protocolos de diagnóstico pediátrico que deben realizarse de forma escalonada y guiadas por los síntomas/signos guía y los hallazgos analíticos. En este punto, y durante el proceso diagnóstico, es preciso:

- **Rehistóriar y reexplorar al paciente a diario** para la búsqueda de nuevos hallazgos **y valorar repetir pruebas del primer nivel** (bioquímica, hemograma con morfología de sangre periférica, PCR y VSG).
- **Si el paciente toma fármacos y es posible retirarlos, deben suspenderse transitoriamente** (de forma progresiva) para descartar fiebre medicamentosa.

Las pruebas que implican una mayor irradiación o resultan invasivas para el paciente no deben plantearse de rutina, sino que quedarán reservadas para el último nivel en caso de imposibilidad para el diagnóstico y persistencia de la FOD. Rara vez son necesarias en Pediatría, a excepción del **examen de médula ósea**, que se debe plantear precozmente en el niño grave o con deterioro progresivo, así como en casos con citopenias y hepatoesplenomegalia sin diagnóstico aclarado en los primeros niveles, por su alta rentabilidad diagnóstica para algunas infecciones como la leishmaniasis, los procesos linfoproliferativos y el síndrome hemofagocítico tanto primario como secundario.

La PCR en médula ósea [MO] es la prueba de mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de leishmaniasis visceral. Otros métodos diagnósticos que podrían plantearse en niveles iniciales son: PCR en sangre periférica (menor sensibilidad que en MO, por lo que negativa no descarta) y detección de antígeno de *Leishmania* en orina (baja sensibilidad). La

Tabla 12. Pruebas diagnósticas de segundo y tercer nivel en el niño con FOD

Pruebas de segundo nivel
• Ampliar estudio bioquímico: ferritina, triglicéridos y colesterol, coagulación, CK, catecolaminas en orina y hormonas tiroideas
• Repetir hemocultivos
• Serologías ampliadas según contexto epidemiológico (<i>Bartonella</i> , <i>Brucella</i> , <i>Coxiella</i> , VIH, <i>Toxoplasma</i> , <i>Borrelia</i> , tularemia)
• Ecografía abdominal
• Ecocardiografía
• Calprotectina fecal
• Estudios inmunológicos: inmunoglobulinas, complemento (C3-C4), ANA y anti-DNA, fr de poblaciones y vitB12*
• Fondo de ojo: si cefalea, síntomas neurológicos, meningitis aséptica
• Estudio de médula ósea (frotis, inmunofenotipo y PCR de <i>Leishmania</i> , parvovirus, virus herpes) à mayor rendimiento si leucocitos o citopenias en sangre periférica
• Otras pruebas de imagen dirigidas:
– Gammagrafía ósea: dolor óseo mal localizado o en varias localizaciones o FOD persistente con elevación de marcadores inflamatorios
– TAC abdominal: focalidad abdominal con ecografía abdominal normal, especialmente si abdomen agudo
Pruebas de tercer nivel
• Biopsia ganglionar/hepática o esplénica (si adenitis o visceromegalias)
• TAC con contraste craneal/de senos/toracoabdominal
• FG-PET/TC

*Si sospecha de síndrome linfoproliferativo autoinmune. **FOD**: fiebre de origen desconocido; **CK**: creatina quinasa; **VIH**: virus de la inmunodeficiencia humana; **fr de poblaciones**: genética de poblaciones; **PCR**: proteína C reactiva; **TAC**: tomografía axial computarizada; **FDG-PET/TC**: tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada; **ANA**: anticuerpos antinucleares.

serología presenta grandes limitaciones, por lo que se desaconseja para el diagnóstico en fase aguda (resultado tardío, posible indeterminada en niños e inmunodeprimidos, no diferencia infección aguda de pasada).

La **gammagrafía ósea** es una técnica sensible para localizar osteomielitis, sacroileítis o espondilodiscitis, así como para descartar multifocalidad. Presenta menor sensibilidad en neonatos y lactantes pequeños y en bacterias muy virulentas. Debemos tener en cuenta que la especificidad puede variar en función del isótopo utilizado. El galio-67 y los leucocitos marcados son más específicos para detectar cuadro infeccioso activo, mientras que el tec-

necio-99 puede dar falsos positivos en otras enfermedades con hiperactividad osteoclástica (fracturas, tumores, infartos óseos o lesiones posquirúrgicas).

La **tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada (FDG-PET/TC)** es un estudio de imagen que permite detectar focos con mayor actividad metabólica (infección, inflamación, tumores, etc.) de forma precoz y precisa. Ha demostrado utilidad en el diagnóstico de FOD en el adulto y, progresivamente, disponemos de más datos en edad pediátrica^{22,23}. Los estudios demuestran que la aportación del PET es mayor cuando los parámetros inflamatorios, como la VSG y la PCR,

están elevados²³. Dado que supone una elevada dosis de radiación, su uso debe individualizarse y restringirse. En base a todo ello, se podría plantear su realización ante:

- FOD persistente sin diagnóstico tras exhaustiva evaluación inicial, especialmente si la PCR y la VSG están elevadas.
- FOD en estudio con alteración del estado general significativa, cuando sea necesario alcanzar un diagnóstico precoz³.

6. TRATAMIENTO

El manejo inicial de la FOD continúa siendo un área de debate. La FOD pediátrica a menudo se trata en exceso porque la mayoría de los casos son causados por una enfermedad benigna, autolimitada o subaguda. Además, la preocupación del médico de que se trate de una enfermedad grave o la presión de los padres pueden llevar a tratamientos empíricos antes de completar una evaluación detallada.

6.1. Retirada de medicación

El primer paso debe ser retirar cualquier fármaco que el niño esté tomando, incluidos los antipiréticos. La fiebre medicamentosa puede manifestarse en cualquier momento después de iniciar un medicamento, con una incidencia global de hasta un 5%¹. Una vez que se suspende el fármaco, la fiebre generalmente cede en las siguientes 24 horas o dos vidas medias del fármaco, y se resuelve en un periodo de 72 a 96 horas. Si está tomando varios, la retirada se hace de uno en uno, para tratar de identificar el responsable¹.

6.2. Antibioterapia empírica

En general, no deben emplearse antibióticos de forma empírica, ya que pueden alterar y retrasar el diagnóstico de causas infecciosas comunes como endocarditis, osteomielitis, infección del SNC o abscesos²⁴. No obstante, es frecuente el uso empírico de tetraciclinas (por ejemplo, doxiciclina) o macrólidos para tratar presuntas infecciones bacterianas atípicas en ausencia de factores de riesgo o criterios clínicos para estas enfermedades¹. Estos agentes tienen actividad contra algunas bacterias típicas y tienen efecto antiinflamatorio limitado, por lo que pueden retrasar las manifestaciones clínicas o alterar la evolución natural de causas alternativas de la FOD. Por ello, recomendamos el uso de estos agentes solo cuando hay una alta sospecha clínica y siempre después de obtener las pruebas microbiológicas específicas para la detección del patógeno. Solo se acepta el tratamiento empírico en caso de fuerte sospecha de tuberculosis miliar en un niño críticamente enfermo³. Ante alta sospecha de leishmaniasis en áreas de alta prevalencia, en aquellos centros sin disponibilidad para obtener resultado de PCR de forma precoz se podría valorar el inicio de anfotericina B liposomal tras la punción de médula ósea, especialmente en pacientes con desarrollo progresivo de síndrome hemofagocítico secundario.

6.3. Antiinflamatorios empíricos

La decisión de utilizar antiinflamatorios empíricos supone un reto. Los corticosteroides pueden desempeñar un papel importante para tratar determinadas causas de FOD, como la enfermedad autoinmune²⁴. Sin embargo, no constituyen una urgencia en la mayoría de las enfermedades autoinmunes y el tratamiento

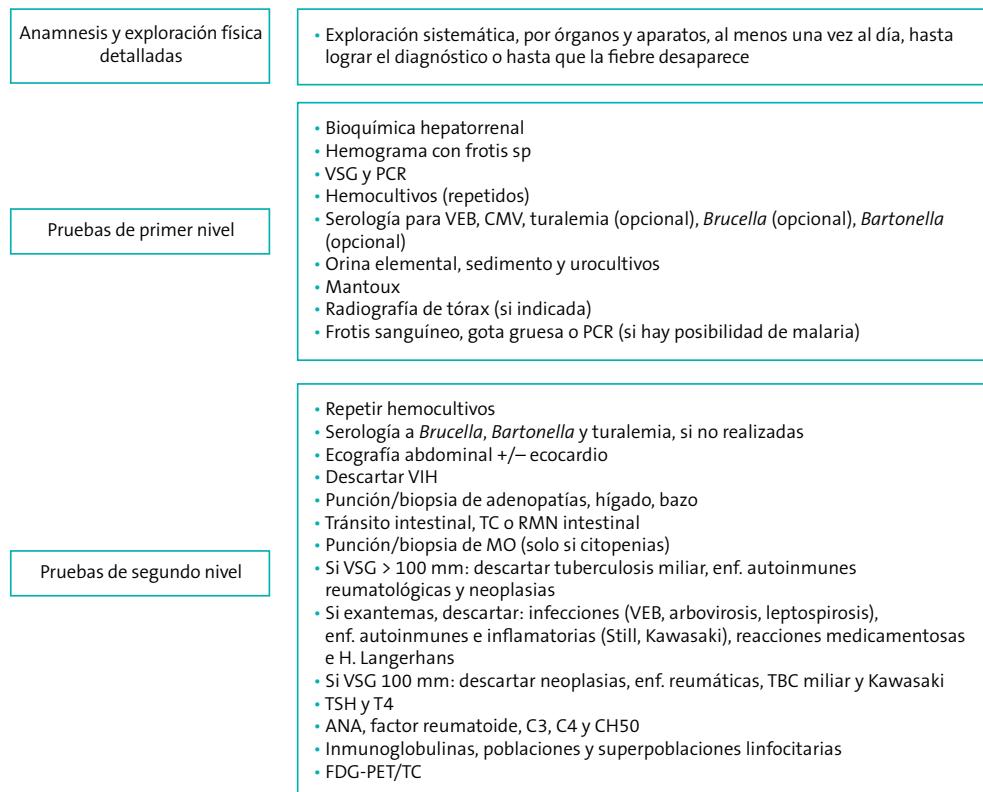
debería iniciarse tras la confirmación diagnóstica¹. Además, los corticoides pueden afectar al sistema inmunitario, aumentar potencialmente el riesgo de adquirir una infección o empeorar una infección subyacente, y pueden enmascarar el diagnóstico de enfermedades oncológicas, infecciosas y enfermedades autoinmunes¹. Por ello, recomendamos el uso de corticoides solo si hay alta sospecha de enfermedades autoinmunes o inflamatorias graves, como LES o AIJ, y siempre que se haya excluido

malignidad. La sospecha firme de enfermedad de Kawasaki, según criterios diagnósticos establecidos para cuadro típico y atípico, sí debería motivar el inicio del tratamiento con inmunoglobulinas y ácido acetilsalicílico (AAS), así como corticoides en los casos indicados³.

7. ALGORITMO

Ver **Figura 3**.

Figura 3



VSG: velocidad de sedimentación globular; **PCR:** proteína C reactiva; **VEB:** virus de Epstein-Barr; **CMV:** citomegalovirus; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **TC:** tomografía computarizada; **RMN:** resonancia magnética; **MO:** médula ósea; **TBC:** tuberculosis; **TSH:** hormona estimulante de la tiroides; **ANA:** anticuerpos antinucleares; **FDG-PET/TC:** tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada.

8. CONCLUSIONES

- La fiebre de origen desconocido (FOD) es, en la edad pediátrica y en la mayor parte de las ocasiones, una entidad autolimitada y benigna.
- En la orientación diagnóstica de la FOD hay que tener en cuenta que la duración más prolongada de una enfermedad común es más probable que una enfermedad rara.
- Infecciones, conectivopatías y neoplasias son las principales causas de FOD y son las primeras las responsables de aproximadamente la mitad de los casos en Pediatría. A mayor edad del niño y conforme avanza la duración de la fiebre, menos probable es la etiología infecciosa.
- Las pruebas complementarias casi nunca proporcionarán un diagnóstico en el que no se ha pensado, de ahí que deban solicitarse de forma sistemática y escalonada en función de la anamnesis y los hallazgos de la exploración física.
- Es fundamental un diagnóstico diferencial razonado de las causas más probables, antes que descartar un listado de enfermedades infecciosas, inflamatorias o tumorales.
- El tratamiento empírico de la fiebre de origen desconocido en un paciente con buen estado general no representa una urgencia y puede interferir con el proceso diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antoon JW, Potisek NM, Lohr JA. Pediatric fever of unknown origin. *Pediatr Rev*. 2015;36(9):380-91.

2. Escosa García L, Baquero Artigao F, Mende Echavarria A. Fiebre de origen desconocido. *Pediatr Integral*. 2014;18(1):15-21.
3. Ruiz Contreras J, Durán Lorenzo I. Fiebre de origen desconocido en niños. *2018;17(5):229-35*.
4. Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr*. 2011;7(1):5-10.
5. Gómez Cortés B. Fiebre sin focalidad aparente. En: M. Cruz Manual de Pediatría. 4.^a ed. Madrid: Ergon; 2020. pp. 104-8.
6. Hernández Bou S. Fiebre prolongada. En: M. Cruz Manual de Pediatría. 4.^a Edición. Madrid: Ergon. pp. 108-12.
7. Szymanski AM, Clifford H, Ronis T. Fever of unknown origin: a retrospective review of pediatric patients from an urban, tertiary care center in Washington, DC. *World J Pediatr*. 2020;16(2):177-84.
8. Kim YS, Kim KR, Kang JM, Kim JM, Kim YJ. Etiology and clinical characteristics of fever of unknown origin in children: a 15-year experience in a single center. *Korean J Pediatr*. 2017;60(3):77.
9. Núñez Cuadros E. Diagnóstico diferencial de un niño con fiebre de origen desconocido. Fiebre prolongada. Fiebre recurrente. En: Continuum [en línea] [consultado el 13/03/2022]. Disponible en: <https://continuum.aeped.es/modules/listado/983?month=7&year=2021>
10. Ramos Amador, Álvarez F. Fiebre sin foco y de origen desconocido en pediatría. En: Curso Experto Universitario en Infectología Pediátrica Básica, Universidad Rey Juan Carlos. Cap. 1. 1.^a ed. Madrid: Sociedad Española de Infectología Pediátrica; 2018.
11. Boyano M, Del Rosal Rabes T, Hortelano M. Fiebre tras un viaje internacional. En: Guía ABE; 2020 [en línea] [consultado el 13/03/2022]. Disponi-

- ble en: <https://www.guia-abe.es/temas-clinicos-fiebre-tras-un-viaje-internacional>
12. Mosquera Angarita JM. Artritis idiopática juvenil sistémica. Protoc Dianósticos Ter Pediatr. 2020;2:61-75.
13. Madero López L, Parra Ramírez L. Síndromes de histiocitosis. Pediatr Integral. 2012;XVI(6):487-93.
14. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family history in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. Pediatrics. 2016;138(3):e20154572.
15. European Society for Immunodeficiencies (ESID), De Vries E. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. Clin Exp Immunol. 2011;167(1):108-19.
16. Global Health, Division of Parasitic Diseases and Malaria. Toxoplasmosis: an important message for cat owners. En: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [en línea] [consultado el 07/03/2022]. Disponible en: https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/toxoplasmosis_catowners.html
17. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases (DFWED). Salmonella outbreaks linked to small turtles. En: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [en línea] [consultado el 07/03/2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/salmonella/typhimurium-02-21/index.html>
18. Phlebotomine sandflies maps. En: European Centre for Disease Prevention and Control [en línea] [consultado el 07/03/2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/phlebotomine-maps>
19. Tick maps. En: European Centre for Disease Prevention and Control [en línea] [consultado el 07/03/2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/tick-maps>
20. Nield L, Kamat D. Fiebre sin foco. En: Nelson. Tratado de Pediatría. 20.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2016. pp. 1336-43.
21. Wormser G, Dattwyler R, Shapiro E. Enfermedad de Lyme. En: Red Book: Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 28.^a ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2011. pp. 474-9.
22. Pijl JP, Kwee TC, Legger GE, Peters HJH, Armbrust W, Schölvink EH, et al. Role of FDG-PET/CT in children with fever of unknown origin. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;47(6):1596-604.
23. Kouijzer IJE, Mulders-Manders CM, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJG. Fever of unknown origin: the value of FDG-PET/CT. Semin Nucl Med. 2018;48(2):100-7.
24. Long S, Edwards K. Fever of unknown origin and periodic fever syndrome. En: Prober CG. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 2.^a ed. New York: Churchill Livingstone; 2003. pp. 114-22.

Tuberculosis pediátrica y tuberculosis congénita

Paula Rodríguez-Molino⁽¹⁾, Begoña Santiago García⁽²⁾, M.ª José Mellado Peña⁽¹⁾

⁽¹⁾Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Hospital Infantil La Paz. Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC). Madrid.

⁽²⁾Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón. Madrid.

Rodríguez Molino P, Santiago García B, Mellado Peña MJ. Tuberculosis pediátrica y tuberculosis congénita. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:369-386.



RESUMEN

La tuberculosis (TB) es la principal causa de muerte por un solo agente infeccioso en el mundo y contribuye de forma notable a la mortalidad infantil. Sin embargo, la TB pediátrica ha sido una epidemia oculta por su escasa capacidad infectiva y menor incidencia comparada con adultos. Actualmente, las mayores limitaciones son las dificultades en el diagnóstico y la ausencia de formulaciones pediátricas óptimas.

A pesar de que en nuestro medio la mortalidad por TB pediátrica es excepcional, existe una importante morbilidad ocasionada especialmente por las formas extrapulmonares. Además, España es el país de Europa Occidental con mayor número de casos.

En este documento realizamos una revisión actualizada de la situación epidemiológica, las formas clínicas, los métodos diagnósticos y las recomendaciones de expertos a nivel nacional e internacional en relación al tratamiento de la TB pediátrica.

Palabras clave: tuberculosis pediátrica; exposición; infección tuberculosa latente; enfermedad tuberculosa; tratamiento tuberculosis.

PEDIATRIC TUBERCULOSIS AND CONGENITAL TUBERCULOSIS

ABSTRACT

Tuberculosis disease (TB) is the leading cause of death by a single infectious agent in the world and it contributes significantly to infant mortality. Pediatric TB has been a hidden epidemic due to its low infective capacity and lower incidence compared to adults. Currently the greatest

limitations are the difficulties in diagnosis and the absence of optimal pediatric formulations. Although pediatric TB mortality is exceptional in our setting, there is a significant morbidity caused especially by extrapulmonary forms of the disease. In addition, Spain is the country in Europe with the highest number of pediatric cases.

In this document we conduct an updated review of the current epidemiological situation, clinical forms, diagnostic methods, and national and international expert recommendations regarding the treatment of pediatric TB.

Key words: pediatric tuberculosis; exposure; latent tuberculosis infection; tuberculosis disease; tuberculosis treatment.

1. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa producida por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR). La infección se transmite por vía respiratoria, inhalando gotitas contaminadas procedentes de enfermos bacilíferos (baciloscopía positiva en esputo). Los niños no suelen ser transmisores debido a su menor carga bacilar en secreciones respiratorias, lo cual, sumado a su incapacidad para expectorar, determina que hasta en la mitad de los casos no se alcance confirmación microbiológica¹. El diagnóstico de infección o enfermedad en un niño es siempre un “evento centinela” que refleja la transmisión reciente de MTB en la comunidad; aunque no lo demostremos, siempre hay un adulto cercano con enfermedad bacilífera. Todos los niños en contacto con MTB deberán ser diagnosticados adecuadamente en expuestos, infectados o enfermos. El desarrollo de una u otra situación dependerá de la intimidad del contacto con la fuente bacilífera, la cantidad de bacilos de la fuente, la duración de la exposición, la situación inmunológica y la edad del niño. El riesgo de desarrollar enfermedad tras la primoinfección, así como de padecer formas graves, es mayor en menores de un año².

2. EPIDEMIOLOGÍA

La TB es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) una emergencia de salud global. Anualmente, fallecen 1,3 millones de personas a causa de esta enfermedad, fundamentalmente en países de baja renta. Representa la primera causa de mortalidad por un único agente infeccioso en la infancia, especialmente en menores de cinco años. Por cada niño enfermo de TB, se estima que existen diez niños infectados de forma latente, quienes, no habiendo desarrollado aún la enfermedad, son el reservorio de la TB de los próximos años. En general, la TB pediátrica afecta a lactantes y adolescentes, y es menos frecuente entre los 5-10 años. En el momento actual existe una gran preocupación por el aumento de los casos de TB multirresistente (MDR), sobre todo en países de Europa del Este, donde supone un 16% de los nuevos diagnósticos. La incidencia de TB resistente en niños no es bien conocida, pero se piensa que es similar a la población adulta. Mediante la estrategia “End TB”, la OMS pretende disminuir un 80% la incidencia y un 90% la mortalidad por TB para 2035³.

España es el país de Europa occidental con mayor número de casos pediátricos, aunque

la incidencia disminuye progresivamente⁴. En 2019, se produjeron en nuestro país 4 150 casos de tuberculosis, con una incidencia de 8,9 casos por cada 100.000 habitantes. En la población pediátrica de nuestro país la incidencia de la enfermedad es de tres casos por cada 100.000 niños⁵.

Los factores que determinan la endemia en países desarrollados son fundamentalmente la situación de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el porcentaje de inmigrantes de países con alta prevalencia de TB. En las últimas décadas ha incrementado el fenómeno de la inmigración, en ocasiones procedente de áreas con mayores tasas de resistencia a fármacos. En nuestro medio, el porcentaje de TB MDR en población general se sitúa en torno al 4% y es superior en población inmigrante⁶. Por todos estos motivos, está indicado realizar screening de TB a todo niño inmigrante procedente de zonas de alta endemia, para detectar precozmente la infección y las fuentes de contagio e interrumpir el ciclo de la transmisión.

3. DEFINICIÓN DE ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD

3.1. Exposición a tuberculosis

Consideramos exposición cuando: a) existe contacto reciente (últimos tres meses) y estrecho (> 4 horas diarias en el mismo hábitáculo cerrado) con un paciente confirmado/sospechoso de TB bacilifera; b) prueba de tuberculina (PT) y/o *interferon gramma release assay* (IGRA) negativas; y c) ausencia de síntomas clínicos y radiografía de tórax normal.

3.2. Infección tuberculosa latente (ITBL)

Consideramos ITBL cuando: a) PT/IGRA positivo; y b) ausencia de síntomas clínicos y radiografía de tórax normal, independientemente de que exista contacto conocido. En ausencia de contacto y sin factores de riesgo, el antecedente de vacunación BCG (bacilo de Calmette-Guérin) con PT positiva e IGRA negativo se interpreta como efecto de la BCG y estos casos no se consideran ITBL.

3.3. Enfermedad tuberculosa

Consideramos enfermedad TB cuando se dan al menos dos de los siguientes: a) clínica compatible; b) hallazgos radiológicos compatibles; c) exposición reciente o evidencia inmunológica de contacto (PT/IGRA positivo); y d) respuesta adecuada al tratamiento antituberculoso⁷. El diagnóstico de certeza lo proporciona un cultivo o una prueba de proteína C reactiva (PCR) positiva para MTB, aunque con frecuencia en niños no obtenemos confirmación microbiológica (formas paucibacilares), por lo que se realiza habitualmente un diagnóstico de sospecha. Los test inmunológicos (PT/IGRA) suelen ser positivos, aunque en formas iniciales o diseminadas pueden ser negativos. En caso de sospecha clínica, a pesar de test inmunológico negativo, deberemos instaurar tratamiento.

4. TERMINOLOGÍA SOBRE TUBERCULOSIS RESISTENTE

- **TB monorresistente:** TB producida por una cepa resistente a un solo fármaco de primera línea.

- **TB polirresistente:** TB producida por una cepa resistente a más de un fármaco diferente de H y R.
- **TB-MDR:** producida por una cepa resistente, al menos, a H y R.
- **TB extremadamente resistente (TB-XDR):** aquella TB-MDR que, además, presenta resistencia a una fluoroquinolona (FQ) y a uno de los fármacos inyectables de segunda línea.
- **TB-pre-XDR:** es un tipo de TB-MDR con resistencia adicional a una FQ o a uno de los fármacos inyectables de segunda línea, pero no a ambos.
- **TB resistente a rifampicina (TB-RR):** hasta que se disponga de sensibilidades adicionales, se debe considerar por igual cualquier tipo de resistencia a R, incluidas monorresistencia, polirresistencia, TB-MDR y TB-XDR, y se debe actuar como si se tratara de una TB-MDR, a la espera de conocer el resto del antibiograma.

5. CLÍNICA

5.1. Tuberculosis pulmonar

Es la presentación más frecuente en niños, ya que corresponde a un 85-90% de los casos. En la mayor parte de los niños, la TB pulmonar se debe a la progresión de una primoinfección TB en el primer año tras la infección, con afectación de los ganglios hilares o mediastínicos, que puede extenderse al parénquima pulmonar, comprimir los bronquios adyacentes o afectar a la pleura como consecuencia de una reacción de hipersensibilidad o por el vertido de caseum al espacio pleural. Los niños pequeños

o inmunodeprimidos con TB diseminada presentan un patrón pulmonar característico que recuerda a las semillas de mijo (TB miliar). En niños mayores de diez años, es más común la **reactivación de una ITBL** antigua, superponible a la TB del adulto, con cavidades apicales posteriores.

Los síntomas de la TB pulmonar son superponibles a los de otras infecciones respiratorias, con tos, expectoración o dolor torácico, que se instauran de forma insidiosa y con mala respuesta a los tratamientos habituales. Habitualmente, se acompaña de síntomas constitucionales como fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. Las adenopatías intratorácicas grandes pueden ocasionar un cuadro de dificultad respiratoria con estridor y sibilancias, como consecuencia de la obstrucción bronquial. Los niños con afectación miliar pueden presentar hipoxemia. No obstante, es importante señalar que gran parte de los niños en un entorno de baja prevalencia como España se encuentran asintomáticos o con síntomas muy leves.

5.2. Tuberculosis extrapulmonar

Un 10-15% de los casos pediátricos presentan afectación de estructuras extrapulmonares. Los niños más pequeños y aquellos con disfunción celular tienen mayor predisposición a desarrollar formas extrapulmonares tras la primoinfección.

- La **linfadenitis cervical** es la localización más frecuente. Se presenta como una masa cervical no dolorosa, violácea, con múltiples nodos empastados. La localización más frecuente es la región cervical anterior, seguida del triángulo posterior cervical, zona submandibular y zona supraclavicular. Si no

se tratan, estas lesiones fistulizan y tienden a la recurrencia⁸.

- La meningoencefalitis TB es la manifestación más grave. Tiene mayor incidencia en menores de dos años. Suele producirse tras la primoinfección, con afectación pulmonar en el 50% de los casos. Produce una meningoencefalitis basal con vasculitis, que lesiona pares craneales y, con frecuencia, hidrocefalia. El líquido cefalorraquídeo (LCR) presenta pleocitosis de predominio linfocitario (aunque en las primeras 48 horas predominan los polimorfonucleares), hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia. Se presenta de forma subaguda, con cefalea, irritabilidad, vómitos y, más tarde, afectación de pares craneales, disminución del nivel de conciencia, signos meníngeos y convulsiones.
- La **TB osteoarticular** habitualmente se presenta aislada y es rara en menores de cinco años, a excepción de la afectación espinal o enfermedad de Pott, que pueden aparecer en niños pequeños. Las lesiones óseas se pueden desarrollar más de diez años después de la primoinfección. Puede comprometer cualquier hueso o articulación y ocasiona secuelas importantes.

Existen otras formas de afectación extrapulmonar menos habituales como la TB abdominal, renal, genital, oftálmica y cutánea.

5.3. Tuberculosis diseminada o linfohematógena

Es más frecuente en lactantes y niños pequeños y tiene una elevada morbilidad. Ocurre por la diseminación de bacilos durante la

infección primaria. Habitualmente presenta afectación multiorgánica. Los niños presentan un cuadro clínico insidioso de fiebre, malestar general y pérdida de peso, asociando adenopatías generalizadas, hepatosplenomegalia y clínica respiratoria. El 20-40% de los casos desarrollan meningitis. En la radiografía de tórax se evidencian infiltrados diseminados como imagen de “granos de maíz”. Más de la mitad de los casos pueden presentar PT/IGRA negativo.

5.4. Tuberculosis neonatal

La TB neonatal puede adquirirse de forma intrauterina (TB congénita) o por vía respiratoria tras el parto (TB posnatal). Debe sospecharse en caso de neumonía con patrón miliar, hepatosplenomegalia con lesiones focales o meningitis linfocitaria con hipoglucorraquia, especialmente si la madre procede de áreas endémicas. El riesgo de formas diseminadas y la mortalidad son elevados. La PT es habitualmente negativa y la sensibilidad de los IGRA es inferior a la de niños de mayor edad. Sin embargo, la baciloscopía y el cultivo de jugo gástrico tienen una rentabilidad superior, especialmente en la TB congénita. Las técnicas moleculares permiten un diagnóstico precoz y la detección de mutaciones de resistencia farmacológica⁹.

6. DIAGNÓSTICO

Es aconsejable seguir una metodología rigurosa:

1. Anamnesis:

- Buscar foco de contagio en el entorno habitual del niño. Si existe, confirmar el tiempo de exposición, la fecha de la última exposi-

ción, si el contacto es bacilífero y el estudio de resistencias.

- Vacunación BCG y fecha. Número de dosis y cicatriz posvacunal.
- PT/IGRA previo, fecha de realización y resultado (milímetros de induración en 48-96 horas).
- Existencia previa de cuadros febriles, adenopatías, síntomas constitucionales o respiratorios.

2. Prueba de tuberculina (intradermorreacción de Mantoux): el objetivo de la PT es identificar a los niños infectados por MTB, para: a) diagnosticar los casos de enfermedad TB; b) detectar precozmente los casos de infección latente para evitar su progresión a enfermedad; y c) controlar a los niños expuestos, no infectados. Se necesita un periodo de tiempo de entre 8-12 semanas después de la infección para que la PT se haga positiva; esta refleja el desarrollo de inmunidad celular frente a MTB.

La prueba consiste en la administración intradérmicamente de tuberculina o PPD (derivado proteico purificado), compuesto con > 200 antígenos comunes a MTB, BCG y otras micobacterias no tuberculosas (MNT). Si el niño ha tenido contacto previamente con el bacilo se producirá una reacción de hipersensibilidad retardada, conocida como intradermorreacción de Mantoux. Su positividad solo indica infección, por lo que es necesario realizar pruebas complementarias para descartar enfermedad activa.

- **Técnica:** inyección intradérmica de 0,1 ml del PPD, que contiene 2 U de PPD-RT23

(equivalente a 5 UI de PPD-S), utilizando aguja calibre 26, con bisel corto girado hacia arriba. La inyección se debe realizar en cara anterior externa de antebrazo y manteniendo la piel tensa. La introducción del líquido debe producir una pápula detectable de unos 6 mm.

• **Lectura:** debe leerse a las 72 horas, cuando se consigue la máxima induración, aunque es posible entre las 48 y 96 horas. Se mide el diámetro de induración máximo, transversal al eje mayor del brazo (por ejemplo, 15 mm; no 15 x 10 mm), anotándose siempre en milímetros con la fecha de lectura y la firma de la persona responsable. Si no hay induración, debe recogerse como 0 mm de induración, no negativo.

• Interpretación:

— Se considera **positiva** una induración $\geq 5 \text{ mm}$ en:

- Niños en contacto íntimo con el caso índice o sospechoso de TB.
- Niños sospechosos de enfermedad TB clínica o radiológica.
- Niños en situaciones de inmunodepresión o infección por VIH.
- Niños con conversión de la PT previamente negativa.

— Se considera **positiva** una induración $\geq 10 \text{ mm}$ en el resto de casos, incluido el niño inmigrante, viajero y el cribado de niños sanos, independientemente de existir antecedente de BCG.

3. IGRA: detectan la producción de interferón-gamma por las células T en contacto con los antígenos *early secretory antigenic target-6* (ESAT-6) y *culture filtrate protein-10* (CFP-10). Dichos antígenos están presentes en el grupo MTB y, por lo tanto, en cepas salvajes de *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*), pero no en la cepa atenuada de la vacuna BCG, ni en la mayoría de micobacterias atípicas (aunque están presentes en *Mycobacterium kansasii* [*M. kansasii*], *Mycobacterium marinum* [*M. marinum*], *Mycobacterium szulgai* [*M. szulgai*], *Mycobacterium flavescens* [*M. flavescens*]). Como consecuencia, los IGRA son más específicos que la PT para diagnosticar la infección por MTB, ya que no tienen falsos positivos por BCG o por la mayoría de las MNT. Actualmente, existen dos IGRA disponibles en el mercado: el Quantiferon®-TB Gold Plus y el T-SPOT®.TB.

Aunque la PT sigue siendo el test de elección en el cribado de la infección por MTB, los IGRA se utilizan como prueba complementaria en varias circunstancias:

- Sospecha de PT falso positivo: niños con infección previa por micobacterias atípicas y niños vacunados con BCG sin factores de riesgo de TB, o con contacto muy esporádico con un enfermo tuberculoso.
- Sospecha de PT falso negativo: niños inmunodeprimidos o con alto riesgo de enfermedad TB, incluidos niños con infección muy reciente, en edad de riesgo (menores de dos años, adolescentes y adultos jóvenes) y con otras comorbilidades o tratamientos que alteren la inmunidad⁶.

4. Analítica general: suele ser inespecífica. Discreta anemia, leucocitosis y velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada (parámetro

útil para seguir evolución). Estudio de función hepática previo a iniciar tratamiento.

5. Radiografía de tórax: para el diagnóstico radiológico es necesario realizar una radiografía torácica anteroposterior y una lateral. No existe patrón característico. Lo más frecuente es el ensanchamiento mediastínico por adenopatías, aislado o no a lesión parenquimatosa y/o atelectasia. Las lesiones cavitadas son formas posprimarias o del adulto, infrecuentes en la infancia, pero que pueden presentar los adolescentes. La TB miliar se caracteriza por micronódulos de densidad aumentada y contornos nítidos, no confluentes, de predominio en lóbulos inferiores. La evolución radiológica es mucho más lenta que la clínica y pueden existir lesiones residuales tras el tratamiento. En ocasiones, aparece un empeoramiento radiológico al iniciar el tratamiento, que es una reacción paradójica inmunológica que no comporta empeoramiento de la enfermedad.

6. Tomografía axial computarizada (TAC) torácica: es más sensible que la radiografía para detectar adenopatías. Las adenopatías patológicas miden entre 5-10 mm y muestran hipodensidad central y realce periférico tras la inyección de contraste. Indicaciones de TAC torácico⁶:

- Recomendado si:
 - Niño asintomático, con contacto bacilífero conocido, PT positiva y radiografía de tórax dudosa o no concluyente.
 - Niño sintomático, con contacto bacilífero, PT positiva y radiografía de tórax normal.
 - Niños inmunodeprimidos, con contacto bacilífero conocido y radiografía de tórax

normal, independientemente del resultado de la PT.

- Necesidad de definir complicaciones: adenopatías compresivas, áreas de atrapamiento aéreo o atelectasia, cavitaciones, bronquietasias, fistulas broncopleurales.
- **Recomendación débil**, por existir menor evidencia:
 - En niños menores de dos años, asintomáticos, con contacto bacilífero conocido, PT positiva y radiografía de tórax normal.
 - En niños asintomáticos con contacto bacilífero conocido multirresistente, PT positiva y radiografía de tórax normal.

6. MICROBIOLOGÍA:

- **Muestras:** es necesario recoger tres muestras respiratorias de **esputo**, obtenidas en ayunas en tres días alternos. En niños sin capacidad de expectorar, se realiza aspirado de **jugo gástrico** inmediatamente tras el despertar mediante sonda nasogástrica. Tras la obtención del jugo se inyectan 3 cc de agua estéril y se aspira de nuevo, añadiendo lo obtenido al jugo previo. Otra posibilidad es la obtención de **esputo inducido**. Se realiza administrando salbutamol inhalado y posteriormente ClNa hipertónico nebulizado durante 15 minutos. De esta manera se facilita la expectoración de los niños o la obtención de material mediante aspirado nasofaríngeo. Otras muestras: esputo (adolescentes), LCR, líquido sinovial, material de biopsia, etc.

• **Tinción:** baciloscopía o visión directa de BAAR mediante fluorescencia con auramina o tinción de Ziehl-Neelsen. La sensibilidad en niños se encuentra entre el 10% y el 15%.

• **Cultivo:** en medios sólidos (tipo Lowenstein, 4-6 semanas) o líquidos (tipo Middlebrook, 15 días-1 mes). La sensibilidad en niños se encuentra entre el 35% y el 40%.

• **Técnicas moleculares:** la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite la amplificación de material genético específico de MTB. Su sensibilidad es del 65-70% respecto al cultivo, aunque presenta muy alta especificidad y permite resultados en pocas horas. Se puede realizar en líquidos orgánicos y muestras de tejidos. El desarrollo del Xpert® MTB/RIF y su versión mejorada Xpert® MTB/RIF Ultra ha permitido mejorar la rentabilidad de la técnica y detectar simultáneamente la resistencia a rifampicina (R).

7. **Anatomía patológica:** granulomas caseificantes y necrotizantes, con células gigantes. Se puede realizar en biopsias de ganglios, sinoviales, pleurales, pericárdicas, de placenta si sospecha de TB neonatal, etc.

8. **Determinación de adenosindeaminasa (ADA):** es una enzima cuya principal actividad se detecta en los linfocitos T. Su elevación es orientativa de TB, aunque no específica. Su estudio se realiza en líquidos orgánicos: LCR (normal 1-4 U/l) y líquido pleural (normal < 40 U/l).

7. PROFILAXIS EN PACIENTES EXPUESTOS

Ver **Tablas 1-3.**

Tabla 1. Dosis recomendadas de fármacos antituberculosos de primera línea

	Dosis en pautas diarias en mg/kg/d (rango de dosis)	Dosis máxima diaria (mg)
Isoniazida (H)	10 (7-15) ^{a,b}	300
Rifampicina (R)	15 (10-20) ^a	600
Pirazinamida (Z)	35 (30-40)	2 000
Etambutol (E)	20 (15-25) ^c	2 500
Estreptomicina (S)	15-20	1 000

^aLas dosis más altas de isoniazida y rifampicina se utilizan en meningitis tuberculosa. ^bAsociar piridoxina 15-50 mg/día (máximo 50 mg/día) si lactancia materna exclusiva, vegetarianos, alteraciones nutrición, VIH y adolescentes gestantes.

^cSe recomienda que durante el periodo de inducción de la enfermedad se utilice etambutol a dosis bactericida 20-25 mg/kg/día; durante el periodo de mantenimiento, disminuir a 15-20 mg/kg/día. Fuente: Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Micobacterias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños (2018).

7.1. Exposición a TB sensible

Iniciar profilaxis con isoniazida (H) en:

- Todos los niños menores de cinco años.
- Niños de cualquier edad con tratamiento inmunosupresor (uso prolongado de corticoides, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa [anti-TNF- α], fármacos inmunosupresores, etc.) o comorbilidades del sistema inmunitario (VIH, insuficiencia renal crónica, tumores sólidos o hematológicos, inmunodeficiencias primarias, etc.).

Una vez transcurridas 8-10 semanas tras el último contacto de riesgo, se realizará nueva PT, independientemente de si recibió profilaxis o no. Se procederá según resultados:

Tabla 2. Preparados comercializados disponibles de fármacos antituberculosos en España

Primera línea	
H	Cemidón B6®: <ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos: 50 mg, 150 mg, 300 mg • Vial para administración intravenosa: 300 mg
R	Rifaldin®: <ul style="list-style-type: none"> • Cápsulas: 300 mg • Suspensión: 20 mg/ml • Vial para administración intravenosa: 600 mg Rimactan®: <ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos recubiertos: 300 mg
Z	Pirazinamida Prodes®: <ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos: 250 mg
E	Myambutol®: <ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos: 400 mg
S	Estreptomicina sulfato®: <ul style="list-style-type: none"> • Vial para administración intramuscular: 1 g
Fármacos combinados a dosis fijas (FDC)	
HR	Rifinah®: <ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos recubiertos: H 150 mg + R 300 mg
HRZ	Rifater®: <ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos recubiertos: H 50 mg + R 120 mg + Z 300 mg
HRZE	Rimstar®: <ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos recubiertos: H 75 mg + R 150 mg + Z 400 mg + E 275 mg

H: isoniazida; **R:** rifampicina; **Z:** pirazinamida; **E:** etambutol; **S:** estreptomicina; **FDC:** fixed dose combinations. Fuente: Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Micobacterias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños (2018).

- Si la segunda PT es < 5 mm (o IGRA negativo, si se hubiese realizado) en ausencia de clínica: retirar profilaxis, si se hubiese iniciado. Excepciones: inmunodeprimidos o menores de tres meses con contacto de alto riesgo (contacto íntimo no cumplidor, retratamiento-

Tabla 3. Fórmulas magistrales para fármacos antituberculosos. Proyecto Magistral¹³

	Formulación	Precauciones	Período validez	Conservación
Isoniazida 10 mg/ml Solución oral	Isoniazida 1 g Sorbitol 70% (solución 50 ml) Agua conservante c.s.p. 100 ml	Sorbitol (0,35 g/ml), metilparabén y propilparabén	30 días	Nevera Protegido de luz y aire
Isoniazida 50 mg/ml Solución oral	Isoniazida 5 g Sorbitol 70% (solución 50 l) Agua conservante c.s.p. 100 ml	Sorbitol (0,35 g/ml), metilparabén y propilparabén	30 días	Nevera Protegido de luz y aire
Pirazinamida 100 mg/ml Suspensión oral	Pirazinamida 10 g Jarabe simple c.s.p. 100 ml	Contiene sacarosa (0,8 g/ml)	30 días	Nevera o temperatura ambiente Protegido de luz Agitar antes de usar
Etambutol 50 mg/ml Solución oral	Etambutol 5 g Ácido cítrico monohidratado 0,3 g Agua estéril 30 ml Jarabe simple c.s.p. 100 ml	Contiene sacarosa (0,6 g/ml)	30 días	Temperatura ambiente No necesario agitar

c.s.p.: cantidad suficiente para. Fuente: Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Micobacterias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños (2018).

to, etc.), en los que se recomienda complementar tratamiento de ITBL aun en ausencia de conversión de la PT.

- Si la segunda PT es ≥ 5 mm (o IGRA positivo, si se hubiese realizado): actuar según apartado ITBL.

Temporalmente, es importante romper el contacto entre el niño expuesto y el enfermo bacilífero. Se recomienda ventilación frecuente del hogar y que ocupe una dependencia aislada en el domicilio hasta que la fuente no sea bacilífera, habitualmente tras dos semanas de tratamiento adecuado.

En **recién nacidos de madres bacilíferas**, iniciar profilaxis con H durante al menos 12 semanas tras descartar infección y enfermedad TB en el

niño. Cuando la segunda PT/IGRA sean negativas a las 12 semanas (ya que el periodo ventana puede ser mayor), se puede interrumpir la profilaxis si la madre cumple bien el tratamiento o lo ha finalizado. Se recomienda repetir PT/IGRA a los seis meses y al año. Se evaluará la conveniencia de la vacuna BCG. La lactancia materna no está contraindicada, salvo en mastitis TB. Se recomienda extraer la leche y administrarla en biberón para evitar contacto con el bebé en las siguientes situaciones⁹:

- La madre ha recibido menos de dos semanas de terapia.
- La madre sigue siendo bacilífera, a pesar del tratamiento.
- La cepa no es sensible a fármacos de primera línea.

7.2. Exposición a TB monorresistente

Igual que en TB sensible, se instaurará profilaxis en menores de cinco años y en inmunodeprimidos. En expuestos a cepas H-resistentes y R-sensibles, se administrará R. En expuestos a cepas R-resistentes, administrar H.

7.3. Exposición a TB-MDR

Existen dos alternativas válidas con escasa evidencia, basadas en opiniones de expertos:

1. Observación clínica sin profilaxis, especialmente en niños sin factores de riesgo y mayores de cinco años¹⁰.
2. Administrar profilaxis con uno o dos fármacos con sensibilidad conocida¹¹.
 - Monoterapia con una FQ (levofloxacino o moxifloxacino)¹².
 - Combinación de una FQ y etambutol (E) o etioniamida, para evitar monoterapia, que podría crear resistencias si luego fuese necesario tratamiento. Algunos autores recomiendan incluso añadir H a altas dosis, hasta confirmar la negatividad del segundo PT/IGRA a las 10-12 semanas.

Ambas opciones son válidas. Es necesario individualizar según: a) riesgo de progresión; b) perfil de resistencias; y c) riesgo de reacciones adversas. Algunas guías recomiendan tratar siempre en menores de cinco años y en inmunodeprimidos.

El seguimiento debe prolongarse al menos dos años, inicialmente cada 2-3 meses y posterior-

mente cada seis meses, comprobando que la fuente ha completado el tratamiento con éxito y es dado de alta. En todos estos casos se recomienda que el tratamiento sea dirigido desde una unidad especializada.

7.4. Exposición a TB XDR o pre-XDR resistente a FQ

Se recomienda observación estrecha sin tratamiento. No existe ninguna opción terapéutica adecuada.

8. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

Todos los niños y adolescentes diagnosticados de ITBL deben recibir tratamiento en cuanto se diagnostiquen para evitar el desarrollo de la enfermedad. Es fundamental descartar enfermedad activa antes de iniciar dicho tratamiento.

- **ITBL por cepa sensible:** existen varias pautas con eficacia similar⁴ (**Tabla 1**):
 - **H 6-9 meses** (6H o 9H).
 - **H y R tres meses** (3HR). Está especialmente recomendada en adolescentes o si se sospecha mala adherencia.
 - **R cuatro meses** (4R). Esta pauta ha demostrado similar eficacia y seguridad a las pautas, mejorando la adherencia.
 - **H y rifapentina, una dosis semanal, 12 semanas.** Está aprobada en mayores de 12 años. Sin embargo, rifapentina no está disponible en España.

En niños coinfectados con VIH, no se recomiendan pautas con R; es un fármaco fundamental si desarrollara la enfermedad y podría quedar inutilizado. Además, la R interacciona con anirretrovirales, especialmente inhibidores de proteasas, disminuyendo sus niveles y aumentando la toxicidad de R.

El bajo riesgo de hepatotoxicidad en niños desaconseja realizar un control rutinario de transaminasas durante el tratamiento de ITBL, salvo si aparece clínica compatible, enfermedad hepática de base o medicación hepatotóxica concomitante. En inmigrantes de países endémicos de hepatitis virales, VIH o esquistosomiasis, deben descartarse antes de iniciar tratamiento.

– **ITBL por cepa monorresistente:** los niños con ITBL por cepa H-resistente deberán recibir 4R. Los pacientes con ITBL por cepa sensible a H y resistente a otros fármacos recibirán pauta habitual 6H o 9H.

– **ITBL por cepa MDR:** el régimen más aceptado es una FQ 6-9 meses (moxifloxacino solo en mayores de 12 años), en combinación con otro fármaco (E o etioniamida), valorando asociar H a altas dosis. En ITBL por cepa XDR o pre-XDR resistente a FQ, no existe opción terapéutica adecuada; se recomienda observación estrecha sin tratamiento. En menores de cinco años o inmunodeprimidos, pueden plantearse dos fármacos de sensibilidad conocida durante 9-12 meses. En todos estos casos se recomienda que el tratamiento sea dirigido desde una unidad especializada.

9. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

9.1. Régimen clásico

El régimen estándar de tratamiento de la TB es de seis meses (dos meses HRZE + cuatro meses HR) (6). En la primera fase, de inducción o bactericida, se produce una rápida disminución del número de bacilos, con mejoría clínica franca y disminución de la capacidad de contagio. En la segunda fase, de mantenimiento, tiene lugar la eliminación de bacilos en estado quiescente. Cuando se conozca la sensibilidad del caso índice, y no existan resistencias, se pueden ajustar tres fármacos en la fase de inducción (dos meses HRZ + cuatro meses HR) (4). Este tratamiento consigue curación en > 95% casos, con escasos efectos adversos. Los fármacos deberán tomarse todos juntos y en ayunas. No se recomiendan pautas intermitentes, salvo excepciones. En pacientes con riesgo de incumplimiento, inmunodeprimidos o cepas resistentes, se recomienda tratamiento supervisado o directamente observado (TDO).

9.2. Régimen corto en TB no grave¹⁴

En niños con TB no grave se recomienda régimen corto de cuatro meses (dos meses HRZE + dos meses HR), siempre que se cumplan los siguientes criterios:

- Edad mayor de tres meses.
- TB no grave: TB ganglionar intratorácica sin obstrucción de vías respiratorias; TB pulmonar limitada a un lóbulo pulmonar, sin patrón miliar, sin cavernas, con derrame pleural no complicado; TB ganglionar periférica.

- TB no bacilífera.
- No sospecha o evidencia de TB resistente.

Consideraciones y limitaciones a los regímenes cortos:

- Los niños y adolescentes que no cumplen los criterios de TB no grave deben recibir tratamiento estándar de seis meses o bien, los regímenes recomendados para las formas graves de TB extrapulmonar.
- Los menores de tres meses deben recibir siempre régimen de seis meses.
- Los niños y adolescentes con infección VIH que cumplen criterios de TB no grave pueden recibir tratamiento durante cuatro meses, dependiendo del grado de inmunosupresión y del estado de la terapia antirretroviral (TAR), así como de la presencia de otras infecciones oportunistas. Estos niños

deberán ser vigilados de cerca, especialmente a los cuatro meses de tratamiento, y ampliar el tratamiento a seis meses si hay dudas sobre su evolución.

- Los niños y adolescentes que han recibido tratamiento para la TB en los dos años anteriores deben ser tratados con el régimen estándar de seis meses (2HRZE/4HR).

9.3. Seguimiento del niño con TB pulmonar

Ver ([Tabla 4](#)).

- Analítica basal con transaminasas pretratamiento y, posteriormente, valorar a las 2-3 semanas o antes si clínica.
- Seguimiento radiológico: en los casos con buena evolución sin enfermedad pulmonar extensa, se realizará un control radiológico al final de la fase de inicio y al terminar el tratamiento. En los casos con hipoventila-

Tabla 4. Seguimiento del niño con tuberculosis pulmonar en tratamiento

	Al diagnóstico	2 semanas	1 mes	2 meses	6 meses
Control clínico	X	X	X	X	X
Cumplimiento terapéutico	X	X	Valorar retirada del 4.º fármaco	Retirada pirazinamida	Fin tratamiento
Hemograma, VSG	X	a	X	a	a
Transaminasas, bilirrubina, urea, creatinina, úrico	X	a	X	a	a
Espuma/esputo inducido/jugo gástrico	X	b	b		
Radiografía tórax	X		c		X

VDG: velocidad de sedimentación globular. ^aSe repetirán solo en casos especiales (según clínica, alteración analítica previa, inmunodeprimidos, lactantes, toma concomitante de fármacos con posible toxicidad). ^bEn adolescentes, formas cavitadas e inmunodeprimidos con baciloscopía previa positiva. ^cEn caso de reacción paradójica, valorar realizar otro control radiográfico posterior tras finalizar tratamiento con corticoides, en caso de haberse administrado. Nota general: se realizarán las pruebas complementarias y visitas adicionales que sean necesarias según clínica y características del paciente. Fuente: Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Micobacterias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños (2018).

ción, sibilancias focales, enfermedad extensa, cavitación, derrame, incumplimiento o resistencia farmacológica, se valorará la realización de TAC pulmonar o fibrobroncoscopia cuando sea preciso.

- Tras alta domiciliaria y asegurado cumplimiento, se recomienda esperar unos días de convalecencia para incorporarse a actividad normal. En adolescentes bacilíferos, se debe esperar al resultado de esputo en dos semanas.

9.4. Pautas de tratamiento de TB extrapulmonar

En la **Tabla 5** se recogen las recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico y quirúrgico de las principales formas de TB extrapulmonar⁴.

9.5. Pautas de tratamiento de TB congénita

En la fase de inducción, se recomienda combinar cuatro fármacos de primera línea durante dos meses (HRZy, como cuarto fármaco, amikacina o E). El cuarto fármaco debe retirarse cuando se constate la sensibilidad del aislamiento del paciente o del caso índice a los fármacos de primera línea. Habitualmente, se prefiere el E por su administración oral y su menor toxicidad, ya que la neuritis óptica es infrecuente si no se sobrepasan las dosis recomendadas. Sin embargo, es preferible la amikacina como tratamiento de inicio en caso de enfermedad grave o diseminada o afectación del sistema nervioso central (SNC). En la fase de mantenimiento, tras comprobar una adecuada evolución clínica, se combinan H y R a las dosis habituales.

Se recomienda un tiempo mínimo de tratamiento de nueve meses, aunque debe alargar-

se hasta un mínimo de 12 meses en las formas diseminadas o con afectación meníngea y hasta los 18-24 meses en la TB-MDR⁹.

9.6. Tratamiento de la TB resistente

9.6.1. TB resistente a H

Se administrará RZE o RZE + FQ durante 6-9 meses o RZ + FQ durante 9-12 meses, manteniendo los mismos fármacos en fase de inducción y mantenimiento, o 2RZE + 7-10RE.

9.6.2. TB resistente a R

Recibirán el mismo tratamiento de TB-MDR, independientemente de resistencia a H, hasta que esta pueda confirmarse; si no es posible, se considerará MDR.

9.6.3. TB-MDR

El **régimen convencional** de tratamiento de la TB-MDR tiene una duración de 18-24 meses. La fase inicial consta de 6-8 meses, aunque puede acortarse a 4-6 meses en niños con adenopatías mediastínicas exclusivamente, incluyendo al menos cinco fármacos con sensibilidad conocida. En la fase de mantenimiento se deben administrar al menos tres fármacos útiles. El diseño del régimen se explica en la **Figura 1**.

La OMS establece un **régimen corto** de tratamiento de la TB-MDR de 9-12 meses. Consta de una fase inicial intensiva, de seis meses, que incluye bedaquilina (seis meses), levofloxacino/moxifloxacino, etionamida, E, H (a dosis altas), pirazinamida (Z) y clofazimina (cuatro meses, con la posibilidad de ampliarlo a seis meses si el paciente sigue siendo bacilífero al final de

Tabla 5. Recomendaciones sobre el tratamiento de las principales formas de tuberculosis extrapulmonar

Forma clínica de TB	Tratamiento y duración	Corticoides (dexametasona o prednisolona)	Tratamiento quirúrgico
Afectación del SNC (meningitis, tuberculomas nivel cerebral)^a	H 12 m + R 12 m + Z 2 m + E/aminoglucósido ^b	Recomendado, 4-8 semanas	Drenaje ventricular externo si hay hidrocefalia a tensión o progresiva Posteriormente, válvula de derivación ventrículo-peritoneal si fuera necesario Cirugía en caso de tuberculomas que no respondan al tratamiento o que provoquen hipertensión intracranial o abscesos
Diseminada: TB pulmonar miliar, TB que afecta a más de dos órganos no contiguos o aislamiento MTB sangre/orina	H 6-12 m + R 6-12 m ^c + Z 2 m + E/aminoglucósido ^b	Recomendado si hay hipoxemia, afectación endobronquial o del SNC	
Espinal	H 6 m-9 m + R 6 m-9 m + Z 2 m + E/aminoglucósido ^b	Recomendado	Si inestabilidad espinal o evidencia de compresión medular
Ganglionar No prolongar tratamiento de TB ganglionar periférica en caso de supuración o fistula	H 6 m + R 6 m + Z 2 m + E/aminoglucósido ^b	Recomendado si dolor y signos inflamatorios importantes	Realizar exéresis completa si fracaso de tratamiento médico (trayectos fistulosos crónicos o ganglios sintomáticos residuales)
Osteoarticular	H 6-9 m + R 6-9 m + Z 2 m + E/aminoglucósido ^b	Recomendado solo si existe compresión medular	Si a pesar del tratamiento médico se produce empeoramiento clínico, persistencia de la clínica neurológica o inestabilidad articular o espinal
Pericarditis	H 6 m + R 6 m + Z 2 m + E/aminoglucósido ^b	Controvertido Emplear si derrame o pleocitosis importante, pericarditis constrictiva	Si hay inestabilidad hemodinámica: pericardiocentesis ± drenaje externo Si pericarditis constrictiva: pericardiectomía
Abdominal	H 6 m + R 6 m + Z 2 m ^d + E/aminoglucósido ^b	Controvertido Valorar si complicaciones	Evitar en lo posible Reservar para casos de estenosis, perforación localizada, fistulas o sangrado
Genitourinaria	H 6 m + R 6 m + Z 2 m + E/aminoglucósido ^b	Controvertido Valorar si complicaciones	Si hay hidronefrosis secundaria a estenosis uretral: drenaje externo Riñón no funcional: nefrectomía

TB: tuberculosis; **SNC:** sistema nervioso central; **H:** isoniazida; **R:** rifampicina; **Z:** pirazinamida; **E:** etambutol; **MTB:** *Mycobacterium tuberculosis*; **m:** meses. ^aLa OMS contempla pautas cortas con un régimen intensivo de seis meses (6HRZEto) como opción al régimen de 12 meses. Además, etionamida/protoniamida tienen mejor penetración en SNC y se consideran fármacos alternativos. Las dosis en TB del SNC deben ser las de mayor rango indicadas. Estas pautas no se pueden utilizar en pacientes con VIH ni en pacientes en los que existe sospecha o evidencia de tuberculosis multirresistente/resistente a rifampicina (TB MDR/RR). ^bComo cuarto fármaco hasta llegada de antibiograma: valorar mantener dos meses (etambutol) o 4-6 semanas (aminoglucósido) si no se aísla cepa. ^cSeis meses si existe buena evolución, sin afectación del SNC, ausencia de desnutrición o inmunodeficiencia y la cepa es sensible; 12 meses en caso contrario. ^dEn caso de sospecha de *Mycobacterium bovis* (antecedente de ingesta de lácteos no pasteurizados, procedencia de país endémico), asegurar cepa antes retirar la pirazinamida. Fuente: Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Micobacterias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños (2018).

Figura 1. Recomendaciones para el diseño del régimen de tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR. Fuente: elaboración propia.

1. ^a Todos los fármacos posibles del grupo A	Grupo A	Levofloxacino o moxifloxacino Linezolid Bedaquilina
2. ^a Al menos un fármaco del grupo B	Grupo B	Clofazimina Cicloserina/terizodona
3. ^a Si sensibilidad, embutol y pirazinamida	Grupo C	Etambutol Delamanid Pirazinamida Imipenem-ciclastatina o meropenem Amikacina o estreptomicina Etionamida/protionamida PAS
4. ^a Añadir fármacos grupo C si preciso		

los cuatro meses). La fase de mantenimiento consta de cinco meses con levofloxacino/moxifloxacino, clofazimina, E y Z. Los criterios de elegibilidad son:

- No enfermedad TB extensa.
- No TB grave (cualquier forma distinta de la linfadenopatía tuberculosa).
- No resistencia a un fármaco del régimen corto (excepto la resistencia a la H).
- No haber recibido tratamiento con fármacos de segunda línea incluidos en el régimen durante más de un mes.

El tratamiento y seguimiento de niños con TB-MDR se realizará en unidades expertas, con experiencia en esta patología. El niño, a pesar de no ser bacilífero, permanecerá ingresado en una habitación con presión negativa hasta obtener tres muestras BK negativas, separadas

una semana. Los acompañantes y el personal sanitario llevarán mascarilla con filtro FFP3 hasta asegurar la no contagiosidad. Se procurará disminuir el impacto psicosocial derivado del ingreso prolongado ofreciendo apoyo social y psicológico⁴.

9.7. TB en niños y adolescentes con infección por el VIH

La progresión de la infección a enfermedad TB es más frecuente en los pacientes VIH. Además, el diagnóstico de TB en un paciente procedente de un país endémico debe orientarnos a realizar un estudio de infección VIH. Uno de los objetivos constantes debe ser evitar el desarrollo de TB multirresistente o con resistencias extensas.

El tratamiento de la TB en pacientes con infección por VIH consta de los mismos fármacos y la misma duración que en las personas VIH-negativas¹⁵. La duración se prolongará a nueve meses en caso de:

- Dudosa respuesta al tratamiento.
- Inadecuada recuperación inmunológica a pesar del TAR.
- Formas extrapulmonares de TB sensible a fármacos (9-12 meses).

Si el paciente todavía no ha comenzado el TAR, se recomienda su inicio precoz en las dos semanas posteriores tras el inicio de tratamiento antituberculoso. Debemos tener en cuenta que la R interacciona con algunos fármacos, como los inhibidores de proteasa, por lo que se priorizarán regímenes de TAR que no contengan estos fármacos.

9.8. Reacción paradójica

En los primeros dos meses de tratamiento, puede aparecer reacción paradójica en un 5-10% de los casos, caracterizada por un empeoramiento clínico-radiológico. En estos casos, se asociarán corticoides orales 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, durante 3-4 semanas, con descenso progresivo en dos semanas⁴.

9.9. Toxicidad

En niños, la toxicidad de los fármacos usados habitualmente es escasa y puede solventarse con modificaciones del régimen terapéutico. El efecto adverso más importante es la toxicidad hepática, principalmente por H. No es necesaria la realización rutinaria de analítica, salvo sospecha clínica. Si hepatotoxicidad leve, ajustar la dosis de H a 5 mg/kg/día o instaurar pauta intermitente. Si el paciente presenta sintomatología con cifras de transaminasas superiores a tres veces el límite de la normalidad, debemos suspender el fármaco temporalmente y valorar cambio a otro fármaco no hepatotoxic

tóxico, principalmente E o estreptomicina (S), realizando controles clínicos más frecuentes y alargando el tiempo de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tebruegge M, Ritz N, Curtis N, Shingadia D. Diagnostic tests for childhood tuberculosis: past imperfect, present tense and future perfect? *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1014-9.
2. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesseling AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(4):392-402.
3. Global Tuberculosis Report 2021. En: World Health Organization [en línea] [consultado el 09/03/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789240037021>
4. Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Micobacterias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88(1):52.e1-e12.
5. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2021. En: European Centre for Disease Prevention and Control [en línea] [consultado el 09/03/2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2021.pdf>
6. Moreno-Pérez D, Andrés-Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:283.e1-e14.
7. Graham SM, Cuevas LE, Jean-Philippe P, Browning R, Casenghi M, Detjen AK, et al. Clinical case defi-

- nitions for classification of intrathoracic tuberculosis in children: an update. Clin Infect Dis. 2015; 61(Suppl 3):S179-87.
8. Martínez-Planas A, Baquero-Artigao F, Santiago B, Fortuny C, Méndez- Echevarría A, Del Rosal T, et al.; Spanish Pediatric TB Research Network (pTBred), European Nontuberculous Mycobacterial Lymphadenitis in childrEn (ENSeMBLE) Study. Interferon-gamma release assays differentiate between *Mycobacterium avium* complex and tuberculous lymphadenitis in children. J Pediatr. 2021;236:211-8.e2.
9. Grupo de Trabajo de Tuberculosis Gestacional, Congénita y Posnatal de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (I): epidemiología y diagnóstico y (II): profilaxis y tratamiento. Tuberculosis congénita. An Pediatr (Barc). 2015;83(4):286.e1-e7.
10. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. En: World Health Organization; 2016 [en línea] [consultado el 09/03/2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246131>
11. Seddon J, Fred D, Amanullah F, Schaaf HS, Starke JR, Keshavjee S, et al. Post-exposure management of multidrug-resistant tuberculosis contacts: evidence based recommendations. Policy Brief No. 1. United Arab Emirates. En: Harvard Medical School Center for Global Health - Dubai; 2015 [en línea] [consultado el 09/03/2022]. Disponible en: <http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2015/11/HarvardPolicy-Brief revised-10Nov2015.pdf>
- [en línea] [consultado el 09/03/2022]. Disponible en: <http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2015/11/HarvardPolicy-Brief revised-10Nov2015.pdf>
12. Thee S, García-Prats AJ, Draper HR, McIlroy HM, Wiesner L, Castel S, et al. Pharmacokinetics and safety of moxifloxacin in children with multidrug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis. 2015;60:549-56.
13. Piñeiro Pérez R, Santiago García B, Rodríguez Mardán B, Baquero-Artigao F, Fernández-Llamazares CM, López-Ramos MG, et al.; Grupo de Trabajo del Proyecto Magistral de pTBred. Recomendaciones para la elaboración y administración de fármacos antituberculosos en niños. Segunda fase del Proyecto Magistral de la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred). An Pediatr (Barc). 2016;85(6):323.e1-e11.
14. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: WHO; 2022.
15. Panel de Expertos de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y de la División de Control de VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis (DCVIHT). Documento de consenso sobre tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2019. Disponible en: https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2022/01/Gui%CC%81as-TAR-ninos_enero_2022_def.pdf

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en Pediatría

Irene Martínez de Albéniz Margalef⁽¹⁾, Arantxa Berzosa Sánchez⁽²⁾, M.^a Luisa Navarro Gómez⁽³⁾,
Claudia Fortuny Guasch⁽¹⁾

⁽¹⁾Unidad de Infectología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu.
Esplugues de Llobregat, Barcelona.

⁽²⁾Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

⁽³⁾Sección de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Martínez de Albéniz Margalef I, Berzosa Sánchez A, Navarro Gómez ML, Fortuny Guasch C. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:387-400.



RESUMEN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sigue siendo un problema de salud a nivel global. La principal vía de transmisión en la edad pediátrica es la vertical, si bien en adolescentes sería la sexual. Las manifestaciones clínicas son variadas y en función de ellas la enfermedad se clasifica como leve, moderada o grave-sida. El recuento y/o el porcentaje de linfocitos TCD4 también determinan el estadio de la enfermedad. Todos los niños infectados deben iniciar tratamiento antirretroviral (TAR), con un régimen y dosis ajustadas a su edad y peso. El TAR puede precisar ser modificado para reducir su toxicidad y simplificar la pauta, así como en casos de fracaso del tratamiento. La atención adecuada, especializada y multidisciplinar debe asegurar el seguimiento y el éxito del TAR, evitando la progresión de la enfermedad. Otras indicaciones del TAR en España son la profilaxis postexposición (PEP), que se debe valorar en las 72 horas siguientes a un contacto de riesgo y, en caso de indicarse, debe mantenerse durante 28 días, y la profilaxis preexposición (PrEP), aprobada en adolescentes de edad igual o superior a 16 años con criterios para ello.

Palabras clave: virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); tratamiento antirretroviral (TAR); infecciones oportunistas (IO); profilaxis preexposición (PrEP); profilaxis postexposición (PEP).

PEDIATRIC HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) INFECTION

ABSTRACT

Human immunodeficiency virus (HIV) infection continues to be a major global health concern. Most children are infected during pregnancy or early in childhood through mother-to-child transmission. Among adolescents, sexually transmitted new HIV infections remain a serious

problem that needs attention. Clinical manifestations may vary and determine mild, moderate or severe (AIDS) infection. CD4 T-cell absolute counts and/or percentage also define the stage of the infection. All HIV-infected children and adolescents must start antiretroviral therapy (ART). Their age and body weight should guide the regimen selection. ART needs to be switched if treatment failure occurs. Moreover, ART switch can be a strategy to reduce toxicity or reduce pill burden. A close, specialized and multidisciplinary follow-up is needed to guarantee the success of ART and to prevent the progression of the disease. Other indications for ART in Spain are post-exposure prophylaxis (PEP), which should be considered in the first 72 hours after a potential exposure to HIV and should be maintained for 28 days, and pre-exposure prophylaxis (PrEP), available for adolescents older than 16-years-old meeting criteria.

Key words: human immunodeficiency virus (HIV); antiretroviral therapy (ART); opportunistic infections (OI); pre-exposure prophylaxis (PrEP); post-exposure prophylaxis (PEP).

1. INFECCIÓN POR EL VIH EN PEDIATRÍA

La infección por el VIH continúa siendo un problema de salud importante a nivel global, que afecta predominantemente a países de recursos limitados. La implementación de los programas de prevención de la transmisión materno-fetal (cribado y tratamiento de la mujer gestante y tratamiento del recién nacido expuesto) han disminuido las nuevas infecciones en niños, por lo que se puede dar por erradicada la transmisión vertical en países como Cuba o Tailandia, entre otros. Por otro lado, el acceso universal al tratamiento antirretroviral (TAR) ha modificado el curso natural de la infección, disminuyendo la morbilidad y convirtiéndola en una nueva enfermedad crónica.

1.1. Etiología

El VIH es un retrovirus que se integra en el genoma humano a través de la transcriptasa inversa, transformando el ácido ribonucleico (RNA) en ácido desoxirribonucleico (DNA), con lo que es capaz de perpetuar la replicación vi-

ral codificando nuevas partículas virales. El VIH tiene linfotropismo y también neurotropismo, e infecta células del sistema inmune (linfocitos TCD4, monocitos, macrófagos, células de Langerhans y células dendríticas) y células del sistema nervioso central (SNC). Este tropismo condiciona una importante destrucción de la inmunidad celular a expensas de linfocitos TCD4. Existen también mecanismos indirectos que colaboran en la destrucción de los linfocitos CD4, como son la destrucción por mecanismos celulares y humorales citotóxicos.

1.2. Epidemiología

Desde que se declararon los primeros casos de VIH, 79,3 millones de personas han contraído la infección por VIH en el mundo y 36,3 millones han muerto por enfermedades relacionadas con el sida, la forma más grave de enfermedad. Los últimos datos publicados por el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA/UNAIDS) estiman que, a finales de 2020, en todo el mundo había 37,7 millones de personas viviendo con VIH, de las cuales 1,7

millones eran niños y adolescentes de hasta 14 años. En 2020 se infectaron 1,5 millones de personas, de las que 150 000 eran menores de 15 años. Ese mismo año, el 84% de las personas que vivían con VIH conocía su estado serológico. De estas, el 87% tenía acceso a tratamiento y, de ellas, el 90% había logrado la supresión viral. En España, en el año 2020 se notificaron 1 925 nuevos diagnósticos, de los que el 11,1% tenía entre 15 y 24 años. Existe la cohorte nacional de pacientes pediátricos con infección VIH (CoRISpe), que recoge información de, aproximadamente, el 95% de los niños y adolescentes infectados seguidos en los hospitales españoles desde el año 2008. En diciembre de 2020, constaban 1 372 niños en el registro, en seguimiento en 65 hospitales; actualmente, 784 de ellos han sido transferidos a unidades de adultos.

Los niños se infectan fundamentalmente por transmisión vertical. La infección puede suceder durante la gestación, el parto o a través de la lactancia materna. No obstante, al igual que los adultos, pueden infectarse por transmisión parenteral, a través de transfusiones o compartiendo material contaminado con sangre, y por vía sexual, cada vez más importante en adolescentes. Se han descrito casos de infección en niños por toma de alimentos premasticados.

1.3. Clínica

Los niños infectados por transmisión vertical suelen ser asintomáticos al nacer, dado que las infecciones se producen al final del embarazo o durante el parto. Solo excepcionalmente algunos neonatos con infección prenatal pueden presentar sintomatología sugestiva de infección por VIH (adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, púrpura petequial e infecciones congénitas o perinatales).

En general, en ausencia de tratamiento, el periodo de incubación y progresión de la enfermedad es más corto que en adultos. En ausencia de tratamiento, el tiempo medio de progresión a sida es de 4-6 años y este riesgo es mayor en el primer año de vida (10-30%).

Los lactantes infectados presentan al inicio manifestaciones inespecíficas y pueden progresar a formas más graves de enfermedad: infecciones bacterianas, infecciones oportunistas (neumonía por *Pneumocystis*, candidiasis) y afectación del sistema nervioso. De hecho, ante cualquier niño con infecciones bacterianas recurrentes, fallo de medro, hepatoesplenomegalia, linfopenia o transaminitis, es preciso descartar la infección por VIH.

Los principales hallazgos clínicos son:

- Síntomas inespecíficos: adenopatías generalizadas, hepatomegalia y esplenomegalia, candidiasis oral, dermatitis eccematosa (tipo seborreica), fallo de medro, diarrea persistente, fiebre prolongada.
- Infecciones bacterianas: pueden ser moderadas y recurrentes (otitis media, sinusitis) o infecciones más graves (neumonía, abscesos, sepsis, meningitis). Los principales agentes etiológicos son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* y *Pseudomonas* spp. (esta última, en los pacientes con mayor grado de inmunosupresión y con neutropenia).
- Hipertrofia parotídea en un 15% de los pacientes, que cursa como parotiditis recurrente o crónica, habitualmente no dolorosa.

- Neumonía intersticial linfoides (NIL): es un criterio definitorio de sida en menores de 13 años, más frecuente entre uno y ocho años. Suelen presentar tos, taquipnea y disnea de evolución insidiosa. En la radiografía se objetiva un infiltrado intersticial reticulonodular o nodular bilateral simétrico. En formas evolucionadas, presentan tórax hiperinsuflado y acropaquias.
- Manifestaciones organoespecíficas: son frecuentes las alteraciones renales, producidas por depósito de inmunocomplejos y complemento en la membrana glomerular, que da lugar a glomerulonefritis y glomeruloesclerosis focal. Suele objetivarse proteinuria con o sin hematuria, que puede evolucionar a insuficiencia renal crónica. La hepatitis con elevación de transaminasas es frecuente y debe descartarse coinfección con otros virus (virus de la hepatitis B [VHB] y C [VHC]). Algunos niños presentan afectación cardiaca; se han descrito miocardiopatías y arritmias. La anemia y la trombocitopenia son las alteraciones hematológicas más frecuentes, generalmente por mecanismo inmune. También está descrita la enteritis por el efecto directo del VIH y el síndrome malabsortivo secundario.
- Manifestaciones neurológicas: afectan al 20% de los niños sin TAR. Además de las manifestaciones secundarias a infecciones del SNC, hay que destacar la encefalopatía por VIH, presente en formas graves de sida. Sus síntomas son variables y la presentación puede ser estática (curso lento, con retraso global del neurodesarrollo) o progresiva (deterioro progresivo de las funciones superiores, especialmente motoras y del lenguaje).
- Infecciones oportunistas: son aquellas causadas por organismos no considerados patógenos en un individuo inmunocompetente. Son menos frecuentes en niños que en el adulto con infección por VIH, pero ante niveles de CD4 muy bajos, los pacientes pediátricos también son susceptibles de presentarlas. En la edad pediátrica, la más frecuente es la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, que en ocasiones es la forma de debut. Los pacientes presentan febrícula o fiebre, tos seca característica e hipoxemia, y evolucionan a insuficiencia respiratoria rápidamente. Otras infecciones son la esofagitis candidásica (sospechar en caso de anorexia, fiebre, pérdida de peso), infecciones diseminadas por citomegalovirus (CMV) (pueden presentarse como neumonitis, retinitis, hepatitis, encefalitis), criptosporidiosis (diarrea grave que conduce a desnutrición) e infecciones diseminadas por micobacterias atípicas (principalmente, por *Mycobacterium avium complex*). Menos frecuentes en la edad pediátrica son la toxoplasmosis; las infecciones por herpes simple, por el virus varicela-zóster (VVZ) o por *Mycobacterium tuberculosis*; la leucoencefalopatía por virus de John Cunningham (JC); y la meningitis por *Cryptococcus neoformans*.

La clasificación del estadio de la infección por VIH de los pacientes viene determinada por su situación clínica e inmunológica de acuerdo con la clasificación de los Centers for Disease Control (CDC), actualizada en 2014. Se encuentran los criterios en las **Tablas 1 y 2**.

En los últimos años, la historia natural de la infección por VIH se ha visto modificada por la introducción del TAR. El inicio precoz del mismo,

Tabla 1. Clasificación inmunológica (criterios CDC 2014)

Estadio	Edad					
	< 1 año		1-5 años		≥ 6 años	
	CD4/ μ l	%	CD4/ μ l	%	CD4/ μ l	%
1	≥ 1500	≥ 34	≥ 1000	≥ 30	≥ 500	≥ 26
2	750-1 499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	< 750	< 26	< 500	< 22	< 200	< 14

CDC: Centers for Disease Control.

en las primeras semanas de vida, ha determinado que la mayoría de niños infectados sean asintomáticos. No obstante, presentar una infección crónica que requiere de un tratamiento no exento de efectos secundarios supone para los pacientes un riesgo aumentado de desarrollar nuevas manifestaciones clínicas, muchas de ellas debidas a la inflamación y al tratamiento.

La infección por transmisión sexual en adolescentes puede presentarse como un síndrome mononucleósico o junto con otras infecciones de transmisión sexual. El curso de la infección es más parecido al del adulto.

1.4. Diagnóstico

- **Pruebas serológicas:** prueba de elección en > 18 meses. Permiten la detección de anticuerpos frente a VIH. Actualmente, suelen emplearse técnicas de **enzimoinmunoanálisis (ELISA) de cuarta generación**, que identifica antígeno p24 y anticuerpos anti-VIH1 y anti-VIH-2, o **Western-blot**, que identifica la presencia de anticuerpos frente a diferentes proteínas del virus (muy específico).
- **Pruebas virológicas:** permiten detectar directamente la presencia del VIH, su genoma

o proteínas. La prueba de elección es la determinación de **ARN de VIH mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)**, que detecta el virus libre en plasma antes de que se integre en el linfocito. Es la prueba de elección en ≤ 18 meses de vida. Permite el diagnóstico precoz de la infección en el recién nacido, llegando a diagnosticar hasta el 93% de los niños infectados en el momento del parto, además de permitir medir la actividad de la enfermedad y la efectividad del TAR. La técnica de **detección de ADN del VIH por PCR** identifica el VIH integrado en el linfocito, pero su sensibilidad al nacimiento es menor. Además, tiene menor sensibilidad para detección de subtipos no-B del VIH, por lo que cada vez se emplea menos. Las pruebas de biología molecular nos permiten asimismo identificar el subtipo de VIH responsable de la infección y, tras genotipado, identificar si presenta mutaciones asociadas a resistencia a los fármacos antirretrovirales.

Toda prueba positiva debe confirmarse mediante una segunda prueba, en muestra de sangre diferente, sin demorar el inicio del TAR. En caso de diagnóstico serológico, se suele realizar en un primer tiempo técnica ELISA y, para confirmación, técnica Western-blot.

Tabla 2. Clasificación clínica**Manifestaciones de enfermedad leve asociada al VIH**

- Linfadenopatías (> 0,5 cm en más de dos localizaciones; bilateral = 1 localización)
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Dermatitis
- Parotiditis
- Infecciones de vías respiratorias altas recurrentes o persistentes, sinusitis u otitis media

Manifestaciones de enfermedad moderada asociada al VIH

- Anemia (< 8 g/dl), neutropenia (< 1 000/mm³) o trombocitopenia (< 100 000/mm³) persistentes > 30 días
- Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis (episodio único)
- Candidiasis orofaringea (muguet) persistente (> 2 meses) en niños mayores de 6 meses
- Cardiomiopatía
- Infección por CMV, con inicio durante el primer mes de vida
- Diarrea recurrente o crónica
- Hepatitis
- Estomatitis herpética (VHS) recurrente (más de dos episodios en un año)
- VHS, bronquitis, neumonitis o esofagitis que se presentan durante el primer mes de vida
- Herpes zóster que afecta al menos en dos episodios distintos a más de un dermatoma
- Leiomirosarcoma
- NIL o HPL
- Nefropatía
- Nocardiosis
- Fiebre persistente (> 1 mes)
- Toxoplasmosis, con inicio antes del mes de vida
- Varicela diseminada

Manifestaciones de enfermedad grave-sida

- Infecciones bacterianas múltiples o recurrentes (solamente para niños < 6 años)
- Candidiasis bronquial, traqueal o pulmonar
- Candidiasis esofágica
- Cáncer cervical invasivo (solamente en adultos, adolescentes y niños ≥ 6 años)
- Coccidioidomicosis, diseminada o pulmonar
- Criptococcosis extrapulmonar
- Criptosporidiosis intestinal crónica (> 1 mes de duración)
- Enfermedad por CMV (distinta de hígado, bazo o ganglios) (edad de inicio > 1 mes)
- Retinitis por CMV (con pérdida de visión)
- Encefalopatía asociada al VIH
- Herpes simple: úlceras crónicas (> 1 mes de duración) o bronquitis, neumonitis o esofagitis (edad de inicio > 1 mes)
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
- Isosporiasis intestinal crónica (> 1 mes de duración)
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma Burkitt (o equivalente)
- Linfoma inmunoblastico (o equivalente)
- Linfoma cerebral primario
- *Mycobacterium avium complex* o *Mycobacterium kansasi*, diseminada o extrapulmonar
- *Mycobacterium tuberculosis* de cualquier localización, pulmonar, diseminada o extrapulmonar
- *Mycobacterium*, otras especies o especies no identificadas, diseminada o extrapulmonar
- Neumonía por *Peumocystis jirovecii*
- Neumonía recurrente (solamente en adultos, adolescentes y niños ≥ 6 años)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Septicemia recurrente por *Salmonella*
- Toxoplasmosis cerebral (no congénita, con edad de inicio > 1 mes)
- Síndrome de emaciación atribuible al VIH

CMV: citomegalovirus; **VHS:** virus herpes simple; **NIL:** neumonía intersticial linfoide; **HPL:** hiperplasia pulmonar linfoide.

1.5. Tratamiento antirretroviral (TAR)

La historia natural de la infección VIH se ha visto modificada tras la introducción del TAR combinado, cuyo inicio precoz ha determinado que la mayoría de niños infectados sean asintomáticos. El TAR es el tratamiento específico frente al VIH y tiene por objetivo impedir la replicación del virus. Ha reducido la mortalidad, la progresión a sida y las hospitalizaciones, mejorando la calidad de vida de los infectados, pero en la actualidad no erradica la infección. El control completo y mantenido de la replicación viral permite evitar el deterioro del sistema inmune o conseguir su reconstitución y garantizar el crecimiento, la maduración sexual y el desarrollo cognitivo de los niños infectados. Debido a la elevada tasa de replicación viral, debe ser un tratamiento combinado y ha de mantenerse de por vida. El tratamiento precoz antes de los tres meses de vida, además, ha demostrado reducir el reservorio con potencial implicación en las futuras estrategias terapéuticas.

La infección VIH cursa, por lo tanto, como una infección crónica y, como tal, no está exenta de efectos secundarios, especialmente debidos a la inflamación secundaria a la infección y a los efectos secundarios del TAR. En los pacientes pediátricos, estos pueden tener impacto en su desarrollo (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglucemias), con potencial implicación en la vida adulta (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, accidentes vasculares, osteopenia-osteoporosis).

1.5.1. Indicaciones de inicio del TAR

Todos los niños infectados deben iniciar TAR, sin distinguir grupos de edad ni situación clínica o inmunológica. Si bien el inicio del TAR

no es una emergencia (incluso en paciente crítico), pues hay que garantizar el seguimiento, su inicio no debe demorarse, en especial en los recién nacidos y lactantes por el mayor riesgo de progresión a estadios avanzados de enfermedad y por la capacidad de reducir el reservorio viral. También es indicación de inicio precoz del tratamiento en cualquier caso de diagnóstico de infección aguda, en general, en adolescentes sexualmente activos. En pacientes con infecciones oportunistas (IO) se debe valorar el momento de inicio de TAR, según el tipo de IO y el grado de inmunosupresión del paciente. El inicio del TAR debe acompañarse de una discusión detenida con los cuidadores y/o pacientes, de cara a garantizar el seguimiento y la adherencia, ofreciendo el soporte necesario para ello. También debe realizarse un estudio de resistencias antes de iniciar el TAR.

1.5.2. TAR de inicio

El TAR incluye un mínimo de tres fármacos antirretrovirales (FAR): **dos** inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (**ITIAN**), asociados a:

- **Un** inhibidor de la proteasa (**IP**) potenciado, o
- **Un** inhibidor de la integrasa (**INI**), o
- **Un** inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (**ITINN**).

En la **Tabla 3** se encuentran los FAR por mecanismo de acción, junto a su nombre abreviado, y en la **Tabla 4**, los regímenes recomendados de inicio según la edad.

El TAR en los pacientes pediátricos, y en especial en los recién nacidos y lactantes, supone un

Tabla 3. Fármacos antirretrovirales disponibles con indicación en pacientes pediátricos

Análogo de los nucleósidos (ITIAN)	Análogo no nucleósido (ITINN)	Inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir (r)	Inhibidor de la integrasa (INI)
Zidovudina	ZDV	Nevirapina	Lopinavir/r
Lamivudina	3TC	Efavirenz	LPV/r
Emtricitabina	FTC	Etravirina	Atazanavir/r
Abacavir	ABC	Rilpivirina	Darunavir/r
Tenofovir disoproxilo	TDF TAF		DRV/r
Tenofovir alafenamida			

Tabla 4. TAR de inicio recomendado

	Combinación de 2 ITIAN		3.º fármaco de la combinación	
Edad	Preferente	Alternativa	Preferente	Alternativa
0 a 4 semanas	ZDV + 3TC	-	NVP o RAL ^b	LPV/r si > 14 días
> 4 semanas a < 3 años	ABC ^a + 3TC	ZDV + 3TC, TDF + 3TC	DTG ^c	RAL ^b , LPV/r, NVP
≥ 3 a < 6 años	ABC ^a + 3TC	ZDV + 3TC o FTC, TDF + 3TC o FTC	DTG	RAL, LPV/r, ATZ/r ^d , DRV/r ^e , EFV, NVP
≥ 6 a < 12 años	ABC ^a + 3TC, TDF + FTC	TDF + FTC	BIC, DTG	DRV/r, RAL, EVG/c, EFV
≥ 12 años	ABC ^a + 3TC, TAF + FTC	TDF + FTC	BIC, DTG	DRV/c, RAL, EVG/c, EFV, RPV

Combinaciones de FAR dosis fijas (en un comprimido)		
Edad	Preferentes	Alternativas
≥ 6 años	Si peso ≥ 25 kg: Biktarvy ^f : TAF/FTC/BIC, Triumeq ^{g,a,g} : ABC/3TC/DTG	Si peso ≥ 25 kg: Genvoya ^h : TAF/FTC/EVG/c Si peso > 40 kg: Symtuza ⁱ : TAF/FTC/DRV/c
≥ 12 años	Si peso ≥ 25 kg: Biktarvy ^j , Triumeq ^{g,a,g} Si peso ≥ 40 kg: Symtuza ^k	Si peso ≥ 25 kg: Genvoya ^l Si peso ≥ 35 kg: Odefsey ^m : RPV/TAF/FTC, Atripla ⁿ : EFV/TDF/FTC

^aSolo podrá pautarse si el HLA-B* 5701 es negativo, lo que descarta riesgo de hipersensibilidad a ABC. ^bRAL presenta limitación de peso en este grupo de edad, indicado solo si edad gestacional (EG) ≥ 37 semanas y peso ≥ 2kg. RAL en su formulación en gránulos no está disponible en España, por lo que se deberá solicitar como medicación extranjera. ^cDTG en comprimidos dispersables de 5 mg no está disponible en España, por lo que se deberá solicitar como medicación extranjera. ^dATZ/r está aprobado a partir de tres meses, pero consideramos ATZ/r en edades inferiores como alternativa por la dificultad de la posología en pacientes que no alcancen el peso para su administración en forma de cápsulas una vez al día. ^eEl régimen habitual es DRV/r en pauta dos veces al día (BID). ^fLa combinación TAF/FTC/BIC está aprobada por la FDA en niños mayores de seis años y peso ≥ 25 kg y por la European Medicines Agency (EMA) en mayores de 18 años. ^gLa combinación ABC + 3TC + DTG en comprimido único está aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en niños con peso ≥ 25 kg y aprobada por la EMA en niños con peso ≥ 40 kg. ^hLa combinación TAF + FTC + EVG/c está aprobada a partir de 25 kg. Mayor potencial de interacciones que otras pautas basadas en INI. Interacciones con anticonceptivos orales, y se considera alternativa a las dosis fijas con otros INI. ⁱNo indicado en pacientes con cargas virales plasmáticas (CVP) > 100 000 copias/ml. Puede considerarse de elección en pacientes con CVP < 100 000 copias/ml. ^jLos regímenes con EFV no son de elección en la mujer en edad fértil con posibilidad de embarazo, ni en el caso de inicio de tratamiento de una mujer en las ocho primeras semanas de gestación. Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN.

verdadero reto y una oportunidad única para reducir los reservorios tras la infección. A diferencia del TAR en adultos, para los niños de menor edad no se dispone de presentaciones de fármacos combinados, las dosis deben ajustarse al peso del menor y muchos requieren de más de una dosis diaria, lo que dificulta la adherencia. La mayoría de los FAR, en especial los ITINN, los IP y elvitegravir-cobicistat (EVG/c), tienen múltiples interacciones medicamentosas con potencial relevancia clínica (pueden condicionar toxicidad o fracaso terapéutico). Por ello se recomienda revisar todas las posibles interacciones medicamentosas de los distintos FAR, así como al prescribir un nuevo fármaco a un paciente en TAR. **Los FAR deben dosificarse ajustados al peso⁷. La adherencia es fundamental para garantizar el objetivo del TAR, y debe garantizarse a cualquier edad, en especial en adolescentes.**

Las dosis de FAR pueden consultarse en⁷: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/2022/Tablas_de_medicacion_antirretroviral_Enero_2022.pdf

1.5.3. Cambio de TAR

El cambio del TAR pautado puede obedecer a dos circunstancias distintas, cuyas soluciones no serán las mismas:

- **Paciente con adecuado control de la replicación viral**, pero en el que se busca simplificar la pauta, reducir la toxicidad o mejorar la tolerancia para facilitar el cumplimiento, o porque se dispone de una pauta con mayor potencia y/o menor barrera para generar resistencias. Es importante que, previo al cam-

bio, se revisen exhaustivamente los FAR a los que el paciente ha estado expuesto, con el fin de asegurar no comprometer el éxito de la nueva pauta.

- **Paciente con fracaso del tratamiento:** esta circunstancia es menos frecuente por la mayor potencia del TAR disponible hoy. El fracaso obedece fundamentalmente a una incompleta o mala adherencia, dosis insuficientes de los antirretrovirales, malabsorción o potenciales interacciones con otras medicaciones. El fracaso se categoriza en: fracaso virológico (ausencia de supresión viral completa), fracaso inmunológico (persiste recuento bajo de CD4 con carga viral suprimida) y fracaso clínico. Estos dos últimos son mucho menos frecuentes en la actualidad.

Una vez establecido que un paciente se encuentra en fracaso virológico, deben analizarse las causas: las dosis en función del peso, la tolerancia, las posibles interacciones y la baja adherencia (es la causa más frecuente). Tras identificarlas, deberán ser corregidas y si a pesar de ello no se consigue el control de la replicación viral, se realizará un estudio de resistencias que nos permitirá conocer los fármacos potencialmente activos. Para que los resultados del estudio de resistencias sean valorables, el paciente debe estar tomando el TAR de forma regular al menos durante cuatro semanas.

Ante un paciente en fracaso virológico, es importante contar con el asesoramiento de un pediatra experto en el tratamiento de la infección VIH, para tener en cuenta las actualizaciones en el TAR en Pediatría. Tras el cambio de tratamiento los pacientes deben ser controlados estrechamente. El objetivo del TAR tras el fraca-

so del tratamiento es mantener el control de la replicación viral por debajo del límite de detección de la técnica utilizada para su valoración.

1.5.4. Situaciones especiales

Una situación especial es la **infección aguda por VIH**, habitualmente en adolescentes y tras transmisión por vía sexual. Se diagnostica mediante PCR VIH. Está indicado iniciar TAR precoz, tras confirmar la infección y sin esperar la seroconversión, ya que este parece conllevar un mejor pronóstico en estos pacientes, disminuyendo el tamaño de los reservorios virales y reduciendo la progresión a enfermedad y la selección de mutaciones de resistencia viral.

Otra situación especial es la coinfección por VIH/VHB, en cuyo caso los pacientes deben recibir dentro del TAR al menos un fármaco activo para VHB si este es tenofovir (TDF) o tenofovir alafenamida (TAF), y dos si es lamivudina (3TC) o emtricitabina (FTC). En niños menores de dos años en los que no están aprobados ni TDF ni TAF para el tratamiento de la infección VIH, se puede optar por su empleo mediante uso compasivo, en cuyo caso se deberán monitorizar muy de cerca la toxicidad renal y hepática. En caso de que el paciente esté recibiendo TAR y se necesite cambiar, no se deben retirar del tratamiento los fármacos activos para el VHB.

Previo al inicio de TAR deben descartarse infecciones oportunistas. En general, por el riesgo de síndrome de reconstitución inmune, en caso de infecciones oportunistas se recomienda demorar el inicio del TAR (al menos dos semanas, según situación inmunológica del paciente e infección oportunista), pero manteniendo la misma pauta que en ausencia de infecciones oportunistas. En caso de tuberculosis, la infec-

ción por VIH aumenta considerablemente el riesgo de progresión de la infección a enfermedad tuberculosa. El tratamiento antituberculoso se debe comenzar inmediatamente tras el diagnóstico de enfermedad tuberculosa y se indican la misma pauta y dosis de tratamiento que en los pacientes no infectados por el VIH. Especialmente importantes son en estos casos las interacciones entre TAR y fármacos antituberculosos (especialmente rifampicina), y los fármacos antirretrovirales con menores interacciones suelen ser los INI.

1.6. Seguimiento

En la **Tabla 5** se resumen los datos que deben recogerse y las exploraciones a realizar según el momento.

- **Seguimiento:** la frecuencia de las visitas va a depender de la edad, el momento respecto al diagnóstico y los cambios en el TAR. En los primeros meses de vida, los cambios ponderales obligan a ajustar frecuentemente las dosis de FAR, por lo que habrá que realizar controles clínicos cada 2-4 semanas, que podrían espaciarse cada dos meses hasta el año de vida en los pacientes estabilizados y, posteriormente, cada tres meses hasta los 2-3 años. La pubertad y la adolescencia son otros momentos vitales en los que puede ser preciso un seguimiento más estrecho, ya que los cambios puberales pueden hacer necesarios ajustes de dosis de TAR y en la adolescencia es frecuente una disminución de la adherencia.

Si bien es preciso ajustar el seguimiento a cada caso, de forma general, y una vez el paciente se encuentra estable (presenta niveles de CD4 normales, carga viral [CV] in-

Tabla 5. Evaluación del paciente pediátrico con infección VIH

Evaluación inicial	Inicio del TAR	Seguimiento
<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica^a • Exploración^b: peso, talla, PC, IMC, desarrollo puberal, exploración por aparatos • Laboratorio^c: hemograma, poblaciones linfoides (CD4, CD8), creatinina, urea, ALT, AST, GGT, lípidos, glucosa • CV VIH, genotipado, estudio resistencias • Estadio CDC^d • Otras^e: PPD/IGRA, Rx tórax, fondo ojo, ecocardiograma, ecografía abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica, antropometría y exploración^f • Laboratorio^g • Estadio clínico CDC • Información sobre efectos adversos TAR • Seguimiento durante los primeros días (dejar contacto para dudas, problemas) • Control clínico y laboratorio (CV VIH) en 2-4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Individualizar frecuencia de visitas según paciente y situación^h • Historia clínica, antropometría y exploraciónⁱ • Control adherencia • Estadio clínico CDC • Laboratorio (monitorizar eficacia y toxicidad^j): hemograma, CD4, CD8, bioquímica, CV VIH • Valorar: <ul style="list-style-type: none"> - Densitometría ósea^k - Evaluación neurocognitiva - En adolescentes: <ul style="list-style-type: none"> - Evaluación emocional - Tóxicos - Cribado ITS y educación - Control ginecológico - Revelación - Planificación transferencia a centro de adultos

TAR: tratamiento antirretroviral; **PC:** perímetro craneal; **IMC:** índice de masa corporal; **ALT:** alanina aminotransferasa; **AST:** aspartato aminotransferasa; **GGT:** gamma-glutamilo-transferasa; **CV:** carga viral; **CDC:** Centers for Disease Control; **PPD:** cribado de la TB mediante Mantoux; **IGRA:** *interferón-gamma release assay*; **ITS:** infecciones de transmisión sexual; **CMV:** cito-megalovirus; **TB:** tuberculosis; **TNF:** factor de necrosis tumoral. ^aHistoria clínica: antecedentes familiares (infección VIH padres, momento del diagnóstico y vía de transmisión, otras coinfecciones maternas, TAR desde el diagnóstico, centro de seguimiento); gestación (TAR durante el embarazo, CV gestacional, tipo parto, TAR); antecedentes personales (edad gestacional, peso, longitud, PC, patología perinatal, exposición a antirretrovirales); tipo de lactancia; vacunación; desarrollo neurológico; patología asociada (o no) al VIH; TAR, inicio y pautas; estudios de resistencia, si los hubiera. ^bExamen clínico. Registrar peso, talla, PC en < 3 años, en tablas para edad y sexo, IMC, maduración sexual o estadio puberal Tanner. Exploración por aparatos: adenopatías, muguet, caries, otorrea, eccema, hipertrofia parotidea, hepatomegalia, esplenomegalia, lesiones piel, soplos, exploración respiratoria (subcrepitantes: pensar en neumonía intersticial linfoide), exploración neurológica (descartar encefalopatía asociada al VIH). ^cLaboratorio: hemograma, bioquímica con función hepática y renal, perfil lipídico. Carga viral, estudio de resistencias (antes de iniciar TAR o en paciente en TAR y fracaso), recuento y porcentaje de linfocitos CD4 y bioquímica de orina. Se realizará estudio de otras infecciones de transmisión vertical o posnatal (virus hepatitis B, virus hepatitis C, toxoplasma, CMV o sífilis, teniendo en cuenta que las serologías pueden darnos tanto falsos positivos como falsos negativos). ^dRemitirse a **Tablas 1 y 2**. ^eOtras exploraciones a considerar según historia clínica epidemiológica, edad, exploración y situación inmunológica son: PPD y/o IGRA y Rx tórax (si clínica respiratoria, inmunodepresión o procedente de áreas endémicas de TB), cribado de ITS, ecocardiografía, fondo de ojo, resonancia magnética cerebral, etc. ^fLa historia clínica y exploración registrarán los acontecimientos valorables desde la última visita. Confirmaremos peso, talla y estadio de maduración sexual. ^gEl control de laboratorio será idéntico al control inicial, obviando el estudio de coinfecciones, IGRA y el estudio de resistencias si es reciente. Se deberá analizar la presencia del alelo HLAB*5701 antes de iniciar tratamiento con abacavir. ^hTras inicio del TAR es necesario realizar un control clínico y de adherencia a las 1-2 semanas y clínico y analítico a las 2-4 semanas para evaluar tolerancia y efectos secundarios y monitorizar la adherencia y respuesta inicial. Posteriormente, se aconseja realizar cada 3-4 meses un control clínico observando los parámetros de crecimiento, el estado nutricional, el desarrollo psicomotor y el estadio puberal. Se valorarán también la tolerabilidad, los posibles efectos secundarios, la respuesta y la adherencia al TAR. En pacientes con control de la CV y clínicamente estables durante más de 12-24 meses, los controles pueden realizarse cada seis meses. En adolescentes se interrogará, además, sobre prácticas sexuales y hábitos tóxicos, realizándose un cribado de ITS una vez al año o si sospecha clínica. Los niños sin TAR deben realizar controles clínicos y analíticos cada tres meses. ⁱEl examen clínico debe evaluar siempre el peso, la talla (superficie corporal) y el estadio de maduración sexual, con el fin de ajustar las dosis de los antirretrovirales. Deberá descartarse patología concomitante. ^jDebe incluir marcadores de toxicidad en función del TAR del paciente. Si TAR con IP/r, monitorizar lípidos y glucosa. Si TNF: metabolismo óseo y renal. ^kDensitometría ósea en pacientes en TAR con TNF y niños con inmunodepresión o encefalopatía asociada al VIH.

detectable, adherencia correcta y ausencia de cambio ponderal o puberal), los controles clínicos pueden espaciarse a cada tres meses y controles de carga viral y CD4 cada seis meses.

- **Nutrición:** los niños con enfermedad y signos de desnutrición precisarán suplementos nutricionales. En el resto de los pacientes hay que asegurar una dieta equilibrada.
- **Control de las infecciones:** las infecciones bacterianas son más frecuentes y potencialmente graves en los pacientes con infección VIH. Los pacientes con fiebre deben ser evaluados para descartar una infección grave.
- **Vacunación:** los pacientes pediátricos con infección VIH deben seguir el programa de vacunación establecido en el lugar donde vivan. Deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:
 - **Vacunas inactivadas especialmente indicadas:** vacuna antineumocócica conjugada 13-valente, vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (en ≥ 2 años), vacunas conjugadas frente *Haemophilus b*, meningococo B y tetravalente frente meningococo ACWY, vacuna frente VHB y frente al virus del papiloma humano (Gardasil® 9).
 - **Vacunas vivas:** debe tenerse en cuenta el estadio de inmunosupresión del paciente. En caso de sida o $CD4 < 15\%$ o $CD4 < 200/\mu l$ están contraindicadas. Las vacunas frente a varicela y triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis) pueden administrarse si $CD4 \geq 15\%$. La vacuna antitifoidea oral está contraindicada en niños con infección por VIH (existe la alternativa inactivada, por

vía parenteral). La vacuna frente a la fiebre amarilla puede administrarse a partir de los nueve meses de edad en niños con $CD4 > 24\%$ o en niños de ≥ 6 años con $CD4 > 500/\mu l$. Estudios de vacunación frente a rotavirus en países de baja renta, fundamentalmente en África, han demostrado que las vacunas son inmunógenas y seguras, con los mismos efectos secundarios en lactantes infectados y no infectados.

- **Profilaxis primaria frente a neumonía por *Pneumocystis jirovecii* e infección por *Toxoplasma gondii*:** indicada en el primer año de vida, o si $CD4 < 200/\mu l$ (en ≥ 6 años) o $CD4 < 15\%$ (en < 6 años). En caso de episodio previo de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (profilaxis secundaria), se mantendrá hasta asegurar un recuento de CD4 normal por edad, en dos determinaciones separadas como mínimo un mes. El fármaco de elección es el cotrimoxazol: trimetoprim (TMP) + sulfametoaxazol (SMX) a dosis 150 mg TMP/750 mg SMX/m² (superficie corporal)/día. Se puede administrar: tres días consecutivos en una semana (en dosis única o en dos dosis), tres días alternos por semana (en una única dosis o en dos dosis) o dosis diaria.

Revelación del diagnóstico: se hace de forma progresiva adaptada a cada edad y deberá ser antes de la adolescencia para evitar la crisis emocional que presentan los adolescentes.

2. PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

2.1. Prevención de la transmisión vertical

Remitirse al Protocolo: "Prevención de transmisión vertical de VIH".

2.2. Profilaxis postexposición al VIH (PEP)

Está indicada en aquellos pacientes con exposición al VIH accidental de riesgo (pinchazo con aguja procedente de persona infectada) o por relación sexual no protegida con una persona infectada por el VIH, siempre y cuando se inicie antes de las 72 horas desde el contacto. En casos en los que el estado serológico de la fuente es desconocido (constituyen la mayoría de los casos), cabe valorar el riesgo de infección de cara a plantear el inicio de PEP teniendo en cuenta el tipo de contacto y el estado serológico de la fuente o pertenencia a colectivo de riesgo, si se conoce. Hay que tener una serología negativa previa a su inicio.

En caso de considerarse indicada, la PEP debe iniciarse lo antes posible (siempre antes de las 72 horas desde la exposición) y ha de mantenerse 28 días. Los regímenes disponibles son dos INTI + un INI¹²:

- **Zidovudina (ZDV) + 3TC + raltegravir (RAL)** (si < 12 años).
- **TDF o TAF + FTC + RAL** (si ≥ 12 años).
- Otras combinaciones: TAF/FTC + darunavir/ritonavir (DRV/r), atazanavir/ritonavir (ATV/r), dolutegravir (DTG), especialidad farmacéutica genérica/cobicistat (EFG/c) o rilpivirina (RPV). En el caso de TAF/FTC/EVG/c (Genvoya®), se administra un único comprimido al día, lo que facilita la adherencia, pero ha de comprobarse antes de pautarse que no interaccione con fármacos que tome el/la paciente.

Deberá realizarse seguimiento clínico y serológico, tanto para evaluar la tolerancia y el

cumplimiento de la PE, como para confirmar o descartar infecciones de transmisión sexual (a las seis y 12-16 semanas tras el episodio).

2.3. Profilaxis preexposición (PrEP)

Constituye una medida efectiva en la preventión de la infección VIH para personas con elevado riesgo de infectarse, aunque su eficacia está ligada a una adecuada adherencia. En España está aprobado su uso en personas ≥ 16 años, que solicitan o aceptan de modo voluntario la intervención y que cumplen los criterios de inclusión en un programa de PrEP, con el que el paciente se compromete. Se realiza con FTC + TDF o TAF. En estos pacientes no debe perderse la oportunidad de realizar educación sanitaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Political declaration on HIV and AIDS: ending inequalities and getting on track to end AIDS by 2030. En: Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (UNAIDS/ONUSIDA) [en línea] [consultado el 30/03/2021]. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/documents/2016/2016-political-declaration-HIV-AIDS>.
2. Global HIV and AIDS statistics - 2021 Fact sheet. En: Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (UNAIDS/ONUSIDA) [en línea] [consultado el 30/03/2021]. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>.
3. Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia epidemiológica del VIH y sida en España 2020 - Sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH y registro nacional de casos de sida. Plan nacional sobre el sida. Madrid: División de control de VIH, ITS, hepatitis virales y

- tuberculosis, Dirección General de Salud Pública/ Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII; 2021.
4. Boletín informativo CoRISpe. En: Cohorte Nacional de Pacientes Pediátricos con Infección VIH (CoRISpe) [en línea] [consultado el 30/03/2021]. Disponible en: https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2022/01/Newsletter-CoRISpe_2022_compressed.pdf
 5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection - United States, 2014. Recomm Rep. 2014;63(RR03):1-10.
 6. Panel de Expertos de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y de la División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis (DCVIHT). Documento de consenso sobre tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes por el virus de la inmunodeficiencia humana (enero de 2022). En: Dirección General de Salud Pública, Secretaría de Estado de Sanidad [en línea] [consultado el 30/03/2021]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/2022/Consenso_TAR_2022.pdf.
 7. Fichas de medicación antirretroviral de uso en Pediatría. En: Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) [en línea] [consultado el 30/03/2021]. Disponible en: <https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2019/07/TablasMedicacionAntirretroviralMayo2019-1.pdf>.
 8. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. En: AIDSinfo [en línea] [consultado el 30/03/2021]. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/pediatric-arv/guidelines-pediatric-arv.pdf>.
 9. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2019.
 10. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Guía práctica clínica para el abordaje integral del adolescente con infección por el VIH. En: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019 [en línea] [consultado el 30/03/2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/GuiaCompletaAdolescentes_30abril19.pdf
 11. Vacunación en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Manual de Vacunas en línea de la AEP. En: Asociación Española de Pediatría (AEP) [en línea] [consultado el 30/03/2021]. Disponible en: <https://vacunaesaep.org/documentos/manual/cap-15#5.10>.
 12. Consensus document on occupational and non-occupational post-exposure prophylaxis related to HIV, HBV and HCV in adults and children. En: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [en línea] [consultado el 30/03/2021]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/postexposureProphylaxisHIV.pdf>.

Abordaje práctico de las infecciones más frecuentes en pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias

Susana Melendo Pérez⁽¹⁾, Natalia A. Mendoza Palomar⁽¹⁾, Peter Olbrich⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

⁽²⁾Sección de Infectología, Reumatología e Inmunología Pediátrica. UGC Pediatría.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Melendo Pérez S, Mendoza Palomar NA, Olbrich P. Abordaje práctico de las infecciones más frecuentes en pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:401-410.



RESUMEN

El concepto de paciente pediátrico inmunodeprimido engloba una gran diversidad de pacientes, con características específicas que condicionan un diferente riesgo infeccioso para cada uno de ellos. Además de las infecciones propias de la comunidad, pueden presentar patología por microorganismos oportunistas e infecciones asociadas a la asistencia sanitaria cuya prevención, diagnóstico y tratamiento es fundamental conocer.

En los pacientes con inmunodeficiencias primarias, destaca la necesidad de una alta sospecha ante infecciones poco habituales o de curso especialmente grave. Una vez diagnosticados, se debe instaurar profilaxis específica. En caso de trasplante de progenitores hematopoyéticos, la neutropenia preimplante y la enfermedad injerto contra receptor son los determinantes infecciosos más importantes, los cuales determinan el pronóstico del procedimiento. Respecto al trasplante de órgano sólido, es fundamental un correcto cribado de patología infecciosa tanto en el donante como en el receptor, así como una profilaxis adecuada al riesgo de cada paciente. Finalmente, es imprescindible conocer el riesgo infeccioso asociado al tratamiento inmunomodulador, cada vez más utilizado en Pediatría.

Palabras clave: inmunodeficiencia primaria; trasplante; profilaxis; diagnóstico; factores de riesgo; infecciones oportunistas; citomegalovirus; *Pneumocystis jirovecii*.

PRACTICAL APPROACH TO THE MOST FREQUENT INFECTIONS IN PATIENTS WITH IMMUNODEFICIENCIES

ABSTRACT

The concept of immunocompromised pediatric patients is broad and heterogeneous. Each patient has specific characteristics resulting in a particular infectious risk. In addition to community-acquired infections, patients may present with disease due to opportunistic micro-organisms and healthcare-associated infections. The prevention, diagnosis and treatment of these complications is key for an appropriate management.

In patients with inborn errors of immunity, awareness of unusual or potential severe infections is mandatory and early treatment and specific prophylaxis should be considered. In patients receiving hematopoietic stem cell transplantation, pre-implantation neutropenia and graft-versus-recipient disease are the most important infectious risk factors, often determining the prognosis. The management of patients receiving solid organ transplantation includes appropriate infectious disease screening in both the donor and the recipient, as well as prophylaxis adjusted to the risk of each individual patient. Finally, with the increased use of immunomodulatory treatment options in pediatrics it is essential to know the infectious risk associated with some of the most important drugs.

Key words: primary immunodeficiency; transplant; prophylaxis; diagnostic; risk factors; opportunistic infections; cytomegalovirus; *Pneumocystis jirovecii*.

1. INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son infrecuentes en la población general, pero están asociadas a morbilidad con secuelas graves y elevada mortalidad. Por otra parte, las IDP son probablemente una de las patologías más infradiagnosticadas, lo que resulta en retrasos diagnósticos y afecta su pronóstico global.

El primer paso consiste en identificar a aquellos pacientes que tienen infecciones sugestivas de una IDP, como infecciones por gérmenes inusuales (oportunistas), localizaciones poco típicas o un curso clínico complicado (recurrencia o persistencia a pesar de un tratamiento adecuado). En un consenso publicado entre

varias sociedades científicas, se detalla el proceso diagnóstico incluyendo la evaluación de un paciente con infecciones recurrentes³.

Una vez establecida la sospecha o el diagnóstico de una IDP, se valora la indicación de profilaxis y de tratamiento precoz, que varía en función del defecto inmunológico del paciente. En la **Tabla 1** se resumen los grupos de IDP clásicos y su susceptibilidad frente a cierto tipo de infecciones. Es de destacar que el espectro, la recurrencia y la gravedad varían no solamente en función del defecto concreto sino en función de otras variables, como pueden ser la vacunación previa (protección o infección iatrogénica), exposición (contacto con *Herpesviridae*, acudir a guardería, enfermedades infecciosas endé-

Tabla 1. Grupos de IDP clásicos y su susceptibilidad frente a cierto tipo de infecciones

Diagnóstico o grupo de enfermedades	Clinica predominante	Etiología infecciosa
Agammaglobulinemia Inmunodeficiencia común variable Déficit específico de anticuerpos	Infecciones sinopulmonares, diarrea	Bacterias encapsuladas (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>), <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , enterovirus (posible afectación SNC), <i>Giardia intestinalis</i>
Déficit de los linfocitos T Inmunodeficiencia combinada (grave)	Espectro de infecciones muy amplio Infecciones sinopulmonares, diarrea prolongada, fallo de medro, CMC, infecciones víricas diseminadas o crónicas Autoinmunidad	CMV, VHS, VEB, VVZ Otros virus: VRS, VPH, <i>Molluscum</i> , influenza, adenovirus, rotavirus Bacterias encapsuladas e intracelulares (micobacterias no tuberculosas), <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>
EGC	Infecciones pulmonares recurrentes de difícil tratamiento Abscesos superficiales y viscerales (hígado) Clínica digestiva simulando EI CMC	Bacterias catalasa positiva <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Nocardia spp.</i> Hongos catalasa positiva <i>Candida spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i>
Neutropenia congénita Déficit de adhesión de leucocitos	Infecciones de la piel y tejidos, lesiones mucocutáneas, periodontitis, onfalitis	<i>Pseudomonas spp.</i> <i>Staphylococcus aureus</i>

IDP: inmunodeficiencias primarias; **CMC:** candidiasis mucocutánea crónica; **CMV:** citomegalovirus; **SNC:** sistema nervioso central; **EI:** enfermedad inflamatoria intestinal; **VHS:** virus herpes simple; **VEB:** virus Epstein-Barr; **VPH:** virus papiloma humano; **VRS:** virus respiratorio sincitial; **VVZ:** virus varicela zóster; **EGC:** enfermedad granulomatosa crónica.

micas, uso de mascarillas, medidas de higiene y acceso al sistema de salud) u otros factores de riesgo asociados (defectos anatómicos, exposición al humo, hipotonía, etc.).

Ante la sospecha de una IDP, es recomendable contactar con un servicio especializado para optimizar el proceso diagnóstico-terapéutico. Se deben tener en cuenta una serie de aspectos para identificar el potencial agente infeccioso en pacientes con IDP: a) gérmenes atípicos u oportunistas que deben ser considerados tanto en relación al procesamiento/estudio microbiológico como al tratamiento empírico;

b) expresividad clínica alterada (menos reactantes de fase aguda y signos de inflamación); c) afectación de rentabilidad o interpretación de pruebas diagnósticas como serología, test de Mantoux o Quantiferon® por alteración de la respuesta inmune o tratamientos administrados (por ejemplo, las inmunoglobulinas); y d) necesidad de obtener muestras en ocasiones invasivas (lavado broncoalveolar, biopsias, endoscopias).

Para el tratamiento empírico no existen pautas concretas con evidencia suficiente para ser recomendados de forma general, aunque se

suelen usar pautas con un espectro más amplio para cubrir etiologías atípicas y duraciones más prolongadas. Es recomendable consensuar el tratamiento empírico y definitivo con los servicios especializados. Un pilar importante en el manejo es el seguimiento clínico monitorizando posibles complicaciones relacionadas con la enfermedad de base o secundarias a los medicamentos prescritos, como niveles de inmunoglobulinas o fármacos, muestras microbiológicas (cultivos, cargas virales) y pruebas de imagen incluso en ausencia de síntomas.

En algunos pacientes se recomienda la sustitución con inmunoglobulinas intravenosas

o subcutáneas y/o profilaxis antibiótica para prevenir infecciones y sus secuelas relacionadas (**Tabla 2**). Para detalles acerca de las pautas concretas se recomienda revisar el documento del consenso³.

1.1. Recomendaciones para la vacunación en niños con IDP

En los niños con IDP se pueden administrar todas las vacunas inactivadas, aunque la respuesta vacunal puede ser limitada y puede ser necesario determinar títulos de anticuerpos tras la administración de las vacunas, así como valorar dosis adicionales. Mientras que la

Tabla 2. Recomendaciones sobre medidas profilácticas en pacientes con IDP

Tipo de IDP	Profilaxis
EGC	TMP-SMX ^a + itraconazol
Hiper-IgE (deficiencia STAT3)	TMP-SMX ^a o cloxacilina/cefadroxilo Si bronquietasias, considerar azitromicina Si neumatocele o infección fungica previa, itraconazol Valorar inmunoglobulinas ^b
Agammaglobulinemia	Sustitución inmunoglobulinas ^b Si infecciones (respiratorias) recurrentes, considerar profilaxis continua o intermitente con TMP-SMX, azitromicina o amoxicilina (+/- clavulánico)
Inmunodeficiencia común variable	Sustitución con inmunoglobulinas ^b Si infecciones (respiratorias) recurrentes, considerar profilaxis continua o intermitente con TMP-SMX ^a , azitromicina o amoxicilina (+/- clavulánico)
Otras deficiencias de anticuerpos	Valorar sustitución con inmunoglobulinas ^b y/o profilaxis antibiótica intermitente o continuada
Inmunodeficiencia combinada (grave)	TMP-SMX ^c Sustitución con inmunoglobulinas ^b Valorar profilaxis antifúngica Valorar profilaxis antiviral
Defectos congénitos de complemento	Valorar profilaxis con penicilina o amoxicilina (+/- clavulánico)
Asplenia congénita	Penicilina/amoxicilina hasta 5 años de vida

EGC: enfermedad granulomatosa crónica; **IDP:** inmunodeficiencia primaria; **TMP-SMX:** trimetoprima-sulfametoaxazol. ^aCotrimoxazol: dos dosis diarias (profilaxis antibacteriana). ^b0,5 g/kg cada tres o cuatro semanas, intravenosas. ^cCotrimoxazol: tres días a la semana (continua o discontinua) (profilaxis *Pneumocystis jirovecii* pneumonia [PJP]).

vacuna inactivada de la influenza se recomienda para todos los pacientes y sus convivientes, incluso para aquellos bajo tratamiento con inmunoglobulinas, las vacunas atenuadas están contraindicadas en muchos niños con IDP.

En pacientes con asplenia y defectos de complemento, se debe asegurar una protección vacunal (especialmente, neumococo, *Haemophilus influenzae B*, meningococo).

Para más detalles acerca de la vacunación en niños con IDP, recomendamos revisar el capítulo correspondiente del Manual de Vacunas (disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-14#4>).

2. TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Las complicaciones infecciosas suponen una causa importante de morbilidad y mortalidad en el paciente pediátrico sometido a un trasplante de órgano sólido (TOS) ya que la inmunosupresión (IS) a la que se debe someter al paciente dificulta su capacidad de respuesta ante la infección. El riesgo de infección viene determinado por el grado de IS y por el grado de exposición a potenciales patógenos. Muchos de estos patógenos tienen origen exógeno, ya sea por el propio acto quirúrgico (alta complejidad técnica con tiempos de isquemia prolongados y necesidad de transfusiones y de mantener tórax o abdomen abiertos, etc.) o bien, debido a patógenos transmitidos por el órgano transplantado. La transmisión de infecciones derivadas del donante en los receptores de TOS es rara (incidencia próxima al 1%), sin embargo, causa un elevada morbilidad y mortalidad. Es de suma importancia evaluar rigurosamente la situación del donante (D) y del receptor (R)

de cara a realizar pautas profilácticas que optimicen la evolución del trasplante.

La literatura, clásicamente, establece una secuencia temporal de las infecciones específicas tras el TOS:

- **Primer mes post-TOS:** las infecciones suelen ser relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) (infección de herida quirúrgica [IHQ], infección de orina relacionada con catéter, neumonía asociada a ventilación mecánica [NAVM] o bacteriemia relacionada con catéter [BRC]).

- **1-6 meses post-TOS:** es un periodo que se caracteriza por infecciones oportunistas, ya que se trata del periodo de mayor IS. La infección por citomegalovirus (CMV) es la infección viral más frecuentemente asociada a TOS. El riesgo de presentarla viene determinado por diferentes factores: el estado serológico pretrasplante del D y del R (el de mayor riesgo es el binomio D+/R-), el tipo de TOS realizado y la IS iniciada. En función de estos factores, la estrategia profiláctica variará, siendo profilaxis universal o bien tratamiento anticipado. Otras infecciones virales son la infección por virus BK, típicamente en pacientes sometidos a trasplante renal, o la infección por virus de Epstein-Barr (VEB). La infección por *Pneumocystis jirovecii* (*P.jirovecii*) es la infección fúngica de mayor incidencia. Todos los pacientes sometidos a TOS deben recibir profilaxis con cotrimoxazol (trimetoprima [TMP] y sulfametoxazol [SMX]) al menos hasta seis meses postrasplante. El riesgo de infección por *Aspergillus spp.* es variable en función del órgano transplantado, de la técnica quirúrgica y de la IS prescrita, por lo que la indicación de profilaxis no es universal y se realiza de ma-

nera más individualizada según los distintos programas de TOS.

- > 6 meses post-TOS: las infecciones más habituales son las adquiridas en la comunidad, aunque pueden presentar una evolución más tórpida. Siempre hay que tener presentes posibles situaciones de rechazo del injerto que obliguen a intensificar la IS y, por lo tanto, aumenten de nuevo el riesgo de presentar infecciones oportunistas.

En la **Tabla 3** se recogen las infecciones más frecuentes que padecen los pacientes de TOS divididas temporalmente.

En caso de sospecha de infección en estos pacientes, es fundamental intensificar el pro-

ceso diagnóstico para llegar a un diagnóstico etiológico. Siempre que sea posible, sobre todo ante sospecha de infección viral, se recomienda intentar disminuir la IS e iniciar tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro, principalmente, en pacientes sometidos al TOS durante los seis meses previos.

3. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

La infección, junto a la enfermedad injerto contra receptor (EICR), constituye una de las principales causas de morbilidad durante el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Por esta razón, es fundamental realizar una adecuada estrategia de prevención, en la que destacan

Tabla 3. Principales infecciones en el paciente sometido a TOS

Infección	Momento infección	Profilaxis	Tratamiento	Observaciones
Infeción nosocomial o IRAS (ITU, IRV, BRC, IHQ)	0-1 mes	Control de la infección PAQ		
CMV	1-6 meses	Ganciclovir/valganciclovir Profilaxis universal Tratamiento anticipado Duración 3-6 meses	Disminuir IS Tratamiento antiviral	Más frecuente TOS pulmonar o intestinal Riesgo: Estado serológico pre-TOS y/o tratamiento inducción
Virus BK	1-6 meses	No indicada específica	Disminuir IS Tratamiento antiviral	Mayor incidencia en Tx renal Mayor incidencia en lactantes
VEB, adenovirus, VHS	1-6 meses	No indicada específica	Disminuir IS	
Pneumocystis jirovecii	1-6 meses	Cotrimoxazol (3 veces/sem) Duración 3-12 meses	Tratamiento antibiótico Valorar corticoides	Valorar en > 6 meses si intensificación de IS
Aspergillus spp.	1-6 meses	Amfotericina B (nebulizada/IV)	Tratamiento antifúngico	Mayor riesgo trasplante pulmonar

TOS: trasplante de órgano sólido; **BR:** bacteriemia relacionada con catéter; **CMV:** citomegalovirus; **IHQ:** infección herida quirúrgica; **IRAS:** infección relacionada con la asistencia sanitaria; **IS:** inmunosupresión; **ITU:** infección tracto urinario; **IRV:** infección relacionada con ventilación mecánica; **PAQ:** profilaxis antibiótica quirúrgica; **TOS:** trasplante órgano sólido; **Tx:** trasplante; **VEB:** virus Epstein-Barr; **VHS:** virus herpes simple.

una cuidadosa selección de donantes, la higiene de manos, el control ambiental y la profilaxis farmacológica. Además, se debe hacer un cribado exhaustivo de patología importada en pacientes y donantes que provengan de zonas endémicas. De forma general, el trasplante autólogo tiene menor riesgo infeccioso que el alogénico, por presentar el primero menor tiempo de neutropenia y ausencia de EICR.

Se distinguen cuatro fases durante el TPH: acondicionamiento, preimplante, postimplante inmediato y postrasplante tardío. Durante cada una de ellas, predominan unos factores de riesgo que condicionan una mayor incidencia de determinadas infecciones.

Durante el acondicionamiento, el riesgo infeccioso depende fundamentalmente de la enfermedad de base del paciente y de los tratamientos e infecciones previos. Los pacientes presentan principalmente infecciones bacterianas.

En la fase de preimplantación (0-30 días), la neutropenia, la mucositis y el uso intensivo de dispositivos (sobre todo, catéteres venosos centrales) condicionan un predominio de las infecciones bacterianas, así como por herpes simple y hongos (especialmente *Candida* spp.).

En la fase postimplante inmediato (30-100 días) suele resolverse la neutropenia y las infecciones se relacionan con la alteración de la inmunidad celular, por lo que predomina la patología vírica (CMV, adenovirus, virus respiratorios) y la causada por microorganismos oportunistas como *P. jirovecii*, *Aspergillus* spp., *Candida* spp. y *Toxoplasma gondii*.

Finalmente, durante el postimplante tardío (a partir de los 100 días), la presencia y el grado

de EICR son el mayor determinante infeccioso. Los pacientes sin EICR o con formas leves presentan infecciones propias de la comunidad, mientras que los pacientes con formas graves o persistentes de EICR siguen presentando infecciones graves por virus y hongos y, además, por bacterias encapsuladas debido a la asplenía funcional que conlleva.

En la **Tabla 4** se describen las principales infecciones en el paciente sometido a TPH.

4. TRATAMIENTOS INMUNOSUPRESORES

La inmunosupresión o inmunomodulación con terapias biológicas y otros fármacos son indispensables herramientas en el manejo de las enfermedades autoinmunes e inflamatorias con un uso cada vez más extendido en Pediatría. Además, estos agentes se utilizan frecuentemente en diferentes combinaciones ajustándose a la necesidad clínica de cada paciente. Sin embargo, esto también implica un riesgo aumentado de infecciones oportunistas asociadas a la administración de tratamientos inmunomoduladores en pacientes con alteraciones inmunológicas de base. Dependiendo del medicamento, el efecto inmunosupresor puede persistir días o semanas después de la última administración del fármaco.

En caso de sospecha de una infección, se debe obtener una descripción precisa del cuadro clínico actual del paciente, estado vacunal, infecciones previas, control de su enfermedad de base, medicamentos administrados (con dosis, intervalo y fecha de última administración) y potenciales riesgos en cuanto a exposición. La exploración física debe ser completa, recordando que signos inflamatorios sistémicos

Tabla 4. Principales infecciones en el paciente sometido a TPH

Microorganismo	Presentación clínica habitual	Factores de riesgo	Profilaxis farmacológica
Bacilos gramnegativos	Bacteriemia Sepsis origen abdominal	Neutropenia Mucositis	No
Cocos grampositivos	BRC Bacteriemia	Mucositis Uso de CVC	No
Bacterias encapsuladas	Bacteriemia Neumonía	EICR Asplenia	Si EICR o asplenia
<i>Candida</i> spp.	Candidemia Infección CVC Candidiasis hepatoesplénica	Neutropenia Uso de CVC NP	Sí
<i>Aspergillus</i> spp.	Infección pulmonar Infección cutánea/cerebral/diseminada	Neutropenia Infección CMV EICR Corticoides	Sí
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Neumonía	Neutropenia Corticoides	Sí
Toxoplasma gondii	Infección cerebral Neumonitis Miocarditis	Infección previa EICR	Si seropositivo
Citomegalovirus	Viremia Colitis Neumonitis	EICR Corticoides Infección previa	Sí
Adenovirus	Viremia Colitis Hepatitis	EICR Corticoides	No
Virus herpes simple	Gingivoestomatitis Encefalitis	Infección previa	Sí
Virus Epstein-Barr	Síndrome linfoproliferativo	EICR Infección previa Depleción linfocitos T	No

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; **BRC:** bacteriemia relacionada con catéter; **CMV:** citomegalovirus; **CVC:** catéter venoso central; **EICR:** enfermedad injerto contra receptor; **NP:** nutrición parenteral.

cos o locales pueden estar reducidos o incluso ausentes.

El conjunto de datos clínicos, hallazgos de exploración física y datos analíticos determina-

rá la necesidad de pruebas complementarias invasivas, la indicación de ingreso y el inicio precoz de tratamientos empíricos ajustados al riesgo infeccioso asociado al tratamiento inmunosupresor y/o la enfermedad de base.

En la **Tabla 5** se resumen los principales fármacos inmunosupresores utilizados en Pediatría. De forma global, se recomienda no administrar estos medicamentos en pacientes con fiebre no filiada hasta que lleven 72 horas afebriles.

La profilaxis frente al *P. jirovecii* se recomienda en aquellos pacientes con: a) ≥ 3 fármacos inmunosupresores (entre ellos, ciclosporina o inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa

[anti-TNF-alfa]); b) dosis altas de corticoides (= 2 mg/kg/día o > 20 mg/día, > 2 semanas); c) malnutrición y con ≥ 2 fármacos inmunosupresores; d) sospecha de IDP; y e) lupus eritematoso sistémico con corticoides y ciclofosfamida.

Parecido a las IDP, es importante optimizar la cobertura vacunal tanto de los niños como de sus convivientes idealmente **antes** de comenzar la inmunosupresión. Para obtener detalles acer-

Tabla 5. Efectos de los principales inmunosupresores utilizados en Pediatría sobre el sistema inmune

Fármaco	Efecto en el sistema inmune	Susceptibilidad infección	Susceptibilidad patógeno	Observaciones
Corticoides	Linfopenia global Disminución síntesis inmunoglobulinas Disminución citoquinas proinflamatorias	Dependiente de dosis y duración	Espectro muy amplio que incluye oportunistas	Dosis altas = 2 mg/kg/día o > 20 mg/día durante > 14 días
FAME ^a	Linfopenia Neutropenia	Riesgo leve si no se combinan	No gérmenes específicos	
Anti-TNF: infliximab, adalimumab, etanercept	Disminución: • respuesta adaptativa • formación de granulomas • activación de macrófagos • inmunidad viral	Leve	Bacterias, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Histoplasma spp.</i> y <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Despistaje TBC previo tratamiento
Anti-IL1b: anakinra, canakinumab	Neutropenia Inhibición de producción de citoquinas proinflamatorias	Moderado	Celulitis, neumonía, micobacterias	Despistaje TBC previo tratamiento
Anti-IL-6: tocilizumab, siltuximab	Inhibe la secreción de inmunoglobulinas y activación linfocito T Neutropenia	Moderado	Similar anti-TNF, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida spp.</i>	Despistaje TBC previo tratamiento
Anti-CD20: rituximab	Eliminación de células B Posible neutropenia, hipogammaglobulinemia	Moderado	<i>Pneumocystis jirovecii</i> Neumococo Enterovirus	Riesgo de encefalopatía multifocal progresiva
Anti-mTOR: sirolimus	Inhibe la activación de las células T	Moderado-grave	Herpes zóster, <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Monitorizar concentraciones plasmáticas evitar toxicidad

TBC: tuberculosis; **anti-TNF:** inhibidores del factor de necrosis tumoral; **anti-IL1b:** inhibidores de la interleuquina 6; **anti-IL-6:** inhibidores de la interleuquina 6. ^aAzatioprina, ciclosporina, metotrexato.

ca de las pautas e indicaciones específicas, se recomienda revisar el capítulo correspondiente del Manual de Vacunas (<https://vacunasaep.org/printpdf/documentos/manual/cap-14>).

BIBLIOGRAFÍA

1. Noguera A, Saavedra J, Núñez E (coords.). Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Infectología Pediátrica Avanzada: abordaje práctico. 1.^a ed. Madrid: Médica Panamericana; 2014.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal, F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 2020;40(1):66-81.
3. Cordero E, Goycochea Valdivia W, Méndez Echavarria A, Allende LM, Alsina L, Bravo García-Morato M, et al. Executive Summary of the Consensus Document on the Diagnosis and Management of Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3342-7.
4. Ortiz Aljaro P, Neth O. Inmunología. Alteraciones congénitas de la inmunidad. En: Hurtado Mingo A, Carmona Ponce JM, Sánchez Álvarez MJ, Núñez Jaldón AM. Manual Clínico de Urgencias de Pediatría. 1.^a ed. Sevilla: H-Tecnología; 2022.
5. Vacunación en niños inmunodeprimidos o con tratamiento inmunosupresor. Manual de vacunas en línea de la AEP. En: Comité Asesor de Vacunas-Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) [en línea] [consultado el 13/05/2022]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-14>.
6. Len O, Los Arcos I, Aguado JM, Blanes M, Bodro M, Carratalà J, et al. Documento de Consenso del Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA) perteneciente a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clí- nica (SEIMC) y la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) sobre los Criterios de Selección del Donante de Órganos Sólidos en Relación a las Enfermedades Infecciosas, 2019. En: Organización Nacional de Trasplantes (ONT) [en línea] [consultado el 19/05/2022]. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/gesitra-ont-dc-2019-donacion-castellano.pdf>.
7. Green M, Michaels MG. Infections in pediatric solid organ transplant recipients. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2012;1(2):144-51.
8. Otto WR, Green AM. Fungal infections in children with haematologic malignancies and stem cell transplant recipients. *Br J Haematol*. 2020;189(4):607-24.
9. Düver F, Weißbrich B, Eyrich M, Wölfel M, Schlegel PG, Wiegering V. Viral reactivations following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients - A single center 11-year analysis. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228451.
10. Ifversen M, Meisel R, Sedlacek P, Kalwak K, Sisinni L, Hutt D, et al. Supportive care during pediatric hematopoietic stem cell transplantation: prevention of infections. A report from workshops on supportive care of the Paediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Front Pediatr*. 2021;29:9:705179.
11. Davis JS, Ferreira D, Paige E, Gedye C, Boyle M. Infectious complications of biological and small molecule targeted immunomodulatory therapies. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(3):e00035-19.
12. Álvarez Vallejo B, Escudero Ávila R, Neth O. Inmunología. Infecciones en tratamiento inmunomodulador. En: Hurtado Mingo A, Carmona Ponce JM, Sánchez Álvarez MJ, Núñez Jaldón AM. Manual Clínico de Urgencias de Pediatría. 1.^a ed. Sevilla: H-Tecnología; 2022.

Infección fúngica invasiva (IFI)

Berta Fernández Ledesma⁽¹⁾, Natalia A. Mendoza Palomar⁽¹⁾, José Tomás Ramos Amador⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Barcelona.

⁽²⁾Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Fernández Ledesma B, Mendoza Palomar NA, Ramos Amador JT. Infección fúngica invasiva.
Protoc diagn ter pediatr. 2023;2:411-420.



RESUMEN

La infección fúngica invasiva (IFI) es característica del paciente inmunodeprimido y crítico y comporta una elevada morbimortalidad. Los últimos años se han caracterizado por la aparición de nuevos pacientes de riesgo (terapias biológicas y de células T con receptores químéricos de antígenos [CAR-T]), el uso generalizado de profilaxis farmacológica y los consiguientes cambios en epidemiología y enfoque diagnóstico-terapéutico. *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. son los principales agentes de IFI en población pediátrica, aunque el uso de profilaxis ha llevado a un aumento de especies de hongos aspergilares no filamentosos. Entre los factores de riesgo para *Candida* spp., destacan la neutropenia, la cirugía abdominal, el uso de dispositivos y la ruptura de las barreras cutáneas-mucosas. En el caso de los hongos filamentosos, la neutropenia, el trasplante y los corticoides juegan un papel destacado. Actualmente, disponemos de nuevas herramientas diagnósticas complementarias al cultivo (biomarcadores y técnicas genéticas), cuya experiencia en Pediatría aún es escasa. La obtención de muestras representativas del sitio de infección es fundamental para un diagnóstico y manejo adecuados. El tratamiento de la IFI se basa en el control del foco (retirada de dispositivos o cirugía), el uso de fármacos antifúngicos y la reversión dentro de lo posible de los factores predisponentes. Las características de la infección y del paciente determinarán la elección del fármaco entre las tres familias existentes (azoles, anfotericina B, equinocandinas). Es imprescindible conocer las características de los antifúngicos dada su importante toxicidad y frecuentes interacciones. Además, es fundamental la monitorización de concentraciones plasmáticas de azoles.

Palabras clave: infección fúngica invasiva; *Candida* spp.; *Aspergillus* spp.; antifúngicos; monitorización de concentraciones plasmáticas.

INVASIVE FUNGAL INFECTION (IFI)

ABSTRACT

Invasive fungal infection (IFI) is characteristic of immunosuppressed and critical patients and involves high morbidity and mortality. Its evolution in recent years has been defined by the appearance of new patients at risk (biological therapies and chimeric antigen receptor T-cell [CAR-T] therapies), the widespread use of antifungal prophylaxis and the consequent changes in epidemiology and diagnostic-therapeutic approach. *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. are the main IFI agents in the pediatric population, although the use of prophylaxis has led to an increase in species of non-*Aspergillus* filamentous fungi. Among the risk factors for *Candida* spp., neutropenia, abdominal surgery, use of devices and rupture of the cutaneous-mucosal barriers stand out. In the case of filamentous fungi, neutropenia, transplant and corticosteroids play a prominent role. Currently, we have new diagnostic tools complementary to culture (biomarkers and genetic techniques), whose experience in pediatrics is still scarce. Obtaining representative samples from the site of infection is essential for optimal diagnosis and management. IFI treatment is based on focus control (removal of devices or surgery), use of antifungal drugs and reversal of predisposing factors as much as possible. The patient's and infection's characteristics will determine the choice of drug among the three existing families (azoles, amphotericin B, echinocandins). Knowing the characteristics of antifungals drugs given their significant toxicity and frequent interactions is essential. In addition, therapeutic drug monitoring is key in patients receiving azole therapy.

Key words: invasive fungal infection; *Candida* spp.; *Aspergillus* spp.; antifungal drugs; therapeutic drug monitoring.

1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La infección fúngica invasiva (IFI) se considera una infección oportunista que acontece casi exclusivamente en el paciente inmunodeprimido y en el paciente crítico y que comporta una elevada morbilidad. Por ello, es fundamental el control ambiental y la profilaxis en los pacientes de riesgo, así como un diagnóstico y tratamiento precoces. Las principales IFI, dejando de lado el *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*), que no se abordará en el presente capítulo, son la candidiasis invasiva (CI) y la aspergilosis invasiva (AI). Otros grupos de IFI de

creciente interés son la mucormicosis, la fusariosis, la escedosporidiasis y la feohifomicosis.

La incidencia, la evolución y el pronóstico de las IFI se han modificado notablemente a través de los años y actualmente podemos decir que estamos ante una nueva etapa caracterizada por:

- Incremento en su incidencia y extensión a nuevos grupos de riesgo, ligado al avance en el tratamiento de determinadas patologías (fármacos biológicos inmunomoduladores y terapia celular dirigida de células T con receptores químéricos de antígenos [CAR-T]).

- Uso de profilaxis antifúngica en grupos seleccionados de riesgo, lo que disminuye la incidencia de IFI pero modifica su epidemiología, con un incremento de infecciones por hongos “emergentes” así como de las tasas de resistencia a ciertos antifúngicos.
- Validación del uso de biomarcadores en el diagnóstico de IFI, aunque con escasa evidencia en el ámbito de la Pediatría. Actualmente, debido al importante descenso en su valor predictivo positivo que conlleva el uso de profilaxis antifúngica, se emplean fundamentalmente para el diagnóstico de IFI, dejando su uso como cribado de IFI a casos seleccionados.

Para establecer el diagnóstico de IFI se suelen utilizar los criterios de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) y el Mycoses Study Group (MSG), que establecen una serie de definiciones sobre IFI orientadas al ámbito de los ensayos clínicos, pero que pueden utilizarse en la práctica clínica y definen IFI probada, probable o posible en función de los hallazgos clínicos y microbiológicos¹.

Respecto al tratamiento, además de los fármacos antifúngicos, es fundamental el control del foco de la infección (drenaje o exéresis quirúrgica, retirada de dispositivos) y la reversión de la inmunosupresión en la medida de lo posible (retirada o disminución de fármacos inmuno-supresores, factor estimulador de colonias de granulocitos, transfusión de neutrófilos, etc.). Las características de la infección y del paciente determinarán la elección del fármaco entre las tres familias existentes (azoles, anfotericina B, equinocandinas). Es imprescindible conocer las características de los antifúngicos dada su importante toxicidad y frecuentes interacciones (**Tabla 1**). Además, es fundamental la

monitorización de concentraciones plasmáticas de azoles. Por lo tanto, el manejo de la IFI debe llevarse a cabo por parte de un equipo multidisciplinar, idealmente en el marco de un Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA) pediátrico específico en antifúngicos.

2. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Para optimizar el diagnóstico de IFI, son fundamentales la adecuada recolección del espécimen clínico (realizando pruebas invasivas si es necesario) y su correcta manipulación, conservación y transporte al laboratorio².

2.1. Técnicas diagnósticas convencionales

El estudio microscópico directo es una técnica rápida que permite observar estructuras características de los hongos mediante diversas técnicas de tinción: Gram, blanco de calcoflúor, tinción argéntica, tinta china y otras. La utilización de cada una de ellas está en función de la experiencia personal del observador y del tipo de muestra y/o patógenos esperados.

El cultivo micológico se considera el *gold standard* para el diagnóstico de IFI. Además, permite la identificación de la especie y la determinación de su sensibilidad *in vitro* a diferentes antifúngicos. A pesar de ello, presenta diversas limitaciones: baja sensibilidad (que se incrementa con un aumento de volumen de la muestra) y crecimiento lento.

2.2. Técnicas diagnósticas no convencionales

Los métodos diagnósticos alternativos al cultivo se basan en la detección de antígenos fúngicos, la detección de componentes estructurales de la

Tabla 1. Dosificación pediátrica antifúngicos en el tratamiento de la IFI

Fármaco	Candidemia/candidiasis diseminada	Infección por hongos filamentosos
Anfotericina B liposomal	IV: 3-5 mg/kg/día	IV: 3-5 mg/kg/día
Fluconazol	IV/VO, Dc: • Neonato: Dc 12 mg/kg/día; Dm 6 mg/kg/día • Lactantes y niños: Dc 6-12 mg/kg/día; Dm 3-12 mg/kg/día	No indicado
Voriconazol (formulación oral administrar en ayunas)		Niños de 2 a 12 años y < 50 kg: • IV: Dc 9 mg/kg/12 h (día 1); Dm 8 mg/kg/12 h • VO: 9 mg/kg/12 h • > 12 años y/o ≥ 50 g: • IV: Dc 6 mg/kg/12 h (día 1); Dm 4 mg/kg/12 h • VO: - < 40 kg: Dc 200 mg/12 h (día 1); Dm 100 mg/12 h - ≥ 40 kg: Dc 400 mg/12 h (día 1); Dm 200 mg/12 h
Posaconazol (si solución oral, con las comidas)		IV: Dc 300 mg/12 h (día 1); Dm 300 mg/24 h VO (suspensión oral): • < 34 kg: 5 mg/kg/6 h • ≥ 34 kg 200 mg/6 h VO (comprimidos) (≥ 13 años): Dc 300 mg/12 h (día 1); Dm 300 mg/24 h Solución oral: 200 mg/8 h
Itraconazol		IV: Dc 2,5 mg/kg/12 h (2 días); Dm 2,5 mg/kg/24 h; Dmáx. 400 mg VO: 3-5 mg/kg/24 h como una sola dosis o dividido en dos dosis. Dmáx. 200 mg/12 h
Caspofungina	IV: Dc 75 mg/m ² /dosis iv (día 1); Dm 50 mg/m ² /día	IV: Dc 75 mg/m ² /dosis iv (día 1); Dm: 50 mg/m ² /día
Micafungina	Neonatos, IV: 7-10 mg/kg/día Lactantes y niños, IV: • < 40 kg 2 mg/kg/día • ≥ 40 kg 100 mg/día Candidiasis esofágica: 3 mg/kg/día (2,5 en > 30 kg; Dmáx. 150 mg)	
Anidulafungina	Neonatos y lactantes, IV: • < 3 meses 5 mg/m ² /día • 3-12 meses 50 mg/m ² /día Niños, IV: Dc 3 mg/kg (Dmáx. 200 mg); Dm 1,5 mg/kg (Dmáx. 100 mg)	

Dc: dosis de carga; Dm: dosis de mantenimiento; Dmáx.: dosis máxima; IV: intravenoso; VO: oral.

pared fúngica, la presencia de anticuerpos producidos por el propio paciente o la detección de ADN fúngico mediante técnicas moleculares³⁻⁵.

- **Antígeno de galactomanano (GM):** el GM es un antígeno de la pared de *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., hongos dimórficos y otros

hongos muy poco frecuentes en la práctica clínica (*Penicillium* spp., *Paecilomyces* spp.). Su detección en suero se considera la técnica alternativa más útil para el diagnóstico de la AI en pacientes neutropénicos. La interpretación de los resultados de GM debe ser cuidadosa, debido a las limitaciones inherentes a la técnica, incluido el pobre valor predictivo positivo sobre todo en pacientes que reciban profilaxis frente a hongos filamentosos. Por ello, no se recomienda su uso para el cribado de IFI en pacientes de riesgo que reciben profilaxis. La detección de GM en lavado broncoalveolar de pacientes con sospecha de AI pulmonar también ha demostrado su utilidad diagnóstica, así como en líquidos estériles como el cefalorraquídeo.

- **Antígeno de glucano:** el β -D-3-glucano es un componente de la pared celular de una amplia variedad de hongos (*Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Trichosporon* spp., *Candida* spp. y *P. jirovecii*), ausente en los hongos mucorales. Se detecta en suero y es un biomarcador prácticamente panfúngico no específico de ninguna micosis invasora concreta. Por ello, todo resultado positivo debe ser confirmado por otras técnicas micológicas para identificar la especie causal. Su sensibilidad y especificidad varían según la técnica utilizada. Además, existe escasa evidencia sobre su uso en población pediátrica.

2.3. Técnicas genéticas

La capacidad de detectar cantidades mínimas de ADN fúngico, independientemente de la viabilidad del microorganismo para crecer en cultivo, ofrece *a priori* la indudable ventaja de una mayor sensibilidad respecto al cultivo con-

vencional. Idealmente, las muestras sobre las que se aplican estas técnicas deberían provenir de una muestra estéril. En la actualidad existen técnicas comerciales para *Candida* spp., *P. jirovecii*, *Aspergillus* spp. y mucorales. Su sensibilidad y especificidad son muy variables y actualmente hay escasa evidencia sobre su uso en Pediatría. Por su novedoso mecanismo y alta sensibilidad y especificidad, merece especial mención la T2MR para *Candida* spp., que ha demostrado prometedores resultados en población adulta, así como en un primer estudio pediátrico⁶.

3. CANDIDIASIS INVASIVA

La gran mayoría de las infecciones invasivas son causadas por *Candida albicans* (*C. albicans*), *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Candida krusei*. Según las diferentes series, la mortalidad de pacientes pediátricos con candidemia se sitúa alrededor del 10-25%, alcanzando el 50% en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos pediátrica. El neonato, debido a su inmadurez inmunitaria, es especialmente susceptible a la infección por *Candida*, siendo la infección por *C. albicans* la tercera causa más común de sepsis neonatal tardía. La mortalidad descrita es del 13-50% y es mayor en prematuros extremos y de muy bajo peso (< 1 000 g). Los factores de riesgo de la CI se resumen en la Tabla 2.

3.1. Presentación clínica

La infección invasiva por *Candida* spp. puede presentar múltiples manifestaciones clínicas, dependiendo del estado inmunitario del paciente y de la existencia de factores predisponentes, y puede estar limitada al

Tabla 2. Factores de riesgo de candidiasis invasiva

Factores de riesgo en el paciente pediátrico y neonatal:
• Uso de catéter venoso central
• Nutrición parenteral
• Inmunosupresión 1. ^a o 2. ^a : pacientes con neoplasias hematológicas, enfermedad de injerto contra huésped gastrointestinal en trasplante de progenitores hematopoyéticos, neutropenia profunda y prolongada, corticoterapia prolongada, inmunodeficiencia primaria
• Colonización previa
• Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos > 7 días
• Exposición a antibióticos de amplio espectro > 5 días
• Ventilación mecánica > 48 horas
• Cirugía abdominal mayor
• Pancreatitis aguda
• Transfusión de hemoderivados
• Fallo renal y técnicas de reemplazo renal
• Uso de antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones
• Diabetes mellitus

Factores de riesgo específicos del paciente neonatal:
• Prematuridad (en especial < 32 semana de gestación)
• Bajo peso al nacimiento (en especial < 1 000 g)
• Enterocolitis necrotizante
• Corticoides posnatales
• Retraso en el inicio del trofismo enteral > 3 días

torrente sanguíneo o afectar prácticamente a cualquier órgano. Las formas invasivas suelen debutar como síndrome febril con elevación de reactantes de fase aguda que no responden a antibioterapia empírica de amplio espectro. Los neonatos pueden presentar de forma característica hiperglucemia persistente y/o trombocitopenia, además de meningoencefalitis hematogena por *Candida* spp. También existe la candidiasis congénita, muy infrecuente y que puede adquirirse intraútero o por infección ascendente a través del canal de parto.

3.2. Diagnóstico

Se basa en la sospecha clínica (presentación clínica, pruebas de imagen) y el cultivo (sangre, fluidos estériles y muestras tisulares) y también en las pruebas de detección molecular. El hemocultivo sigue siendo el *gold standard* para el diagnóstico de candidemia, pero presenta una sensibilidad de entre el 50-70%, que puede disminuir en casos de CI sin candidemia. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de *Candida* spp. es una técnica complementaria que tiene como ventajas su alto valor predictivo negativo, la reducción del tiempo de respuesta con respecto al cultivo convencional y que permite identificar diferentes especies de *Candida* spp. Sus principales inconvenientes son la falta de estandarización y la imposibilidad de ofrecer datos de resistencia adquirida a antifúngicos.

3.3. Tratamiento de la CI

De forma general, el fármaco de elección para la CI es fluconazol. En los pacientes neutropénicos y/o que presenten inestabilidad hemodinámica, el tratamiento de elección es una equinocandina. Las equinocandinas no penetran adecuadamente al sistema nervioso central (SNC), por lo que, en caso de sospecha de afectación meníngea (fundamentalmente en neonatos), estará indicado el uso de amphotericina B liposomal. En los pacientes que presenten candidemia de brecha mientras reciben profilaxis antifúngica, se debe valorar cambiar de familia de antifúngico. La duración total del tratamiento en casos de candidemia aislada es de hasta 14 días desde el primer hemocultivo negativo. Se recomienda realizar estudio de extensión por el riesgo que comporta de lesiones a distancia, que incluya una evaluación del fondo de ojo en caso de clínica oftalmológica o

imposibilidad para referir alteraciones visuales, ecografía abdominal y ecocardiograma en caso de candidemia persistente o clínica sugestiva. Además, el estudio en el neonato con candidemia debe incluir la punción lumbar^{7,8}.

4. INFECCIONES POR HONGOS FILAMENTOSOS

4.1. Aspergilosis invasiva

Las especies patógenas más frecuentes son *Aspergillus fumigatus* (85%), *Aspergillus flavus* (5-10%), *Aspergillus niger* (2-3%) y *Aspergillus terreus* (2-3%). La infección se produce como consecuencia de la inhalación de esporas contenidas en el aire. Tienen una gran tendencia a invadir los vasos sanguíneos ocasionando trombosis y necrosis isquémica, con la consecuente formación de cavidades. Pese al desarrollo de nuevos antifúngicos, la AI aún tiene una mortalidad atribuible del 20%, por lo que la prevención es la medida terapéutica más efectiva.

4.1.1. Grupos y factores de riesgo

Los pacientes con mayor riesgo de AI son aquellos con leucemia aguda mieloblástica y los receptores de trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH), de órgano sólido (sobre todo pulmón y corazón) y de terapia CAR-T. Los principales factores de riesgo son la neutropenia grave (< 500 neutrófilos/mm³) y prolongada (≥ 10 días), la disfunción cualitativa grave de los neutrófilos (enfermedad granulomatosa crónica) y el déficit de inmunidad celular en pacientes que requieren tratamientos inmunosupresores intensos (corticoides y anti-linfocito T).

4.1.2. Formas clínicas

La presentación clínica más frecuente es la pulmonar. Los síntomas iniciales son muy inespecíficos: fiebre, tos, crepitantes, dolor pleurítico. Más tarde, y muchas veces coincidiendo con la recuperación de los neutrófilos, los pacientes pueden presentar hemoptisis. Otras formas clínicas de AI son la afectación rinosinusal y orbitaria, cerebral, cutánea y de tejidos blandos y formas diseminadas con afectación pulmonar, cerebral, cardiaca, renal, esplénica y gastrointestinal.

4.1.3. Diagnóstico

Dada la importancia del inicio precoz de un tratamiento antifúngico adecuado, se deben usar todos los recursos necesarios para obtener un diagnóstico correcto, entre ellos, pruebas de imagen, de laboratorio y de obtención de muestras microbiológicas (lavado broncoalveolar, biopsia pulmonar, punción percutánea guiada con tomografía computarizada). El diagnóstico definitivo se basa en el cultivo y la observación directa de estructuras fúngicas en muestras estériles en un paciente con signos y síntomas compatibles. Ya que la sensibilidad de los cultivos no es muy alta y, además, el crecimiento de *Aspergillus* spp. es lento, lo habitual es que se realice el diagnóstico de AI combinando la sospecha clínica y los resultados de técnicas complementarias. Dentro de las pruebas de laboratorio, la detección de GM en suero es la más sensible y específica para el diagnóstico de AI. Respecto a las pruebas de imagen, se recomienda el uso de tomografía torácica de alta resolución (TCAR), ya que la radiología simple es poco sensible. Los pacientes pediátricos, a diferencia de los adultos, suelen presentar ha-

llazgos inespecíficos (condensaciones, nódulos) a nivel del parénquima pulmonar^{10,11}.

4.1.4. Tratamiento

En situaciones en las que no se dispone todavía del microorganismo causante de la infección o el diagnóstico de confirmación de IFI, existen dos estrategias de tratamiento:

- **Estrategia de tratamiento empírico:** inicio de tratamiento antifúngico en paciente con sospecha clínica de infección, sin una evidencia microbiológica (clásicamente, síndrome febril persistente > 4 días pese a tratamiento antibiótico en pacientes con factores de riesgo de IFI). Es necesario realizar lo más pronto posible el estudio diagnóstico exhaustivo para descartar/confirmar IFI.
- **Estrategia de tratamiento anticipado:** inicio de tratamiento antifúngico en pacientes con factores de riesgo, clínica compatible y biomarcadores positivos.

Aunque hay poca evidencia aún, en pacientes muy seleccionados podría optarse por la estrategia de tratamiento anticipado, que no ha mostrado diferencias en evolución en un estudio aleatorizado en niños¹². No obstante, para realizar un tratamiento de forma anticipada, es imprescindible la disponibilidad rápida de dichas pruebas, a fin de poder instaurar el tratamiento si es necesario de forma precoz. En caso de **tratamiento empírico**, el fármaco de elección en Pediatría es la **anfotericina B liposomal** a dosis de 5 mg/kg/día. Pese a que la caspofungina también tiene indicación en esta situación, su evidencia en monoterapia frente a IFI por hongo filamento es menor.

En caso de **tratamiento anticipado**, la elección del antifúngico dependerá de si el paciente recibe o no profilaxis antifúngica previa y del resultado del GM. En caso de pacientes que no reciben profilaxis antifúngica frente a hongos filamentosos, el **voriconazol endovenoso** es de primera elección, especialmente en caso de GM positivo. Su uso está aprobado únicamente en mayores de dos años. Es fundamental monitorizar las concentraciones plasmáticas de voriconazol durante todo el tratamiento, ya que es un fármaco con una importante variabilidad interpersonal e intrapersonal y con múltiples interacciones y toxicidades¹³. En pacientes menores de dos años o que reciban profilaxis antifúngica con azoles, se debe valorar cambiar de familia de antifúngico para el tratamiento anticipado y por ello el fármaco de elección es la **anfotericina B liposomal endovenosa** (3-5 mg/kg/día).

La duración del tratamiento antimicótico de la AI no está bien definida. En general, las guías recomiendan que el tratamiento se prolongue durante un mínimo de 6-12 semanas. En pacientes inmunodeprimidos, se deberá mantener el tratamiento antimicótico supresor mientras dure la inmunosupresión y hasta que las lesiones se resuelvan.

4.2. Mucormicosis

La mucormicosis (o zigomicosis) es una enfermedad infrecuente, generalmente caracterizada por su tendencia a la rápida vascularización e invasión de tejidos. La forma de presentación más frecuente es la rinocerebral, seguida de pulmonar, gastrointestinal, cutánea y diseminada. El diagnóstico de mucormicosis se realiza en la mayoría de los casos en base a los hallazgos histopatológicos en tejido afecto, ya que el

cultivo es poco sensible. El tratamiento de elección es la anfotericina B liposomal (5-10 mg/kg/día), siendo una alternativa posaconazol. Cabe destacar que, aunque actualmente no tiene aprobación pediátrica, en adultos se considera isavuconazol un fármaco alternativo en caso de intolerancia a anfotericina B liposomal¹⁴.

4.3. Hongos filamentosos emergentes

El incremento del número de pacientes de riesgo que reciben profilaxis antifúngica ha contribuido al aumento de infecciones causadas por *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. y hongos dematiáceos. *Fusarium* spp. presenta característicamente lesiones cutáneas y de tejidos blandos. *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*, así como los hongos dematiáceos, originan infecciones locales (senos, pulmones o piel) o diseminadas con tendencia a invadir el SNC.

Dada la resistencia frecuente a los fármacos antifúngicos, en este tipo de infecciones es especialmente importante la exéresis quirúrgica, así como la reversión de la inmunosupresión¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Donnelly JP, Chen SH, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1367-76.
2. Saavedra CH, Canteros C, Cantón E, Camacho G, Quindós G, Patiño J, et al. En: Aproximación clínico-diagnóstica en la enfermedad fúngica invasora. 2.^aed. Editorial Pilar Rivas, Pfizer S.L.U.; 2016.
3. Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, Castagnola E, Groll AH, Steinbach WJ, et al. Galactomannan, β-d-glucan, and polymerase chain reaction-based assays for the diagnosis of invasive fungal disease in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;63:1340-8.
4. De Mol M, de Jongste JC, van Westreenen M, Merkus PJFM, de Vries AHC, Hop VCJ, et al. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in children with bronchoalveolar lavage galactomannan. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:789-96.
5. Groll AH, Pana D, Lanternier F, Mesini A, Ammann RA, Averbuch D, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):e254-69.
6. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Mylonakis E. T2 magnetic resonance assay: overview of available data and clinical implications. *J Fungi (Basel)*. 2018;4(2):45.
7. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1-50.
8. Ferreras-Antolín L, Sharland M, Warris A. Management of invasive fungal disease in neonates and children. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(Suppl 1):S2-S6.
9. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann RJM, Groll AH. ESCMID-ECMM guidelines: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(9):1096-113.
10. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fisher JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice

- Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):e1-60.
11. García J, Cruz O, Mintegui S, Moreno JM. Aspergillosis. En: Cruz M. Manual de Pediatría. 4.^a ed. Madrid: Ed. Egon; 2020.
12. Santolaya ME, Álvarez AM, Acuña M, Avilés CL, Salgado C, Tordecilla J, et al. Efficacy of preemptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(10):2860-6.
13. Valle-T-Figueras JM, Renedo Miró B, Benítez Carabante MI, Díaz-de-Heredia C, Vima-Bofarull J, Mendoza-Palomar N, et al. Voriconazole use in children: therapeutic drug monitoring and control of inflammation as key points for optimal treatment. *J Fungi (Basel).* 2021;7(6):456.
14. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(12):e405-21.
15. Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, Nucci M, Neoh CF, Jenks JD, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(8):e246-57.

Enfermedades transmitidas por garrapatas

Sara Guillén Martín⁽¹⁾, Ignacio Callejas Caballero⁽¹⁾, José Antonio Oteo Revuelta⁽²⁾

⁽¹⁾Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe. Getafe.

⁽²⁾Centro de Rickettsiosis y Enfermedades Transmitidas por Artrópodos Vectores. Hospital Universitario San Pedro. Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR). Logroño.

Guillén Martín S, Callejas Caballero I, Oteo Revuelta JA. Enfermedades transmitidas por garrapatas. Protc diagnter pediatr. 2023;2:421-439.



RESUMEN

Numerosos artrópodos (dípteros, garrapatas, piojos, pulgas y ácaros) transmiten enfermedades infecciosas en todo el mundo. Para que se dé una determinada enfermedad transmitida por artrópodos, en un área geográfica determinada, se precisa: la presencia del vector, la circulación del agente causal, un reservorio y personas susceptibles. Las enfermedades transmitidas por garrapatas ocurren normalmente en áreas rurales (también pueden adquirirse en el medio urbano) y en personas en contacto con animales; así están incluidas dentro de las zoonosis. Las enfermedades transmitidas por garrapatas han sido mejor descritas en los últimos años debido a la mejora de la observación clínica y epidemiológica, así como con la aplicación del diagnóstico molecular. Describimos las siguientes enfermedades infecciosas causadas por garrapatas en España: rickettsiosis, borreliosis de Lyme, anaplasmosis humana, neoherrlichiosis, babesiosis y fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.

Palabras clave: artrópodos; garrapatas; enfermedades transmitidas por garrapatas; rickettsiosis; borreliosis de Lyme; anaplasmosis humana; neoherrlichiosis; babesiosis; fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.

TICKBORNE DISEASES

ABSTRACT

Infectious diseases are transmitted by numerous arthropods (diptera, ticks, lice, fleas and mites) around the world. For arthropods-borne diseases to occur in a certain geographical area, the following factors must coexist: the presence of the vector, the circulation of the causal agent, a reservoir and susceptible people. Ticks-borne diseases usually occur in rural areas (also

in urban areas) and people in contact with animals, so these are included in zoonosis diseases. Ticks-borne diseases have been better described in the last years due to the improvement of clinical and epidemiologic observation, as well as the application of molecular diagnostics. In this chapter, the following infectious diseases caused by ticks in Spain are described: rickettsioses, Lyme borreliosis, human anaplasmosis, neohahrlichiosis, babesiosis and Crimean-Congo hemorrhagic fever.

Key words: arthropods; ticks; ticks-borne diseases; rickettsioses; Lyme borreliosis; human anaplasmosis; neohahrlichiosis; babesiosis; Crimean-Congo hemorrhagic fever.

1. ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR ARTRÓPODOS

Los artrópodos actúan como vectores en la transmisión de numerosas enfermedades en todo el mundo. En la **Tabla 1** detallamos los artrópodos que actúan como vectores de un agente causal produciendo diferentes enfermedades en el hombre^{1,2,4}.

1.1. Tipos de garrapatas

Las garrapatas son artrópodos hematófagos que se alimentan sobre una amplia gama de animales (mamíferos, aves y reptiles). A su capacidad parasitaria, se une la propiedad de actuar como vectores de un gran número de enfermedades, entre las que destacan las enfermedades infecciosas. Las garrapatas pueden ser, por sí mismas, reservorios de diferentes agentes infecciosos (bacterias, virus, protozoos, etc.) o pueden adquirir el agente infeccioso al alimentarse sobre un animal infectado, que a su vez puede ser reservorio o puede ser un hospedador intermediario de la infección. Son ubicuas (están presentes en todos los continentes, incluida la Antártida). También pueden producir reacciones de hipersensibilidad en el punto de la picadura

(pápulas pruriginosas) e incluso reacciones sistémicas de tipo anafiláctico, entre las que destaca la alergia al alfa-gal, que se produce por la sensibilización de este compuesto al ser picado por garrapatas y se desencadena más tarde al ingerir carne.

Al igual que los mosquitos, las garrapatas están desprovistas de mecanismos de regulación de la temperatura y, por este motivo, las fluctuaciones en la temperatura afectan mucho a su reproducción y supervivencia. Como consecuencia del cambio climático sufrido en los últimos años, se ha apreciado también un cambio en la distribución de las especies de garrapatas y, por lo tanto, de las enfermedades transmitidas, como es el caso de *Hyalomma marginatum* (*H. marginatum*), vector de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) en Europa.

En nuestro medio, existen dos grandes familias de garrapatas capaces de producir enfermedad en el hombre: las *Ixodidae* o “garrapatas duras”, y las *Argasidae* o “garrapatas blandas” (**Figura 1**). Existe una tercera familia, *Nuttalliellidae*, con una sola especie conocida, *Nuttalliella namaqua*, que parece representar un eslabón perdido, confinada en el sudeste de África por el momento.

Tabla 1. Enfermedades transmitidas por artrópodos

Artrópodos (vector)		Agente causal	Reservorio	Cuadro clínico
Dípteros	<i>Anopheles</i> ^a	<i>Plasmodium</i>	Humano y primates no humanos	Paludismo o malaria
		<i>Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori</i>		Filariasis
	<i>Aedes</i> <i>Aedes albopictus</i> (mosquito tigre) ^a <i>Aedes aegypti</i>	Chikungunya	Humano y primates no humanos	Chikungunya
		Dengue		Dengue
		Zika		Zika
		Fiebre amarilla		Fiebre amarilla
	<i>Culex</i> ^a	Virus del Nilo Occidental ^a	Aves	Fiebre por virus del Nilo Occidental
		<i>Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori</i>		Filariasis
		Virus del Nilo Occidental ^a	Aves	Fiebre por virus del Nilo Occidental
	<i>Phlebotomus</i> ^a <i>Lutzomyia</i>	<i>Leishmania</i> spp. (<i>Leishmania infantum</i>)	Perros, liebres, conejos	Leishmaniasis
		Virus Toscana ^a	No identificado	Fiebre por Flebotomus
		Virus Nápoles		
		Virus Sicilia		
		Virus Granada		
	<i>Culicoides</i> (jejenes)	<i>Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori</i>		Filariasis
		<i>Mansonella perstans</i>		Mansonelosis
		<i>Mansonella streptocera</i>		
	<i>Simulium</i> (moscas negras)	<i>Mansonella ozzardi</i>		Mansonelosis
		<i>Onchocerca volvulus</i>		Oncocercosis
	<i>Glossina</i> (mosca tse-tse)	<i>Trypanosoma gambiense</i>		Tripanosomiasis
		<i>Trypanosoma rhodesiense</i>		
	<i>Tabanus</i> (tábanos)	<i>Francisella tularensis</i>	Roedores, liebres, conejos	Tularemia
		<i>Loa</i>	Loiasis	
Garrapatas	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> ^a	<i>Rickettsia conorii</i> ^a	Mamíferos domésticos y salvajes	Fiebre botonosa mediterránea (FBM)
		<i>Rickettsia massiliae</i> ^a		FBM-like
		<i>Rickettsia sibirica mongolitimonae</i> ^a		FBM-like: linfangitis asociada Rickettsia (LAR)

Garrapatas	<i>Hyalomma marginatum</i> ^a	<i>Rickettsia sibirica mongolitimonae</i> ^a	Mamíferos domésticos y salvajes	FBM-like: linfangitis asociada Rickettsia (LAR)
		<i>Rickettsia aeschlimannii</i> ^a		FBM-like
	<i>Hyalomma marginatum</i> ^a y <i>lusitanicum</i> ^a	Virus de la fiebre hemorrágica Crimea-Congo ^a		Fiebre hemorrágica Crimea-Congo
	<i>Ixodes ricinus</i> ^a	<i>Rickettsia helvética</i>		FBM-like
		<i>Rickettsia monacensis</i> ^a		Enfermedad de Lyme
		<i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> ^a		Anaplasmosis humana
		<i>Anaplasma phagocytophilum</i> ^a		Neoehrlichiosis
		<i>Neoehrlichia mikurensis</i> ^a		Babesiosis
		<i>Babesia divergens</i> ^a		Encefalitis transmitida por garrapatas
		<i>Babesia microti</i> ^a		DEBONEL/TIBOLA
	<i>Dermacentor marginatus</i> ^a	Virus del oeste y centro Europa, siberiano y del Lejano Oriente		Tularemia
		<i>Rickettsia rioja</i> ^a		Fiebre recurrente endémica
		<i>Rickettsia slovaca</i> ^a		
		<i>Rickettsia raoultii</i> ^a		
	<i>Ornithodoros erraticus</i> ^a	<i>Francisella tularensis</i> [*]		
		<i>Borrelia (Borrelia hispánica)</i> ^a		
Piojos	<i>Pediculus humano</i> ^a	<i>Borrelia (Borrelia recurrentis)</i>	Humano	Fiebre recurrente epidémica
		<i>Rickettsia prowazekii</i>		Tifus epidémico o exantemático
		<i>Bartonella quintana</i>		Fiebre de las trincheras
Pulgas	<i>Xenopsylla cheopis</i> ^a	<i>Rickettsia typhi</i> ^a	Rata	Tifus endémico o murino
		<i>Yersinia pestis</i>		Peste
	<i>Ctenocephalides felis</i> ^a	<i>Rickettsia felis</i> ^a	Gato	Tifus murino-like
		<i>Rickettsia typhi</i> ^a		Tifus endémico o murino
Ácaros	<i>Liponyssoides sanguineus</i>	<i>Rickettsia akari</i>	Ratón	Viruela rickettsiosa

^aPresencia del vector y/o agente causal actualmente en España. Fuente: Portillo A, Ruiz-Arrondo I, Oteo JA. Arthropods as vectors of transmissible diseases in Spain. Med Clin (Barc). 2018;151(11):450-9.

Los ixodídos se caracterizan por la presencia de una gran placa esclerotizada en la superficie dorsal, el escudo, de la que reciben su calificativo de “garrapatas duras”, y presentan sus pie-

zas bucales en la región anterior, a diferencia de los argásidos o “garrapatas blandas”, que no presentan dicho escudo y cuyas piezas bucales se localizan en la cara ventral³.

Figura 1. Tipos de garrapatas.



Garrapata dura

Ixodes ricinus



Garrapata blanda

Ornithodoros spp.

Todas las garrapatas tienen diversas fases de desarrollo. La primera fase, de larva, es de pequeño tamaño (milimétrica) y puede pasar fácilmente inadvertida, a diferencia de los estadios de ninfa y adulto, cuando presentan cuatro pares de patas; las larvas solo tienen tres pares de patas. Tras la alimentación en su hospedador, las larvas mudan y se convierten en ninfas. Los estadios inmaduros (larvas y ninfas) se parecen superficialmente a los adultos, pero no tienen poro genital, áreas porosas ni glándulas foveales, órganos que se observan únicamente en los estadios adultos. En la mayor parte de los diferentes géneros y especies, cada estadio activo busca a un hospedador, se alimenta y cae el suelo para llevar a cabo el desarrollo al estadio siguiente. En algunas especies, parte del ciclo se desarrolla en la madriguera del hospedador.

Ixodes ricinus (*I. ricinus*) es una de las garrapatas duras más importantes como vector de agentes patógenos a la especie humana (borreliosis de Lyme, anaplasmosis humana, babesiosis, algunas rickettsiosis y encefalitis transmitida por garrapatas, entre otros). Otra garrapata dura de importancia en España es *Rhipicephalus sanguineus* (*R. sanguineus*), la

llamada “garrapata común del perro”, y ciertas especies afines (complejo *R. sanguineus*) que actúan como vectores de un amplio número de agentes patógenos.

En cambio, las garrapatas blandas transmiten un menor número de enfermedades infecciosas. En España, destaca la fiebre recurrente endémica, una afección provocada por diferentes especies de las borrelias del grupo de las fiebres recurrentes, que afectan a personas en ambientes del medio rural en algunas zonas del sur y suroeste de la Península. La especie involucrada en España es *Borrelia hispánica* y la garrapata, *Ornithodoros erraticus*.

1.2. Enfermedades transmitidas por garrapatas

1.2.1. Fiebre botonosa mediterránea y cuadros afines

- Etiología:** el principal agente etiológico es *Rickettsia conorii* (*R. conorii conorii*) y, en menor medida, otras rickettsias del grupo de las fiebres manchadas como *Rickettsia sibirica mongolitimonae* (*R. sibirica mongolitimonae*) y *Rickettsia monacensis* (*R. monacensis*). En la península ibérica también circulan *Rickettsia massilliae* y *Rickettsia aeschlimannii* (*R. aeschlimannii*), aunque el número de casos provocados por estas especies es mucho menor. Con excepción de *R. monacensis*, que tiene como vector a *I. ricinus*, y *R. aeschlimannii*, cuyo vector es *H. marginatum*, el resto de las *Rickettsia spp.*, que provocan fiebres manchadas, tienen como principal vector y reservorio a las garrapatas del complejo *R. sanguineus* (garrapata marrón del perro) y posiblemente *Hyalomma spp.* en el caso de *R. sibirica mongolitimonae*. La mayoría

de los casos ocurren en primavera-verano, con una incidencia en aumento, y se declaran cientos de casos al año. El periodo de incubación medio es de siete días (4-21 días).

- **Clínica:** es típica la aparición en el lugar de la picadura de una escara o “mancha negra” (**Figura 2**) que puede llegar a observarse hasta en el 90% de las ocasiones (según las series) y puede ser múltiple en niños hasta en el 30% de los casos. La escara puede preceder a la fiebre, que está siempre presente. Pueden aparecer cefalea, artromialgias, fotofobia o conjuntivitis. En la fiebre botonosa típica (*R. conorii*), a los 3-5 días del comienzo de la fiebre suele aparecer un exantema maculopapular que puede afectar a todo el cuerpo, aunque lo más frecuente es que se afecten las raíces de los miembros y las extremidades; es típica la afectación de las palmas y plantas de manos y pies (**Figuras 3 y 4**). En ocasiones, el exantema es purpúrico y se pueden producir lesiones gangrenosas distales por la intensa vasculitis que se produce. Se han descrito complicaciones en diferentes órganos y sistemas (pleuritis, hepatitis, meningoencefalitis, miocarditis, alteraciones graves de la coagulación tipo coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal, etc.). Las formas severas y/o fatales se describen hasta en el 32% de los casos en función de la especie y subespecie de *Rickettsia* que provoca el cuadro, el retraso diagnóstico, el tratamiento inadecuado y las condiciones y comorbilidades del paciente (inmunosupresión, alcoho-

Figura 2. Escara o “mancha negra”.



Figura 3. Exantema en palma de manos.



Figura 4. Exantema en raíces de miembros.



lismo, tabaco, deficiencia de G6P-DH y diabetes). En niños, el cuadro suele ser mucho más benigno que en adultos y no se suelen producir complicaciones con el tratamiento médico adecuado. En el cuadro clínico provocado por *R. sibirica mongolitimonae*, alrededor de un tercio de los pacientes desarrollan una linfagitis, motivo por el que se denomina con el acrónimo LAR (del inglés, *lymphangitis-associated rickettsia*).

- **Diagnóstico:** un cuadro clínico típico en zona endémica, como es nuestro medio, es suficiente para sentar la presunción diagnóstica e iniciar tratamiento empírico, lo que va a marcar, en parte, el pronóstico y la evolución favorable. Actualmente, dentro de las técnicas de laboratorio, destaca en primer lugar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detección de ADN bacteriano en la escara o “mancha negra”, en biopsia cutánea, en sangre o en la propia garrapata. En caso de que no esté disponible la técnica, se debería enviar a un centro de referencia. Las determinaciones de anticuerpos pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico de rickettsiosis, pero no permiten un diagnóstico de la especie involucrada. Además, se debería esperar para la confirmación a la seroconversión/serorrefuerzo (2-4 semanas).
- **Tratamiento:** se ha de administrar de forma empírica sin esperar la confirmación microbiológica, ya que esta puede tardar semanas o no producirse y el inicio precoz del tratamiento puede marcar el pronóstico (**Tabla 2**).

Tabla 2. Tratamiento empírico frente a sospecha de fiebre botonosa⁵

Primera elección
Doxiciclina: 4,4 mg/kg/día vo o iv cada 12 horas (máx. 100 mg/dosis); 3-5 días ^a
Alternativas
• Azitromicina 10 mg/kg/día vo cada 24 horas (máx. 500 mg/día); 3 días
• Claritromicina 15 mg/kg/día vo cada 12 horas (máx. 1 g/día); 5 días
• Josamicina 50 mg/kg/día vo cada 12 horas (máx. 2 g/día); 5 días

vo: vía oral; **iv:** intravenosa. ^aRecomendado al menos hasta tres días tras desaparición de la fiebre; ciclos cortos pueden administrarse en niños de todas las edades.

1.2.2. DEBONEL/TIBOLA

Son los acrónimos de *dermacentor-borne-necrosis-erythema-lymphadenopathy* y *tick-borne-lymphadenopathy*.

- **Etiología:** a diferencia de la mayoría de las enfermedades transmitidas por garrapatas, se producen durante los meses fríos del año (octubre-mayo), en los que está activo el vector (adultos de las garrapatas *Dermacentor marginatus*). Sus agentes causales son *Rickettsia slovaca* y *Rickettsia ritoja*, y con menor frecuencia, *Rickettsia raoultii*. En los últimos años se ha convertido en una de las afecciones transmitidas por garrapatas más frecuente en España y se han descrito casos en todas las regiones. Presenta un **periodo de incubación medio de cinco** días (1-15) y es **muy frecuente en niños**.
- **Clínica:** en más del 90% de los casos la picadura de la garrapata se produce en

el cuero cabelludo y en el 100%, en la mitad superior del cuerpo. Dicha picadura da lugar a una lesión exudativa de aspecto melicérico que evoluciona a escara (habitualmente, de mayor tamaño que la de la fiebre botonosa), rodeada de un eritema y con presencia de linfadenopatía regional dolorosa (**Figuras 5 y 6**), que pueden causar contracturas musculares y cefaleas si se localizan a nivel cervical. Cuando la picadura se produce fuera del cuero cabelludo, el eritema circundante a la escara suele ser mayor de 5 cm y es muy parecido al eritema migratorio de la enfermedad de Lyme. La mitad de los pacientes presentan febrícula y solo un pequeño porcentaje presenta fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). El cuadro clínico es de curso tórpido a pesar del tratamiento adecuado y es frecuente que en la zona de la escara se desarrolle una alopecia durante meses/años.

- **Diagnóstico:** técnicas de PCR para detección de ADN bacteriano en la escara o en la propia garrapata para distinguir las diferentes especies de *Rickettsia* o serologías, al igual que en la fiebre botonosa.
- **Tratamiento:** ante la sospecha, no esperar a la confirmación microbiológica. Mismo tratamiento que fiebre botonosa (**Tabla 2**).

1.2.3. Enfermedad de Lyme (o borreliosis de Lyme)^{6,7}

- **Etiología:** en España, la infección es producida por diferentes genoespecies de *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi sensu*

Figura 5. Escaras en DEBONEL.



Figura 6. Adenopatía locorregional.



lato) (*B. garinii*, *B. burgdorferi sensu stricto* y *B. afzelii*), transmitidas en nuestro medio por la picadura de *I. ricinus*, en su forma de ninfa y adulto. En España no es una enfer-

medad de declaración obligatoria, por lo que no hay datos de incidencia real. La mayoría de los casos se producen en la mitad norte de la península ibérica y el periodo de mayor actividad vectorial es desde la primavera hasta el otoño.

- **Clínica:** la clínica que produce la *B. burgdorferi sensu lato* se divide en diferentes etapas siguiendo un orden cronológico, según aparecen las diferentes manifestaciones clínicas (**Tabla 3**):

– **Manifestaciones cutáneas:** el eritema migratorio es la manifestación más precoz y típica de la enfermedad de Lyme.

Consiste en una mácula eritematosa en la zona de la picadura de la garrapata que se va extendiendo por los bordes y se va clarificando por el centro, adquiriendo una forma de diana o de anillo (**Figura 7**). Por lo general, aparece a los pocos días tras la picadura hasta las 2-3 semanas de la misma y puede permanecer semanas o meses creciendo lentamente sin tratamiento, aunque generalmente se autolimitan y desaparecen. Se puede acompañar de un cuadro pseudogripal indiferenciado, caracterizado por febrícula, mialgias, cefalea, debilidad y una adenopatía regional o adenopatías generalizadas. En ocasiones, el eritema se puede

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme

Fase	Manifestaciones clínicas
Precoz localizada	EM, linfocitoma con o sin linfadenopatía
Precoz diseminada	EM múltiple, linfocitoma diseminado y/o manifestaciones precoces neurológicas, cardíacas, musculoesqueléticas. Manifestaciones oftalmológicas
Tardía	ACA, neuroborreliosis tardía, artritis persistente o recidivante de al menos 6 meses de duración

EM: eritema migratorio; **ACA:** acrodermatitis crónica atrófica.

Figura 7. Eritemas migratorios.



diseminar por vía linfática produciendo lesiones cutáneas de menor tamaño; es lo que se denomina eritema migratorio diseminado.

El linfocitoma es una manifestación observada fundamentalmente en Europa central, producida por *B. afzelii* principalmente en niños. Se caracteriza por una placa o nódulo de color rojo azulado, localizado en el pabellón auricular, la cara, el pezón o el escroto.

La acrodermatitis crónica atrófica es una manifestación cutánea tardía, más frecuentemente observada en Europa central, provocada por *B. afzelii*. Es muy poco frecuente en niños. Inicialmente aparece como una mancha eritematoviolácea localizada en zonas de extensión de las extremidades y, fundamentalmente, en dorso de manos y pies, acompañada de edema con posterior atrofia cutánea.

– **Manifestaciones neurológicas:** las manifestaciones neurológicas más frecuentes en niños son la meningitis y la parálisis facial. El síndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth (meningitis, radiculoneuritis y afectación de pares craneales) es raro en niños. La neuroborreliosis tardía también es muy rara en niños.

– **Manifestaciones cardíacas:** la manifestación cardíaca más frecuente son los bloqueos de conducción auriculoventriculares, normalmente transitorios.

– **Manifestaciones articulares:** la manifestación articular es poco frecuente en Europa en comparación con Norteamérica,

donde predomina la infección por *B. burgdorferi* s.s., que produce mayor afectación articular. Se caracteriza por monoartritis u oligoartritis en grandes articulaciones, con predominio de la rodilla, que se resuelve en la mayoría de los casos con tratamiento antibiótico. En algunos casos persiste una inflamación articular crónica, que parece estar más en relación con una activación inmune persistente que con la infección.

• **Diagnóstico:** el diagnóstico de la borreliosis de Lyme en su fase precoz localizada es clínico (eritema migratorio) y no precisa confirmación microbiológica. El resto de manifestaciones precisan la detección directa del agente mediante cultivo o PCR. La PCR presenta mayor sensibilidad en biopsia cutánea que en líquido articular o líquido cefalorraquídeo, pero no suele estar disponible en la mayoría de los centros. Por este motivo (baja sensibilidad en manifestaciones diseminadas y tardías y falta de disponibilidad en los centros), habitualmente se utiliza la determinación de anticuerpos mediante técnicas de serología. Se recomienda realizar primero una serología con técnica ELISA o inmunofluorescencia (IFA), y si esta es positiva o indeterminada, confirmar con Western blot o inmunoblot. En la neuroborreliosis se pueden detectar anticuerpos intratecales.

• **Tratamiento:** se describe en la **Tabla 4**.

1.2.4. Anaplasmosis humana

• **Etiología:** la anaplasmosis humana está causada por *Anaplasma phagocytophilum* y el vector es la garrapata *I. ricinus*. La mayor parte de los casos se

Tabla 4. Tratamiento de la enfermedad de Lyme

Fase precoz localizada	
Eritema migratorio	Doxiciclina: 4 mg/kg/día c/12 horas oral (máx. 100 mg/dosis) 10 días (10-21 días) Amoxicilina: 50 mg/kg/día c/8 horas oral (máx. 500 mg/dosis) 14 días (14-21 días) Cefuroxima axetilo: 30 mg/kg/día c/12 horas oral (máx. 500 mg/dosis) 14 días (14-21 días) Azitromicina: 5-10 mg/kg/día oral c/24 horas (máx. 500 mg/dosis) 5 días (5-10 días)
Fase precoz diseminada	
Eritema migratorio diseminado Linfocitoma	Doxiciclina, amoxicilina o cefuroxima 14 días (10-21 días) Azitromicina 7 días (5-10 días)
Artritis aguda	Doxiciclina, amoxicilina o cefuroxima 28 días
Afectación neurológica	Afectación neurológica (incluida meningitis): Doxiciclina 14 días (14-28 días) Alternativas: ceftriaxona, cefotaxima y penicilina G Si complicaciones en parénquima cerebral o espinal y/o clínica grave: Ceftriaxona 80 mg/kg/día c/24 h iv (máx. 2 g/día) 14 días (14-28 días) Cefotaxima 150-200 mg/kg/día c/6-8 h iv (máx. 6 g/día) 14 días (14-28 días) Penicilina G 200 000-400 000 U/kg/día c/6 horas iv (máx. 20 millones/día) (14-28 días)
Afectación cardíaca	Doxiciclina, amoxicilina o cefuroxima 14 días (14-21 días) Si bloqueo AV de 1º grado con PR > 300 ms o bloqueo AV de 2.º y 3.º grado o miocarditis Ceftriaxona 14 días (14-28 días)
Fase tardía	
Afectación articular persistente ACA	Doxiciclina, amoxicilina 28 días Alternativa: ceftriaxona 28 días Si ACA con afectación neurológica: ceftriaxona
Afectación neurológica	Doxiciclina 21 días (14-21 días) Alternativas: ceftriaxona 21 días (14-21 días)

vo: vía oral; **iv:** intravenosa; **AV:** auriculoventricular; **ACA:** acrodermatitis crónica atrófica.

producen en los meses de primavera-verano y principios de otoño. Los reservorios son pequeños roedores y otros mamíferos silvestres y se considera que las aves pueden desempeñar un papel en la diseminación de la enfermedad. Ha sido descrita en contadas ocasiones en el norte de España, aunque se sospecha que es mucho más frecuente. Presenta un **periodo de incubación medio de once días** (5-21).

- **Clínica:** fiebre, cuadro pseudogripal y, ocasionalmente, conjuntivitis y adenopatías. A nivel de laboratorio en la fase aguda podemos encontrar citopenias (leucopenia y trombopenia), elevación de transaminasas, lactato deshidrogenasa (LDH) y proteína C reactiva. En Europa no se han descrito complicaciones frecuentes, aunque en la literatura científica se han descrito casos de neumonitis, meningitis, coagulación in-

travascular diseminada (CID) e incluso infecciones oportunistas secundarias por la intensa y grave leucopenia que puede provocar.

- **Diagnóstico:** los hallazgos de laboratorio (trombocitopenia, leucopenia y aumento de las transaminasas) y los antecedentes epidemiológicos nos deben hacer sospecharla. La confirmación microbiológica se debería realizar mediante PCR, en sangre o suero, o bien mediante serologías, con el inconveniente de reacciones cruzadas entre distintas especies de *Anaplasma* y también frente a otras rickettsias, *Coxiella burnetii* y mononucleosis infecciosa. La visión en una extensión de sangre periférica teñida con Giemsa de inclusiones (mórlulas) en los neutrófilos es muy sugestiva de anaplasmosis.
 - **Tratamiento:** ante la sospecha, no se debe esperar a la confirmación microbiológica. De primera elección, doxiciclina 4,4 mg/kg/día vía oral (vo) o intravenosa (iv) cada 12 horas (máx. 100 mg/dosis); 7-10 días, manteniendo el tratamiento al menos hasta tres días tras la desaparición de la fiebre. Como alternativa, se contempla la rifampicina a 10 mg/kg/día vo cada 12 horas (máx. 300 mg/dosis); 7-10 días.
- dores, entre otros mamíferos. El periodo de mayor actividad vectorial es de mayo a octubre. En España circula *N. mikurensis* y se acaba de diagnosticar el primer caso. El periodo de incubación varía de seis a 16 semanas o incluso puede ser mucho más largo.
- **Clínica:** se da fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos y, sobre todo, en pacientes con neoplasias de origen hematológico. En los niños sería excepcional. La mayoría de los pacientes refieren fiebre y artromialgias. Puede producir afectación cutánea con exantemas tipo erisipela, eritema nodoso y/o tromboflebitis superficial. Se han descrito con relativa frecuencia complicaciones tromboembólicas.
 - **Diagnóstico:** a nivel de laboratorio, se puede apreciar leucocitosis con neutrofilia, anemia y elevación de proteína C reactiva. El diagnóstico microbiológico se realiza con la detección de ADN bacteriano mediante técnica PCR en sangre o suero. No se dispone de técnicas serológicas.
 - **Tratamiento:** doxiciclina 4,4 mg/kg/día vo o iv cada 12 horas (máx. 100 mg/dosis) o rifampicina 10 mg/kg/día vo cada 12 horas (máx. 300 mg/dosis). La duración no está clara por el momento, por lo que es prudente cumplir tres semanas de tratamiento.

1.2.5. *Neoehrlichiosis*⁸

- **Etiología:** zoonosis de reciente diagnóstico en Europa, causada por *Neoehrlichia mikurensis* (*N. mikurensis*), de la familia *Anaplasmataceae*, transmitida principalmente por *I. ricinus*. El reservorio principal son los roe-

1.2.6. *Babesiosis*^{7,9}

- **Etiología:** en España, el agente causal es *Babesia divergens* (*B. divergens*) y *Babesia microti* (*B. microti*), esta última más frecuente en Norteamérica. El vector es *I. ricinus* y el periodo de mayor actividad vectorial es de mayo a octubre. La incidencia es muy baja,

con escasos casos descritos en España. El periodo de incubación es de una a seis semanas tras la picadura de la garrapata.

- **Clinica:** la infección por *Babesia* se produce dentro de los eritrocitos y con formas extra-cellulares en la sangre. La *Babesia* se multiplica dentro de los eritrocitos produciendo merozoítos. La liberación de los merozoítos por la lisis de los eritrocitos produce fiebre elevada y clínica de anemia hemolítica. La infección grave puede producir distres respiratorio, hipotensión y shock. El bazo juega un papel fundamental, atrapando los eritrocitos infectados y produciendo una respuesta inmune frente a la infección. La infección por *B. divergens* suele producirse en pacientes esplenectomizados o con inmunodepresión, lo que da lugar a casos graves. Por otra parte, los casos descritos por *B. microti* se suelen producir en pacientes no esplenectomizados y tienen mejor pronóstico.

- **Diagnóstico:** ante la sospecha de infección por *Babesia* debe realizarse una tinción de la extensión de sangre periférica, que permite observar los parásitos intracelulares (*malaria-like*) y ver el grado de parasitemia. Además, se pueden realizar PCR y serología.

- **Tratamiento:** depende del tipo de *Babesia*:

- *B. divergens*: la infección es leve. Se trata con clindamicina (7-10 mg/kg/dosis, cada 8 horas, máx. 600 mg/dosis) durante 7-10 días. En ocasiones, serán precisos tratamientos prolongados en esplenectomizados, inmunodeprimidos o recaídas. Si la infección es grave, administrar clindamicina iv con quinina oral (8 mg/kg/dosis, cada 8 horas, máx. 650 mg/dosis)

y valorar exanguinotransfusión en parasitemias > 10%, hemoglobina < 10 g/dl o fallo respiratorio o hepático.

- *B. microti*: la infección leve se trata con atovacuona (20 mg/kg/dosis, cada 12 horas, máx. 750 mg) y azitromicina oral (primera dosis: 10 mg/kg/dosis cada 24 horas; resto de días: 5 mg/kg/dosis cada 24 horas, máx. 500 mg/dosis) durante 7-10 días. Si la infección es grave, administrar clindamicina iv con quinina oral y valorar exanguinotransfusión.

Se realizará seguimiento del tratamiento para comprobar negativización de la parasitemia.

1.2.7. Fiebre hemorrágica Crimea-Congo (FHCC)^{10,11}

- **Etiología:** producida por el virus de la FHCC, perteneciente a los arbovirus. El vector en España es la garrapata *H. marginatum* y *Hyalomma lusitanicum* (*H. lusitanicum*). Para que el virus se establezca en una zona, debe haber en ella vertebrados susceptibles de infectarse. De este modo, las formas inmaduras de la garrapata se alimentan de vertebrados pequeños (liebres, erizo, ratones) y las formas adultas de garrapata, de grandes ungulados (vacas, ciervos), sin causarles enfermedad. El periodo de mayor actividad vectorial es de mayo a junio para *H. marginatum* y de abril a octubre para *H. lusitanicum*.

En 2010 se detectó por primera vez el virus en garrapatas (*H. lusitanicum*) de ciervos en la provincia de Cáceres. Posteriormente, se ha detectado el virus en garrapatas de animales salvajes y domésticos y en la vegetación en diferentes regiones de España.

En 2016 se reportó el primer paciente con infección en España, que produjo un caso secundario; posteriormente, hasta 2020 se han descrito al menos siete casos, tres de ellos con desenlace fatal. En 2018 se realizaron estudios serológicos en animales que mostraron porcentajes de seroprevalencia del 2-79% en animales salvajes y del 4-16% en animales domésticos. En 2018 se analizó la seroprevalencia en humanos, que resultó entre el 0,58-1,16% en donantes de sangre asintomáticos y el 3% en pacientes con síndromes febres. Se cree que el virus ha llegado a España por las aves migratorias portadoras de garrapatas infectadas (África) o el comercio entre países de animales infectados o portadores de garrapatas infectadas.

Además de la picadura de garrapata, existen otras formas de contagio directo con sangre, secreciones, fluidos corporales o aerosoles de animales o personas infectados. También se ha descrito la transmisión vertical.

- **Clinica:** puede cursar como asintomática y muchos casos cursan con un cuadro febril inespecífico leve. La evolución natural de la enfermedad se divide en cuatro fases:

- Periodo de incubación: 1-3 días (máximo nueve días) tras la picadura de la garrapata.
- Periodo prehemorrágico: fiebre, cefalea, mialgias, mareos. Otros síntomas: diarrea; vómitos; hiperemia cara, cuello y tórax; y conjuntivitis. Dura 4-5 días.
- Periodo hemorrágico: petequias, equimosis en piel o mucosas y hemorragias. Hepatoesplenomegalia. Posibilidad de fallo multiorgánico y muerte. Dura 2-3 días.

— Periodo de convalecencia: se han descrito pulso débil, polineuritis, disnea, xerostomía, disminución de la agudeza visual y pérdida de audición y memoria.

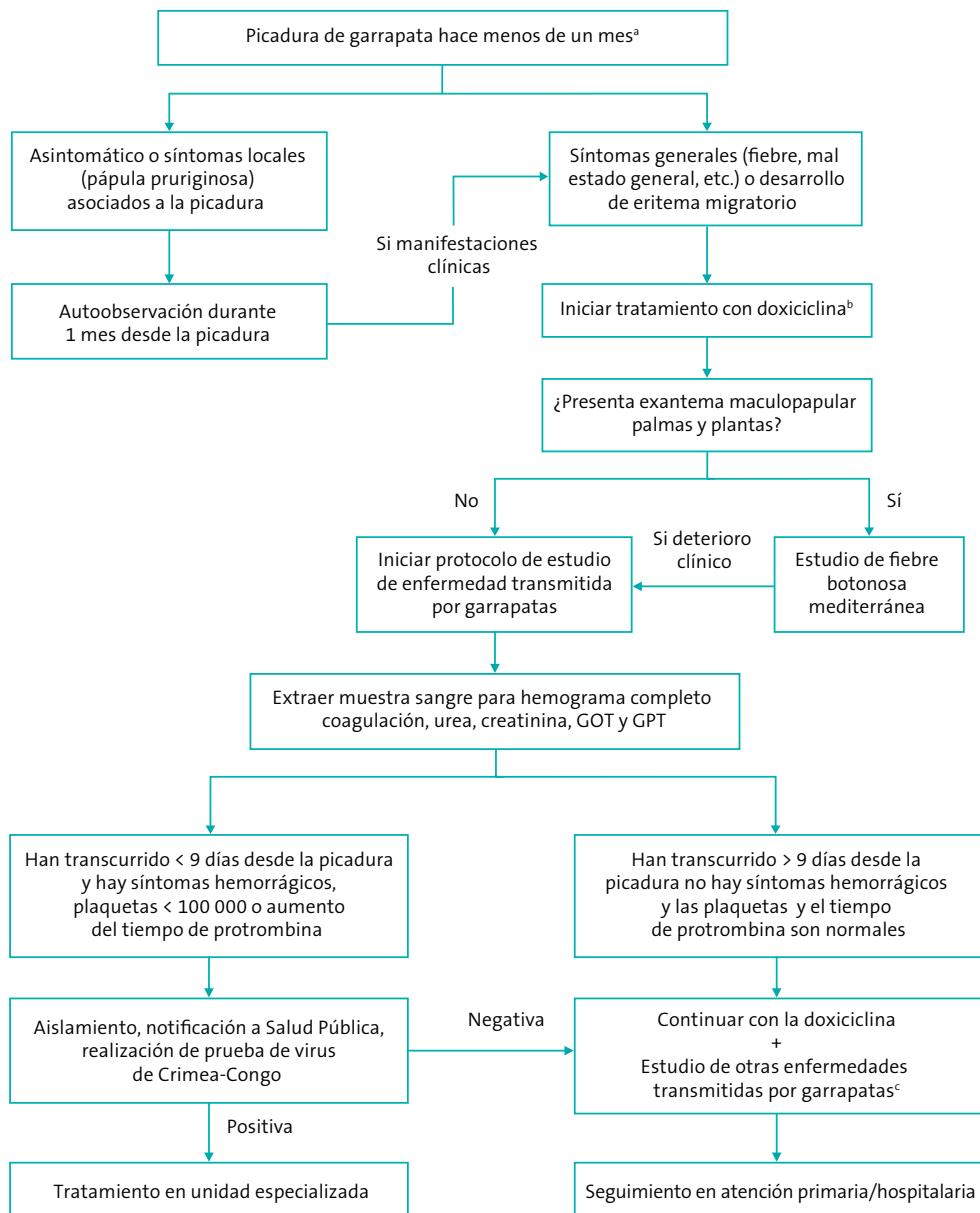
- **Diagnóstico:** se observa leucopenia; trombopenia; aumento de transaminasas, LDH y *creatina-fosfocinasa* (CPK); y alteración de la coagulación (prolongación del tiempo de protrombina). La confirmación diagnóstica se realiza mediante el aislamiento del virus (se necesita un laboratorio de nivel de seguridad BSL-4; en España no se realiza) o PCR en muestra clínica en los primeros días de la enfermedad, o serología posteriormente. Es importante identificar la especie de garrapata y se puede detectar el virus en la misma, si se precisase.

- **Tratamiento:** aislamiento del paciente y medidas de protección de las personas que estén en contacto, para evitar la infección nosocomial. Tratamiento de soporte con mantenimiento del balance de fluidos y electrolitos, volumen circulatorio y presión arterial. Se recomiendan ribavirina (a pesar de que no hay ensayos que demuestren su eficacia, solo estudios observacionales) o favipiravir, aunque su eficacia se encuentra en estudio.

1.3. Actitud ante la picadura de una garrapata

Seguiremos el algoritmo publicado por el Ministerio de Sanidad¹². Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/enfermedadesEmergentes/Crimea_Congo/docs/Guia_actuacion_picadura_garrapata_20161014.pdf (**Figura 8**).

Figura 8. Actuación ante la picadura de una garrapata.



^aSi la garrapata se encuentra anclada a la piel, se extraerá cuidadosamente con pinzas de borde romo. ^bEn el caso de niños, si la sospecha es de borreliosis de Lyme, en los casos leves cutáneos el tratamiento se puede iniciar con amoxicilina o con doxiciclina. Si la sospecha es de rickettsiosis, en los niños es preferible utilizar la doxiciclina. En el caso de DEBONEL doxiciclina o azitromicina. ^cSi existen signos o sospecha de fiebre hemorrágica o deterioro clínico a pesar de doxiciclina considerar la activación del protocolo de fiebre hemorrágica Crimea-Congo.

1.4. Extracción correcta de la garrapata

La extracción de la garrapata se debe realizar con pinzas finas y con borde liso (sin dientes), introduciendo la pinza entre la cabeza y la piel. Posteriormente, se debe aplicar una tracción constante y firme de forma perpendicular a la piel hasta que se extraiga el artrópodo (**Figura 9**). Es importante no aplastar el cuerpo (puede inyectar toxinas o microorganismos) y no romper la garrapata dejando dentro de la piel las piezas bucales (puede dar lugar a irritación alérgica a partir de las proteínas de garrapatas). El resto de métodos populares (aceite, vaselina o quemarlas con cigarrillos, alcohol, gasolina, etc.) están desaconsejados, no por ser menos eficaces para extraer el artrópodo, sino por asociarse a mayor probabilidad de que durante el proceso se inoculen microorganismos y/o toxinas. En cualquier caso, si se detecta una garrapata alimentándose sobre una persona, su extracción se debe realizar lo antes posible, ya que la transmisión de algunos agentes como *B. burgdorferi* son tiempo-dependientes.

Si después de la extracción quedara alguna parte de la garrapata dentro de la piel, se debería valorar la realización de una biopsia del punto de inoculación si esta estuviera cerca de unplexo nervioso, ya que, aunque bajo, existe riesgo de que se produzca una parálisis neurotóxica al quedar las glándulas salivares y las neurotoxinas que estas pueden contener en el paciente. Posteriormente, se debe aplicar un antiséptico local.

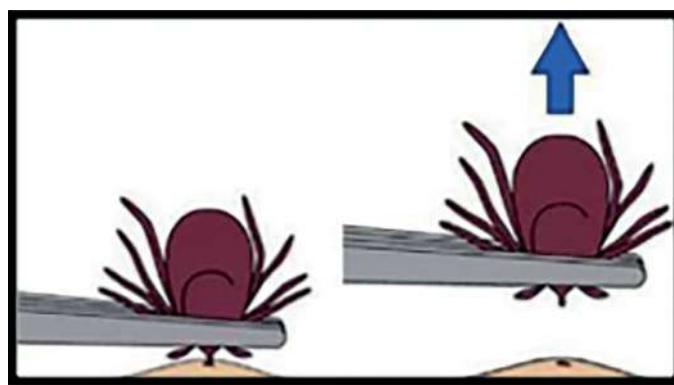
Es siempre recomendable no tirar la garrapata por si fuera preciso realizar estudios posteriores.

1.5. Prevención y profilaxis

- **Prevención^{13,14}:** la medida más eficaz para la prevención de las enfermedades transmitidas por garrapatas consiste en evitar la picadura de las mismas mediante las siguientes medidas de protección personal:

- Exponer la menor superficie corporal dentro de lo posible (pantalones largos dentro de los calcetines, camisa dentro de

Figura 9. Extracción con pinzas de borde liso y tracción perpendicular a la piel.



Fuente: CDC; Oteo JA, Martínez de Artola V, Gómez-Cadiñanos R, Casas JM, Blanco JR, Rosel L. Evaluación de los métodos de retirada de las garrapatas en las ixodiadisisis humanas. Rev Clin Esp. 2006;196:584-7.

los pantalones, camisa de manga larga y gorro, usar siempre bota cerrada y evitar sandalias o calzado abierto).

– Emplear ropas claras que permiten la identificación del artrópodo antes de que se ancle a la piel.

– Emplear **repelentes¹⁵**:

- N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) repele la picadura y puede ser aplicado directamente sobre la piel. Los productos con una concentración de DEET del 20-30% son considerados óptimos para la protección. Evitar en niños < 2 años.

- IR3535 (3-[N-Butyl-N-acetyl]-amino-propionic acid, ethyl ester) y los repelentes con picaridin (1-piperidinecarboxylic acid, 2-[2-hydroxyethyl], 1-methylpropyl ester) a unas concentraciones mayores del 15% pueden repeler igualmente las picaduras al aplicarse sobre la piel y pueden ser una alternativa al DEET.

- La combinación de repelentes cutáneos con la aplicación en la ropa de insecticidas residuales con permetrina (soluciones al 13,3%) es la mejor medida contra las picaduras (mosquitos, garrapatas y pulgas).

– Caminar, si es posible, por la zona central de los caminos y evitar el contacto con la vegetación circundante.

– Realizar, tras las salidas al campo, una inspección cuidadosa de las ropas, piel y cuero cabelludo en busca de garrapatas en uno mismo, niños y animales de com-

pañía. Revisar, sobre todo, lugares calientes y húmedos del cuerpo (axilas, ingles, cabello, detrás de las rodillas, dentro y fuera de las orejas, dentro del ombligo y alrededor de la cintura).

– Desparasitar a los animales de compañía para evitar la presencia de garrapatas en el hogar y/o casas de campo. Es conveniente aplicar algún antiparasitario externo autorizado a los animales de compañía, consultando previamente con el veterinario.

– Con el fin de disminuir las poblaciones de garrapatas, se deben controlar las poblaciones de roedores, eliminar la hojarasca y cuidar las zonas boscosas alrededor de las viviendas.

• **Profilaxis:** no se recomienda la administración profiláctica rutinaria de antibióticos tras picadura de garrapata, ya que en la mayoría de las ocasiones no se acompañan de complicaciones (excepto pápulas eritematosas y pruriginosas en el lugar de la picadura) ni transmiten infecciones. Es preferible avisar de las posibles complicaciones y realizar un seguimiento del paciente detectando de forma precoz la aparición de signos y/o síntomas. Tampoco es recomendable realizar un seguimiento serológico.

Únicamente en zonas endémicas de enfermedad de Lyme (solo zona norte de España) podría estar justificada una dosis de doxiciclina 4 mg/kg (máx. 200 mg) si se administra en las primeras 72 horas tras la picadura, de cara a prevenir fases tardías de la enfermedad.

Actualmente, se encuentra en fase experimental la comercialización de una vacuna segura frente

a la enfermedad de Lyme (vacuna VLA15, que actúa frente a la proteína A de la superficie exterior [OspA] de la *Borrelia*). La decisión de administrar esta vacuna estará en función del riesgo individual, de la prevalencia de borreliosis de Lyme en la zona y del contacto que el individuo presenta con las garrapatas (duración, estacionalidad).

BIBLIOGRAFÍA

1. Portillo A, Ruiz-Arrondo I, Oteo JA. Arthropods as vectors of transmissible diseases in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(11):450-9.
2. Portillo A, Santibáñez S, García-Álvarez L, Palomar AM, Oteo JA. Rickettsioses in Europe. *Microbes Infect*. 2015;17(11-12):834-8.
3. Estrada-Peña A. Clase Arachnida. Orden Ixodida. Las garrapatas. *Rev IDE@ - SEA*. 2015;13:1-15.
4. Rodríguez Arranz C, Oteo JA. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Enfermedades transmitidas por garrapatas en Pediatría. En: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria; 2016 [en línea] [consultado el 19/03/2023]. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/enfermedades_transmitidas_por_garrapatas_2017.pdf
5. Spernowasilis N, Markaki I, Papadakis M, Mazonakis N, Ierodiakonou D. Mediterranean spotted fever: current knowledge and recent advances. *Trop Med Infect Dis*. 2021;6(4):172.
6. Oteo JA. Consensus Document for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Lyme Borreliosis of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), Spanish Society of Neurology (SEN), Spanish Society of Immunology (SEI), Spanish Society of Pediatric Infectology (SEIP), Spanish Society of Rheumatology (SER), and Spanish Society of Dermatology (AEDV). *Enferm Infect Microbiol Clin* 2023;41:40-45.
7. Sánchez E, Vannier E, Wormser GP, Hu LT. Diagnosis, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis and babesiosis. *JAMA*. 2016;315(16):1767-77.
8. Portillo A, Santibáñez P, Palomar AM, Santibáñez S, Oteo JA. 'Candidatus Neoehrlichia mikurensis' in Europe. *New Microbes New Infect*. 2018;22:30-6.
9. Hildebrandt A, Zintl A, Montero E, Hunfeld KP, Gray J. Human Babesiosis in Europe. *Pathogens*. 2021;10(9):1165.
10. Portillo A, Palomar AM, Santibáñez P, Oteo JA. Epidemiological aspects of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Western Europe: what about the future? *Microorganisms*. 2021;9(3):649.
11. Protocolo de vigilancia de la fiebre hemorrágica Crimea-Congo. En: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica; 2017 [en línea] [consultado el 19/03/2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/Crimea_Congo/docs/16.06.2017-Protocolo-vigilancia-FHCC.pdf
12. Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Ministerio de Sanidad. Guía de actuación ante la picadura de garrapata. En: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016 [en línea] [consultado el 19/03/2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/enfermedadesEmergentes/Crimea_Congo/docs/Guia_actuacion_picadura_garrapata_20161014.pdf
13. Recomendaciones para prevenir enfermedades por picadura de garrapatas. En: Ministerio de

- Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [en línea] [consultado el 19/03/2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/enfermedadesEmergentes/Crimea_Congo/docs/PREVENCION_PICADURAS_GARRAPATAS_2020_web.pdf
14. Preventing tick bites. En: Centers for Disease Control and Prevention [en línea] [consultado el 19/03/2023]. Disponible en: https://www.cdc.gov/ticks/avoid/on_people.html
15. Relación no exhaustiva de biocidas autorizados para control de garrapatas. En: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [en línea] [consultado el 19/03/2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/enfermedadesEmergentes/Crimea_Congo/docs/listadorepel1_JUNIO2020.pdf

Fiebre a la vuelta de un viaje internacional

Laura Montes Martín⁽¹⁾, M.^a José Muñoz Vilches⁽²⁾, Milagros García-López Hortelano⁽¹⁾

⁽¹⁾Servicio de Pediatría. Sección de Pediatría Tropical, Consejo al Niño Viajero y Vacunación Internacional.
Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid.

⁽²⁾Servicio de Pediatría. Sección de Enfermedades Infecciosas y Pediatría Tropical.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Hospital Infantil. Sevilla.

Montes Martín L, Muñoz Vilches MJ, García-López Hortelano M. Fiebre a la vuelta de un viaje internacional.
Protoc diagn ter pediatr. 2023;2:441-453.



RESUMEN

La fiebre que aparece durante un viaje internacional o al regreso del mismo es un motivo frecuente de consulta pediátrica, cuyo abordaje ha cambiado tras la pandemia de 2020. Es importante realizar una completa historia clínica del viaje: destino, itinerario, época del año, condiciones de vida, tipo de viajeros (incluyendo *visiting friends and relatives* [VFR]), actividades de riesgo, quimioprofilaxis antipaludícola recibida y vacunas específicas. Hay que recoger los signos clínicos y las características de la fiebre (patrón, duración, etc.) con la mayor precisión posible. La exploración física será minuciosa, se valorará la necesidad de pruebas analíticas de forma individualizada y será esencial descartar el paludismo. Además, en el momento actual es preciso realizar un estudio frente a COVID-19, sin olvidar que en la mayoría de los casos la fiebre se debe a una enfermedad infantil común. El diagnóstico diferencial se hará en función del patrón de fiebre, el periodo de incubación, los signos asociados y los resultados de las pruebas complementarias iniciales. En esta revisión repasamos la patología más relevante causante de fiebre al volver de un viaje: malaria, fiebre tifoidea, enfermedades causadas por arbovirus y enfermedades hemorrágicas, esquistosomiasis, rickettsiosis y enfermedad meningocócica, entre otras, proponiendo un algoritmo de diagnóstico y tratamiento en cada caso y valorando, si fuera necesario, instaurar terapia empírica. Es una prioridad el aislamiento de los casos sospechosos de enfermedades de alta transmisibilidad y letalidad.

Palabras clave: fiebre; Pediatría; malaria; viaje internacional; arbovirus; enfermedades infecciosas.

FEVER IN THE RETURNED PEDIATRIC TRAVELER

ABSTRACT

Fever that appears during or on return from an international trip is a frequent reason for pediatric consultation, having changed its approach after the 2020 pandemic. It is important to take a complete epidemiological clinical history of the trip: destination, itinerary, time of year, conditions of life, type of travelers (including visiting friends and relatives), risk activities, malaria chemoprophylaxis and specific vaccines. The clinical signs and characteristics of the fever (pattern, duration, etc.) should be recorded as accurately as possible. The physical examination will be detailed, assessing the need for analytical tests on an individual basis, being essential and urgent to rule out malaria. In addition, currently, it is necessary to rule out COVID-19. In the differential diagnosis, the common etiologies of our environment should be included based on the pattern of fever, the incubation period, the associated signs and the results of the initial complementary tests. In this review we study the most relevant pathology that causes fever when returning from a trip: malaria, typhoid fever, diseases caused by arboviruses and hemorrhagic diseases, schistosomiasis, rickettsiosis, and meningococcal disease, among others, proposing a diagnosis and treatment algorithm in each case, considering establishing empirical therapy. Isolation of suspected cases of highly transmissible and lethal diseases is a priority.

Key words: fever; Pediatrics; malaria; international travel; arbovirus; infectious diseases.

1. INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años hemos vivido un aumento exponencial de los viajes internacionales, con destinos cada vez más exóticos y de larga distancia. La pandemia COVID ha frenado esta curva. No obstante, es esperable que se retomen los viajes como en la época prepandémica, por lo que debemos estar atentos a las patologías importadas que debamos asistir.

Un estudio de la red GeoSentinel sobre la patología tras el viaje refiere que la mayoría de las enfermedades se debieron a cuadros gastrointestinales (34,0%), febriles (23,3%) y dermatológicos (19,5%)¹. Según datos publicados antes de 2020, el perfil del viajero más frecuente era el turista con destino África y

Asia y con una duración media de estancia de ocho a 21 días. El número de viajeros que se infectan durante el viaje varía entre un 40% y un 80% y más de la mitad de ellos enferman. El paludismo fue el diagnóstico etiológico más común, diagnosticado en el 21% de los viajeros retornados con fiebre². La fiebre al regreso se presenta en un 10-42%, independientemente del destino del viajero. Asimismo, entre los que se desplazan a un país tropical, un 15-70% refiere enfermedades asociadas con los viajes y, de ellos, el 15-54% solicita atención médica, llegando a hospitalizar entre el 1-6%, según las diferentes series publicadas^{3,4}. Wilson y cols. refieren en su estudio que, de los pacientes con fiebre hospitalizados, el 35% presentaba una enfermedad sistémica; el 15%, un cuadro diarreico; y el 14%, manifestaciones respira-

torias. Más del 17% de los viajeros con fiebre tenían una infección prevenible por vacunación o quimioprofilaxis antipalúdica⁵. En el diagnóstico diferencial del síndrome febril en el niño al regreso, se deben tener en cuenta las enfermedades comunes de la infancia, sin olvidar aquellas propias de los países visitados en el último año y, sobre todo, en las últimas 4-6 semanas⁶. Los diagnósticos más comunes ante un episodio febril tras volver del trópico son: malaria, dengue, mononucleosis, rickettsiosis y fiebre tifoidea o paratifoidea⁷. En un 25-40% de los casos, no se puede llegar a un diagnóstico etiológico^{3,8}. En un estudio israelí de 314 viajeros pediátricos, el 80,6% de los turistas refirió que los principales diagnósticos tras el viaje fueron gastroenteritis crónica (30,6%), enfermedades febres (26,4%), dengue (18,1%), malaria (12%) y lesiones dermatológicas (25,2%); cabe destacar, además, que un 10,8% presentaba eosinofilia⁹.

Actualmente, en todos los viajeros con fiebre, independientemente de sus manifestaciones clínicas, es imprescindible descartarse infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). Además, hay que descartar patógenos multirresistentes, como productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) o enterobacterias extremadamente resistentes. La tuberculosis y la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aunque menos frecuentes como causa de fiebre, no se pueden olvidar³.

En esta actualización pretendemos orientar sobre la evaluación inicial y el manejo de estos niños. Los viajeros procedentes de países tropicales se pueden agrupar en¹⁰:

- **Viajeros turistas:** aquellos que regresan de una zona tropical. Suelen ser niños sanos y

presentar buena situación socioeconómica. Se incluyen el grupo de adolescentes mochileros y aquellos que realizan turismo de aventura.

- **Visiting friends and relatives (VFR):** hijos de inmigrantes que viven en nuestro país y vuelven al país de origen para visitar a amigos y familiares. Pueden permanecer períodos prolongados en el país de destino.
- **Niños inmigrantes o adoptados:** originarios de zonas tropicales que se desplazan a España a vivir. Presentan condiciones socioeconómicas, sanitarias y nutricionales precarias.
- **Hijos de profesionales de alto riesgo:** cooperantes, misioneros o ingenieros del campo.
- Los últimos grupos son los que presentan mayor riesgo, bien por la duración más prolongada o por la baja percepción de enfermar. Wilson y cols., en un estudio europeo en niños donde el 53% de los viajeros eran VRF, el 43,4% eran turistas y el 2,4% eran inmigrantes, documentaron que la mayoría de infecciones fueron autolimitadas y no precisaron valoración por un especialista⁵.

2. ETIOLOGÍA

Aunque son múltiples los patógenos causales importados de los procesos febriles tras un viaje al trópico, se deben valorar varios factores: el momento de aparición de la fiebre en relación con los períodos de incubación (**Tabla 1**), las actividades del paciente mientras viaja (**Tabla 2**), la clínica y el país visitado y, por supuesto, la ruta realizada⁶.

Tabla 1. Periodo de incubación

Corto (< 1 semana)	Medio (1-3 semanas)	Largo (> 3 semanas)
SARS-CoV-2 (COVID-19)	SARS-CoV-2 (COVID-19)	Malaria por especies no <i>Plasmodium falciparum</i>
Zika	Malaria por <i>Plasmodium falciparum</i>	Tuberculosis
Chikungunya	Dengue	Absceso hepático amebiano
Dengue	Fiebre tifoidea	Esquistosomiasis aguda
Fiebre amarilla	Brucelosis	Hepatitis virales
Bacterias entéricas	Enfermedad de lyme	Leishmaniasis visceral
Fiebre paratifoidea	Fiebre Q	Tripanosomiasis americana
Fiebres hemorrágicas	Leptospirosis	Tuberculosis
Gripe	Rickettsiosis	
Peste	Tripanosomiasis africana	
Rickettsiosis	Enfermedades por virus hemorrágicos	
Infección respiratoria aguda	Infección aguda por VIH	

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2. Actividad de riesgo durante el viaje asociado a enfermedades

Exposición	Microorganismos frecuentes	Microorganismos menos frecuentes
Alimentos no cocinados	<i>Salmonella</i> no <i>typhi</i>	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Trichinella</i> , <i>Entamoeba</i>
Agua no potabilizada	Virus hepatitis A, <i>Salmonella</i> no <i>typhi</i> , <i>Escherichia coli</i>	<i>Vibrio cholerae</i>
Ingesta de lácteos no pasteurizados	<i>Brucella</i> , micobacterias atípicas	<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Listeria</i> , <i>Coxiella burnetii</i>
Baños en agua dulce	<i>Schistosoma</i>	<i>Leptospira interrogans</i>
Contacto con animales	<i>Brucella</i> , <i>Coxiella burnetii</i>	Virus de la rabia, <i>Francisella</i> , <i>tularensis</i> , <i>Yersinia pestis</i>
Picaduras de insectos	<i>Plasmodium</i> , virus dengue, <i>Rickettsia</i> , virus chikungunya	<i>Francisella tularensis</i> , <i>Trypanosoma</i>
Contacto con enfermos	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Arenavirus</i> , <i>Filoviridae</i> , <i>Bunyaviridae</i> , <i>Flavivirus</i>
Mordedura de garrafa	<i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Rickettsia</i>	Fiebres hemorrágicas virales
Mariscos poco cocidos	Virus hepatitis A	Vibriones, <i>Clonorchis</i> , <i>Paragonimus</i>
Contacto sexual	Virus herpes, sífilis, gonorrea, clamidia, VIH, hepatitis (A, B o C)	Zika y fiebres hemorrágicas virales (virus del Ébola)

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

2.1. Enfermedades relevantes

2.1.1. Malaria

El paludismo o malaria es causado por el parásito *Plasmodium* y transmitido por el mosquito *Anopheles* hembra infectado. Afecta principal-

mente a las áreas tropicales de América del Sur, África y Asia. Se caracteriza por fiebre y puede asociar malestar general, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, mialgias y anemia. Los períodos de incubación más prolongados son más probables en individuos semiinmunes y/o que reciben profilaxis antipalúdica inco-

rrecta. El diagnóstico se establece mediante la visualización de parásitos en la gota gruesa y pruebas rápidas de antígenos y se confirma por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específica para *Plasmodium* que determina la especie. El tratamiento se especifica en la **Tabla 3**.

La malaria por *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) es una emergencia pediátrica por su elevada mortalidad, considerando que “toda fiebre procedente de área endémica es malaria hasta que se demuestre lo contrario”. Así, aunque la fiebre aparezca en contexto de otros posibles cuadros, siempre se deberá descartar.

2.1.2. Fiebre tifoidea

La fiebre tifoidea está producida por *Salmonella typhi* y *Salmonella paratyphi A, B o C* y ambas pueden causar un cuadro similar. La transmisión es fecal-oral. Las manifestaciones clásicas incluyen bradicardia acompañando a la fiebre y exantema macular asalmonado en tronco, dolor abdominal, cefalea y fiebre. El diagnóstico se realiza mediante el aislamiento del microorganismo en sangre, médula ósea, heces u orina. El hemocultivo suele ser positivo en el 60-80% de los casos y su sensibilidad es mayor durante la primera semana.

El tratamiento de la fiebre tifoidea se ha complicado por el desarrollo y la rápida diseminación mundial de organismos resistentes. En el sudeste asiático han surgido cepas resistentes a múltiples fármacos (MDR), incluidos ampicilina, trimetoprim-sulfametoazol (TMP-SMX) y cloranfenicol, que se han extendido rápidamente, y en África, en 2018 suponían hasta un 75%. En 2016 se describió en Pakistán una

cepa extremadamente resistente (XDR), que incluye resistencia, además de las descritas, a fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación y que mantiene sensibilidad frente a azitromicina y derivados carbapenémicos¹¹. Es fundamental tener en cuenta esta posibilidad ante un niño procedente de esta zona con sospecha de fiebre tifoidea. El tratamiento según país de procedencia se especifica en la **Tabla 3**.

2.1.3. Infecciones por arbovirus

Se trata de virus RNA que se transmiten por vectores artrópodos como mosquitos y garrapatas. La mayoría de las infecciones por arbovirus suelen ser asintomáticas o se acompañan de un cuadro febril inespecífico benigno. El dengue es la enfermedad por arbovirus más extendida en todo el mundo. A continuación, hacemos referencia a las más representativas.

Dengue

Está causado por uno de los cuatro serogrupos del virus dengue (DENV), género *Flavivirus*. Existe una protección cruzada transitoria entre los cuatro serogrupos, que se debilita y desaparece durante los meses posteriores a la infección, por lo que se podría padecer dengue de forma sucesiva y generar, además, mayor susceptibilidad de desarrollar fiebre hemorrágica. Se transmite por mosquitos *Aedes aegypti* (*A. aegypti*) o *Aedes albopictus* (*A. albopictus*) y es endémica en más de 100 países tropicales y subtropicales de América, Asia, África y el Pacífico. Hoy en día es la principal causa de fiebre tras un viaje a Centroamérica y Sudamérica. La infección suele presentarse en tres fases: febril, crítica y de convalecencia¹².

Tabla 3. Tratamiento según enfermedad^{11,13-16}

Malaria	<ul style="list-style-type: none"> Malaria complicada: artesunato intravenoso inicialmente, hasta poder pasar a vía oral y continuar con derivados de artemisinina combinados Malaria no complicada: derivados de artemisinina orales (Ver capítulo de malaria)
Dengue/zika/chikungunya/ fiebre amarilla	<p>Fluidoterapia y antipiréticos Evitar ácido acetilsalicílico Vigilar plaquetas y la aparición de signos de gravedad</p>
Fiebre tifoidea	<ul style="list-style-type: none"> En la enfermedad no complicada: <ul style="list-style-type: none"> África subsahariana (excepto Kenia y Nigeria): ciprofloxacino 30 mg/kg/día (máx. 1 g/día) en 2 dosis oral u ofloxacino 15-30 mg/kg/día en 2 dosis oral durante 7-10 días Sur de Asia, Pakistán u otras áreas con alto riesgo de sensibilidad reducida a las fluoroquinolonas: azitromicina 10-20 mg/kg/día (máx. 1 000 mg/día) en 1 dosis oral durante 5-7 días En la enfermedad complicada: <ul style="list-style-type: none"> Pakistán o Irak: meropenem 20-40 mg/kg/dosis (máx. 6 g/día) en 3 dosis oral durante 10-14 días Fuera de Pakistán o Irak: ceftriaxona 50 a 100 mg/kg/día (máx. 4 g/día) en 1-2 dosis iv o cefotaxima 150 a 200 mg/kg/día (máx. 8 g/día) en 3-4 dosis iv durante 10-14 días. Si se sospecha resistencia, valorar meropenem
Rickettsiosis	<ul style="list-style-type: none"> Doxiciclina^a: 4,4 mg/kg/día (máx. 100 mg/dosis) en dos dosis vía oral o iv; la duración será variable y dependerá de la especie. Consultar protocolo de enfermedades transmitidas por artrópodos Alternativa: <ul style="list-style-type: none"> Azitromicina 10 mg/kg/día (máx. 500 mg/día) una dosis al día oral Ciprofloxacino 20-30 mg/kg/día (máx. 1,5 g/día) en 2 dosis oral
Esquistosomiasis aguda (fiebre de Katayama)	Iniciar tratamiento con corticoides orales (3-7 días) y posteriormente añadir praziquantel 40-60 mg/kg/día en 2-3 dosis oral durante 1 día. Valorar repetir un ciclo de praziquantel a partir de la 4. ^a semana
Brucelosis	<ul style="list-style-type: none"> Niños ≥ 8 años: doxiciclina 4,4 mg/kg/día (máx. 200 mg/día) en 2 dosis oral durante 6 semanas asociado a uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Rifampicina 15-20 mg/kg/día (máx. 900 mg/día) en 1 dosis oral durante 6 semanas o Gentamicina 5 mg/kg/día en 1 dosis vía im o iv durante los primeros 7-10 días o Estreptomicina 15-40 mg/kg/día (máx. 1 g/día) en 1 o 2 dosis por vía im o iv durante las primeras 2 o 3 semanas Niños ≤ 8 años: sustituir doxiciclina por TMP-SMX. TMP 10 mg/kg/día (máx. 320 mg) en 2 dosis vía oral junto con rifampicina 15-20 mg/kg/día (máx. 900 mg/día) en 1 dosis oral durante 6 semanas
Estrongiloidiasis	<ul style="list-style-type: none"> Ivermectina: 200 µg/kg/día (máx. 12 mg/día) en 1 dosis oral durante 1 o 2 días Alternativa: albendazol 200-400 mg/12 horas oral durante 3-5 días. Repetir mensualmente durante 3 meses Hiperinfestación: ivermectina 200 µg/kg/día (máx. 12 mg/día) en 1 dosis/día oral durante 2 semanas o valorar asociarlo con albendazol
Fiebre Q	<ul style="list-style-type: none"> Niños ≥ 8 años: doxiciclina 4,4 mg/kg/día (máx. 200 mg/día) en dos dosis oral durante 2 semanas Niños ≤ 8 años: TMP-SMX 8-12 mg/kg/día (máx. 320 mg TMP/día) en 2 dosis oral durante 2 semanas
Hepatitis A y E	Tratamiento de soporte
Fiebres hemorrágicas	Aislamiento en alto nivel + tratamiento de soporte

TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoaxazol; **im:** intramuscular; **iv:** intravenoso. ^aLa Academia Americana de Pediatría respalda el uso de doxiciclina en niños de cualquier edad si se administra durante menos de 21 días.

- **Fase febril:** se caracteriza por temperatura alta y de comienzo brusco acompañada de cefalea, dolor con los movimientos oculares, vómitos, mialgias y artralgias; en el 50% de casos, tras 2-5 días del inicio de la fiebre puede aparecer una erupción macular transitoria (descrita coloquialmente como "islas blancas en un mar rojo"). Puede acompañarse de manifestaciones hemorrágicas, leucopenia y trombopenia. Las enzimas hepáticas elevadas (sobre todo, aspartato aminotransferasa [AST]) son comunes en esta fase febril. Tiene una duración de 3-7 días y, después, la mayoría se recupera sin complicaciones.
- **Fase crítica:** tras la desaparición de la fiebre, un 5% de pacientes desarrolla un síndrome caracterizado por hemorragia, shock y disfunción de órganos, conocido como dengue hemorrágico. La mayoría son infecciones secundarias más de 18 meses después de la primera infección o tienen lugar en niños menores de un año de edad. Se acompañan de trombocitopenia moderada, aumento transitorio en el tiempo de tromboplastina parcial activada y disminución en los niveles de fibrinógeno. La fase crítica dura de 24 a 48 horas. La mortalidad en este momento alcanza el 10% y disminuye al 1% si se realiza una hidratación intravenosa adecuada.
- **Fase de convalecencia:** la fuga de plasma y la hemorragia se resuelven, los signos vitales se estabilizan y los líquidos acumulados se reabsorben.

El 75% de los infectados presenta formas leves o asintomáticas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece (2009) un esquema

de clasificación revisado con las siguientes categorías¹²:

- **Dengue sin signos de alarma:** antecedente de viaje a un área endémica más fiebre y dos de los siguientes signos o síntomas: náuseas, vómitos, erupción, dolor de cabeza, dolor ocular, dolor muscular o dolor en las articulaciones, leucopenia, prueba de torniquete positiva.
- **Dengue con signos de alarma:** además de lo descrito previamente, dolor o sensibilidad abdominal, vómitos persistentes, edemas (ascitis, derrame pleural), sangrado de mucosas, somnolencia o inquietud, hepatomegalia > 2 cm y aumento del hematocrito concurrente con una rápida disminución del recuento de plaquetas. Si aparecen estos signos, es necesario valorar ingreso por el riesgo de progresar hacia un dengue grave.
- **Dengue grave:** incluye al menos uno de los siguientes signos: fuga capilar grave que conduce a shock, disnea, sangrado severo, alteración de la conciencia o fallo multiorgánico.

El tratamiento se especifica en la **Tabla 3**.

Otros arbovirus: zika y chikungunya

Son arbovirus que se transmiten a través de mosquitos *A. aegypti* o *A. albopictus* infectados y que causan epidemias en América del Sur o sudeste asiático. Se presentan con fiebre, exantema y artralgias muy llamativas en el caso del chikungunya o conjuntivitis en el del zika. A diferencia del dengue, no se asocian con cuadros hemorrágicos.

Otras fiebres hemorrágicas

Están causadas por diferentes virus. Es excepcional presentar una fiebre hemorrágica tras un viaje internacional a zonas endémicas, pero es importante mencionar esta patología por la gravedad y la necesidad de aislamiento que precisan. Suelen presentar fiebre, manifestaciones hemorrágicas y afectación multiorgánica. La fácil transmisibilidad de estos virus por contacto directo, fómites o fluidos, así como la alta mortalidad asociada, requieren que el pediatra que valore al menor con sospecha utilice un adecuado equipo de protección personal. Dicho menor deberá ser trasladado a unidades especiales de aislamiento de alto nivel. Debe sospecharse en caso de fiebre que aparece en menos de tres semanas de exposición al potencial vector o a una persona infectada con al menos dos manifestaciones hemorrágicas, como exantema petequial, púrpura, epistaxis, hemoptisis o sangrado gastrointestinal. Las pruebas de laboratorio objetivan leucopenia, trombopenia, elevación de las transaminasas y alteraciones en la coagulación. Las formas más representativas son la **fiebre por virus del Ébola**, **fiebre Lassa o Marburg** y **fiebre de Crimea-Congo**. Cuando se sospeche, será necesario contactar con las autoridades sanitarias y/o Salud Pública para valorar individualmente el caso.

La **fiebre amarilla** se transmite por los mosquitos *A. aegypti* y *Aedes haemagogus*, que habitan en los bosques de regiones tropicales de América del Sur y África subsahariana. Aunque la mayoría solo presenta síntomas leves e inespecíficos, un 10-20% asocia cuadro grave con afectación hepática-renal e ictericia. El diagnóstico se establece mediante serología o PCR. Se puede prevenir con una

vacuna específica, que confiere inmunidad duradera y es obligatoria para entrar a múltiples países.

2.1.4. *Esquistosomiasis*

Es causada por gusanos platelmintos del género *Schistosoma*, se adquiere al entrar en contacto con agua dulce contaminada con cercarias (la forma infecciosa del parásito) y es endémica en África, algunas regiones de América del Sur, sudeste asiático y Oriente Medio. La esquistosomiasis aguda (síndrome de Katayama) se caracteriza por fiebre, urticaria, angioedema, mialgias, artralgia, tos seca, diarrea, dolor abdominal y dolor de cabeza. El diagnóstico se realiza por sospecha clínica, eosinofilia severa y visualización del parásito en heces o en orina. El tratamiento se especifica en la **Tabla 3**.

2.1.5. *Rickettsiosis*

La rickettsiosis abarca un grupo de enfermedades infecciosas causadas por ocho especies del género *Rickettsia*, entre las que destacan *Rickettsia africae*, *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia conorii* (fiebre exantemática mediterránea) y *Rickettsia typhi*, que se transmiten por vectores, principalmente garrapatas, con amplia distribución geográfica. Se presentan con fiebre y exantema y pueden asociar escaras o adenitis. El diagnóstico se establece mediante serología o PCR. Para la mayoría de los pacientes, el tratamiento de elección sigue siendo la doxiciclina, ya que no se han descrito resistencias. El tratamiento se especifica en la **Tabla 3¹³**. Para más información, consultar el capítulo de enfermedades transmitidas por artrópodos.

2.1.6. COVID-19

Tras la pandemia por SARS-CoV-2 en 2020, es necesario añadir esta infección en el diagnóstico diferencial de fiebre y síntomas respiratorios. Debido a su alta transmisibilidad, el transporte aéreo facilita la propagación entre los pasajeros, lo que hace muy probable esta infección tras un viaje. El diagnóstico se establece mediante prueba rápida de antígenos o PCR de ácidos nucleicos.

2.1.7. Enfermedad meningocócica

En cuanto a la infección por *Neisseria meningitidis*, se han descrito 12 serogrupos, los más importantes de los cuales son A, B, C, W, Y y X. Tiene una distribución mundial y se asocia con elevada morbilidad y mortalidad. Se presenta de forma epidémica y estacional en el denominado “cinturón subsahariano”, que comprende 26 países, desde Senegal hasta Etiopía. El riesgo de contraer la enfermedad en esta zona es más alto si se viaja en temporada seca (de diciembre a junio) y se mantiene contacto prolongado con la población local. El periodo de incubación oscila entre dos y diez días. La enfermedad meningocócica se caracteriza por la aparición aguda de fiebre, náuseas, vómitos, cefalea, confusión y exantema purpúrico. Para los niños viajeros a estas zonas, se recomienda la vacuna tetravalente. La necesidad de iniciar de forma rápida una antibioterapia empírica y efectiva es fundamental por su alta letalidad y serias secuelas.

3. ENFOQUE DIAGNÓSTICO

3.1. Anamnesis

- **Historial médico:** antecedentes relevantes previos. Alergias conocidas. Es importante comprobar que el calendario vacunal es

acorde a la edad y, en pacientes adoptados e inmigrantes, que está actualizado (verificar cartilla vacunal firmada y sellada). Además, si acudió a la consulta del viajero y recibió vacunación específica para el viaje o incluso quimioprofilaxis contra la malaria, se deberá reflejar y comprobar siempre la adherencia al tratamiento.

- **Datos del viaje:**

– **Destino:** es fundamental el destino del viaje, especificando no solo el país, sino la zona visitada, medio rural o urbano e itinerario completo. Según el lugar visitado, sospecharemos etiología diferente como principal causa de fiebre⁷:

- África subsahariana: malaria (principalmente, *P. falciparum*), dengue, rickettsiosis, esquistosomiasis aguda o meningitis meningocócica. Son menos frecuentes tripanosomiasis africana, chikungunya y fiebre entérica.
- Caribe: dengue y chikungunya, malaria y zika, histoplasmosis aguda o leptospirosis.
- América del Sur: el dengue sigue siendo la etiología más frecuente de fiebre, seguido de las causas entéricas, como virus intestinales y salmonelosis/shigellosis o amebiasis, además de chikungunya, paludismo (principalmente, *Plasmodium vivax* [*P. vivax*]), zika, bartonelosis, leptospirosis e histoplasmosis.
- Asia central y meridional: dengue, paludismo (*P. vivax*), fiebre tifoidea y chikungunya.

- Sudeste asiático: dengue, malaria, chikungunya y leptospirosis.

– **Fechas:** es importante conocer la duración del viaje y el tiempo en cada parada. Las estaciones cambian la prevalencia de las patologías. Así, la enfermedad meningocócica aumenta durante la estación seca y las enfermedades transmitidas por mosquitos son más frecuentes durante la estación húmeda (encefalitis japonesa, malaria o diferentes arbovirosis).

– **Alojamiento:** el hotel tiene menos riesgo que cualquier otra vivienda y es importante el material del que está construido el alojamiento. Los entornos rurales suelen favorecer las enfermedades transmitidas por el agua y por artrópodos y roedores.

– **Motivo del viaje:** los viajeros VFR tienen más riesgo de incumplir las recomendaciones preventivas (quimioprofilaxis, consumo de agua embotellada, uso de repelentes, etc.) y, por lo tanto, de contagio de enfermedades transmisibles por contacto o por vía respiratoria. Además, no siempre consultan antes del viaje. Los hijos de los cooperantes son también un grupo de riesgo.

– **Actividad de riesgo durante el viaje asociado a enfermedades:** consumo de agua no potable o alimentos poco cocidos, picaduras de insectos, exposición a animales o contacto sexual (**Tabla 2**).

– **Patrón de la fiebre y clínica:** es importante recoger la fecha de inicio de la fiebre, así como su patrón (diaria, intermitente,

continua, nocturna, vespertina, etc.), y completar una buena anamnesis para reconocer los síntomas asociados (**Figura 1**).

3.2. Exploración física

Es importante realizar una exploración minuciosa, especificando lesiones cutáneas, linfadenopatías, afectación ocular, aumento del hígado o el bazo, lesiones genitales y hallazgos neurológicos (**Figura 2**).

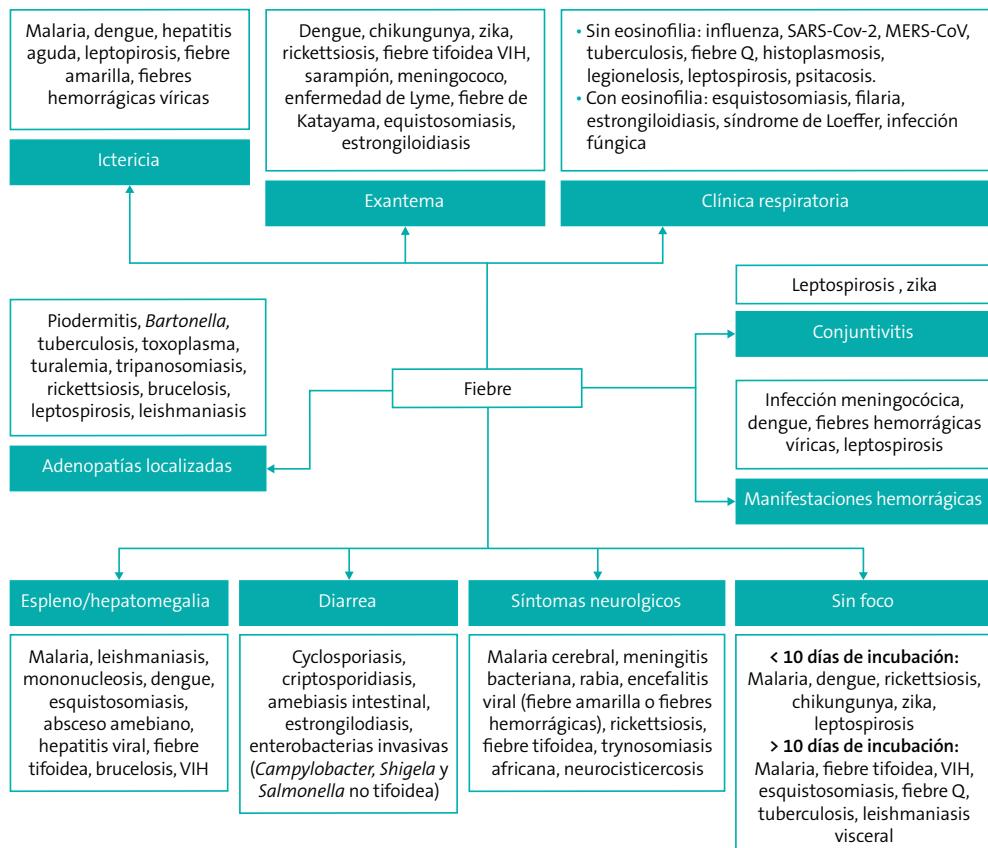
3.3. Pruebas complementarias

La evaluación inicial debe incluir las pruebas de primera línea, que orienten el diagnóstico y descarten causas graves y de segunda línea dependiendo de los síntomas y signos (**Tabla 4**). Si procede de área endémica de malaria, deben realizarse pruebas para descartarla, y si fueran negativas, valorar realizar nueva extracción en las siguientes 24-72 horas.

4. ACTITUD TERAPÉUTICA

A la llegada del menor, se debe evaluar a este mediante el triángulo de evaluación pediátrica (TEP). Los hallazgos físicos que indican una enfermedad grave que justifica una intervención inmediata incluyen inestabilidad hemodinámica, dificultad respiratoria, manifestaciones hemorrágicas y hallazgos neurológicos como confusión, somnolencia, rigidez en el cuello o déficits focales. En primer lugar, habrá que estabilizar al paciente si lo precisa e iniciar un tratamiento empírico usando siempre antibioterapia intravenosa de amplio espectro. Si procede de área endémica, habrá que valorar asociar tratamiento antipalúdico con derivados de artemisinina o, en su defecto, quinina y clindamicina (**Figura 2**).

Figura 1. Principales causas de fiebre según síntomas/signos asociados.



VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

4.1. Tratamiento

Se debe dirigir el tratamiento según la enfermedad más probable (**Tabla 3**).

4.2. Medidas de aislamiento

Serán necesarias en niños con signos hemorrágicos procedentes de zonas donde se han comunicado casos de fiebres hemorrágicas, además de aislamiento por contacto o respiratorio dependiendo de la sospecha de infección.

4.3. Criterios de ingreso

- Hemorragia, inestabilidad hemodinámica, deshidratación, distrés respiratorio o deterioro neurológico.
- Sospecha de enfermedad infecciosa que requiera aislamiento.
- Patología de base que pueda predisponer a enfermedad grave.
- Sospecha o confirmación de malaria: pacientes con cualquier criterio de malaria

Figura 2. Actuación ante un niño con fiebre que procede de zona tropical.

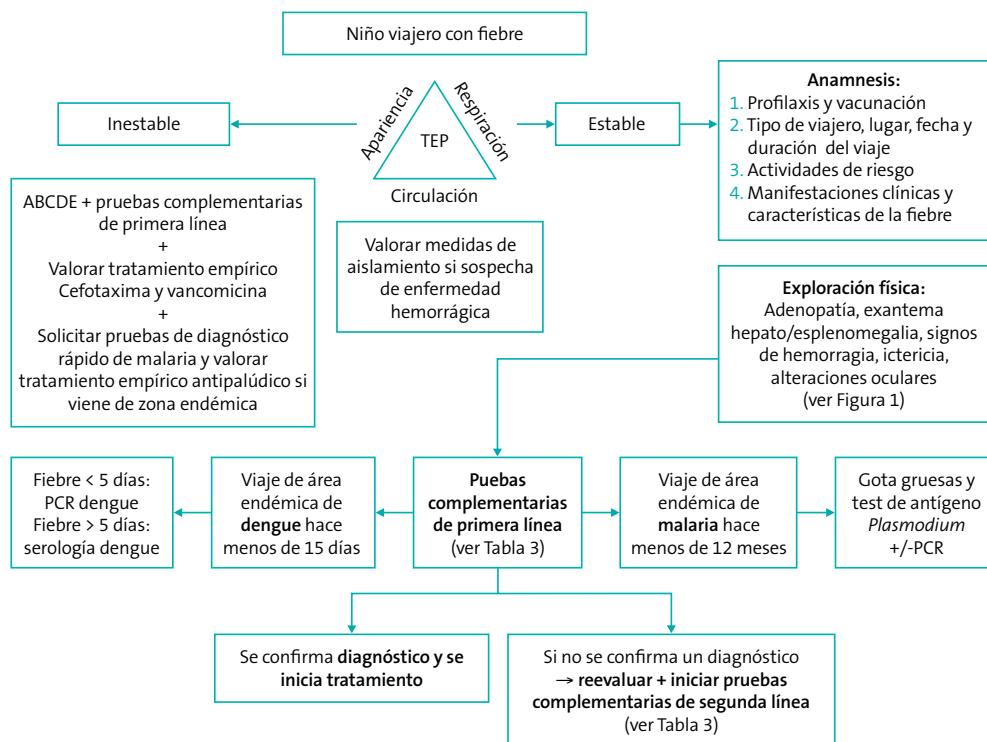


Tabla 4. Pruebas complementarias

Primera línea/iniciales	Segunda línea/según clínica o hallazgos en la exploración
Hemograma, coagulación	Serologías: arbovirus, rickettsias, helmintos, hepatitis
Bioquímica con perfil renal y hepático + PCR	Test rápido dengue
Hemocultivo/urocultivo	Parásitos (<i>Schistosoma</i>) en orina
Gota gruesa, test rápido de <i>Plasmodium</i>	Heces en fresco (ameba)
Coprocultivo y parásitos en heces x 3 muestras	Parásitos en sangre (microfilarias) y piel (filarias)
Mantoux +/- IGRA	PCR <i>Plasmodium</i>
Radiografía de tórax	Cultivos según síntomas
	Baciloscopía, cultivo micobacterias, IGRA
	Médula ósea (<i>Leishmania</i>)
	Pruebas de imagen

IGRA: prueba de liberación de interferón gamma; **PCR:** proteína C reactiva. Fuente: Bustamante Amador J, García-López Hortelano M. Síndrome febril en el niño viajero. En: Guerrero-Fernández J, Cartón Sánchez A, Barreda Bonis A, Menéndez Suso J, Ruiz Domínguez J. Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría - Hospital de la Paz. 6.a ed. Madrid: Panamericana; 2017. pp. 1513-9.

- grave o *P. falciparum* o intolerancia oral o edad < 3 años.
- Sospecha o confirmación de dengue con signos de alarma o hemorrágico.
 - Intolerancia oral.
 - Situación de riesgo social o que no asegure un buen cumplimiento y seguimiento.
- ## BIBLIOGRAFÍA
1. Leder K, Torresi J, Libman MD, Cramer JP, Castelli F, Schlagenhauf P, et al. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011. Ann Intern Med. 2013;158(6):456-68.
 2. Angelo KM, Kozarsky PE, Ryan ET, Chen LH, Sotir MJ. What proportion of international travellers acquire a travel-related illness? A review of the literature. J Travel Med. 2017;24(5):10.
 3. Abdel-Haq A, Asmar BI. Fever in the returned pediatric traveler. Global Pediatr Health. 2021;8:1-16.
 4. Fink D, Wani RS, Johnston V. Fever in the returning traveller. BMJ. 2018;360:j5773.
 5. Wilson ME, Weld LH, Boggild A, Keystone JS, Kain KC, von Sonnenburg F, et al. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. Clin Infect Dis. 2007;44(12):1560-8.
 6. García Vázquez E, Hernández Torres A, Moral Escudero E, Herrero Martínez JA, Gómez Gómez J, Segovia Hernández M. Protocolo diagnóstico del síndrome febril importado. Medicina (Madrid). 2018;12(57):3385-9.
 7. Wilson ME. Evaluation of fever in the returning traveler. En: UpToDate [en línea] [consultado el 10/03/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-fever-in-the-returning-traveler>.
 8. Thwaites GE, Day NP. Approach to fever in the returning traveler. N Engl J Med. 2017;376(6):548-60.
 9. Rabinowicz S, Schwartz EJ. Morbidity among Israeli paediatric travellers. J Travel Med. 2017;24(6).
 10. Bustamante Amador J, García-López Hortelano M. Síndrome febril en el niño viajero. En: Guerreiro-Fernández J, Cartón Sánchez A, Barreda Bonis A, Menéndez Suso J, Ruiz Domínguez J. Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría - Hospital de la Paz. 6.^a ed. Madrid: Panamericana; 2017. pp. 1513-9.
 11. Ryan ET. Treatment and prevention of enteric (typhoid and paratyphoid) fever. En: UpToDate [en línea] [consultado el 17/03/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-enteric-typhoid-and-paratyphoid-fever>.
 12. Organización Mundial de la Salud (OMS). Dengue. Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control: nueva edición. OMS; 2009.
 13. Sexton DJ, McClain MT. Other spotted fever group rickettsial infections. En: UpToDate [en línea] [consultado el 10/03/2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/other-spotted-fever-group-rickettsial-infections?search=rickettsia&source=search_result.
 14. Bosilkovski M. Brucellosis: treatment and prevention. En: UpToDate [en línea] [consultado el 10/03/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/brucellosis-treatment-and-prevention?search=BRUCELLA>.
 15. Leder K. Strongyloidiasis. En: UpToDate [en línea] [consultado el 01/03/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/strongyloidiasis?search=Estrongyloidiasis>.
 16. Raoult D. Treatment and prevention of Q fever. En: UpToDate [en línea] [consultado el 10/03/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-q-fever>.

