

HEMOCULTIVOS EN EL SERVICIO DE PEDIATRÍA ION SOLCA GUAYAQUIL JUNIO 2018-2019.

Dr. Aníbal Bonilla Núñez¹, Md. Bárbara Guzmán Benítez², Dra. Fabiola Aveiga Reinoso³.

*Especialista en Pediatría ION SOLCA - Hospital Alcívar 1
Médico Residente Pediatría Hospital Alcívar 2
Patóloga Clínica Área Microbióloga ION SOLCA 3*

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La creciente resistencia de los microorganismos hace necesaria la monitorización continua de los gérmenes y su sensibilidad a los antibióticos.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio prospectivo de marzo 2018 a junio 2019, con aislamiento bacteriano en hemocultivos y cultivos de vía central, en pacientes neutropénicos febriles hospitalizados en el área de pediatría del ION SOLCA GUAYAQUIL. Resultados: Se tomaron 634 cultivos de sangre con una positividad del 15,7%. Bacterias Grampositivas 54%. *Stafilococcus aureus* representó el 31%, *Stafilococcus hominis* (20%), *Stafilococcus epidermidis* (19%) *Stafilococcus hemolyticus* 17%, *Stafilococcus saprofiticus* 13%. Bacterias Gram negativas la *Escherichia coli* dominó con un 30%, *Klebsiella pneumoniae* 28%, *Acinetobacter* 18%, *Pseudomona aeruginosa* 13%, *Enterobacter* 9%, *Proteus* 2%.

Respecto a la sensibilidad bacteriana, las Grampositivas fueron 100% sensibles a vancomicina, linezolid y tigeciclina; mientras que las Gramnegativas mantienen una sensibilidad de 80% a la amikacina, 93% a imipenem y meropenem, 88% a piperacilina- tazobactam, 98% a la tigeciclina, 78% a ciprofloxacina, 78% a cefepime y 78 % a ceftazidima.

CONCLUSIÓN: La incidencia fue mayor para las bacterias Grampositivas con buena sensibilidad a la vancomicina, linezolid y tigeciclina mientras que las Gram negativas tiene una buena sensibilidad a la amikacina, carbapenémicos, piperacilina/ tazobactam y tigeciclina. Las *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas fueron solo sensibles a tigeciclina y colistin.

PALABRAS CLAVE: cultivos de sangre, neutropenia, estafilococo, bacterias multirresistentes

ABSTRAC

INTRODUCTION: The increasing antibiotic resistance to the isolated microorganisms in blood cultures in neutropenic patients makes essential the continued monitoring of the germs and its antibiotic susceptibility.

MATERIALS AND METHODS: A prospective study was designed during March 2018 to June 2019 with blood cultures of patients with febrile neutropenia hospitalized in the pediatric area of ION SOLCA Guayaquil. Results: Out of the collected 634 blood cultures, a positivity of 15.7% of cases was found; with a clear trend toward Gram-positive bacteria, accounting for 8.5% of the total isolates. *Staphylococcus aureus* represented the most common species among the Gram-positive, isolated in 31% of cases; followed by *Staphylococcus hominis* (20%) and *Staphylococcus epidermidis* in 18% and *Escherichia coli* in 30% from the Gram-negative group. Regarding the sensitivity found, Gram-positive bacteria (coagulase positive) had 100% sensitivity for linezolid, vancomycin, and tigecycline; while Gram-negatives maintained a sensitivity of 92% to amikacin, 35% to cefepime, 35% to ceftazidime, 64% to ciprofloxacin, 100% to imipenem, 100% to meropenem, 71% to piperacillin- tazobactam, and 97% to tigecycline.

CONCLUSION: The incidence was greater for Gram- positive bacteria. There is a good sensitivity to vancomycin, linezolid, and tigecycline for Gram-positive bacteria; and to amikacin, carbapenems, and tigecycline for Gram- negatives. Multidrug-resistant KPC bacteria were only sensitive to tigecycline and colistin.

KEY WORD: blood cultures, paediatrics, neutropenia, staphylococcus, multidrug- resistant bacteria

INTRODUCCIÓN

La creciente resistencia de los microorganismos hace necesaria la monitorización continua de los gérmenes y su sensibilidad a los antibióticos

En el cáncer pediátrico, la neutropenia febril es una complicación de la quimioterapia. Los pacientes de alto riesgo deben ser hospitalizados y manejados en los primeros 30 minutos con antibióticos de amplio espectro que incluyan cobertura para *Pseudomonas aeruginosa*. El tratamiento empírico deberá ser modificado de acuerdo al resultado de los cultivos y la situación clínica. (1) Dada la variabilidad en el tiempo de la sensibilidad de los microorganismos, se hace necesaria la monitorización continua de los gérmenes a fin de guiar la terapia empírica inicial. (2)

En la década de los 70, los bacilos Gram-negativos (BGN) causaban 60-70% de las bacteriemias en pacientes neutropénicos, en las décadas siguientes se produjo un ascenso relativo de las infecciones por bacterias Gram-positivas (BGP). Reportándose además la resistencia creciente de los microorganismos a los antimicrobianos comúnmente utilizados. (3, 4)

El objetivo de este estudio fue identificar en niños con cáncer ingresados en el área de Hospitalización pediátrica del ION SOLCA Guayaquil, durante un período de 15 meses, los microorganismos aislados del torrente sanguíneo y su perfil de susceptibilidad, a fin de establecer un esquema antibiótico empírico inicial efectivo en el manejo de la neutropenia febril.

Materiales y Métodos

Es un estudio prospectivo de 15 meses comprendido entre marzo del 2018 a junio del 2019, con solo hemocultivos y cultivos de vía central, tomados en pacientes menores de 18 años, ingresados con neoplasias hematológicas y no hematológicas, en el área de Pediatría del Instituto Oncológico Nacional SOLCA Guayaquil.

Los hemocultivos fueron tomados directamente de sangre periférica y los recultivos de vías venosas centrales o implantofix. La recolección de datos se realizó a través de hojas estadísticas y se efectuó la tabulación de cultivos positivos identificando los gérmenes y su sensibilidad.

Los hemocultivos fueron sometidos al Sistema BACTEC 9050, identificados por el Sistema API 20 E para enterobacterias y API 20 NF para bacterias no fermentadoras, y finalmente el antibiograma por el Sistema ATB.

Resultados

Durante el período de estudio ingresaron a Pediatría 241 pacientes, 138 (57%) con neoplasias hematológicas y 103 (43%) no hematológicas.

De las neoplasias hematológicas 108 fueron leucemias: 84 linfoblásticas y 20 mieloblasticas. Además 30 linfomas: 19 Hodgkin, 11 no Hodgkin.

En los 241 pacientes ingresados, se tomaron 634 cultivos, 68% hemocultivos y 32% cultivos de vía central 100 (15.7%) fueron positivos. De los positivos, 8.5% fueron bacterias Gram-positivas y 7.2% Gram-negativas.

De los 100 cultivos positivos aislados 54 correspondieron: *Staphylococcus aureus*: 17, *Staphylococcus hominis*: 11, *Staphylococcus epidermidis*: 10; *Staphylococcus haemolyticus*: 9, *Staphylococcus saprophyticus*: 7. 46 fueron bacterias gramnegativas: 14 *E. coli*, 13 *Klebsiella pneumoniae*, 6 *Pseudomonas* especies, 5 *Acinetobacter baumannii*, 4

Enterobacter aerogenus, 3 *Acinetobacter iwoffi*, 1 *Proteus mirabilis*.

Sensibilidad a los Antibióticos

El *Staphylococcus aureus* fue sensible 100% a vancomicina, linezolid y tigeciclina, 88% a trimetropinsulfametoxazol, 58% a ciprofloxacino y clindamicina y 47% a oxacilina. Entre los estafilococos coagulasa negativos (no aureus) la sensibilidad a los antibióticos fue: vancomicina, linezolid y tigeciclina 100%; Clindamicina 28% y ciprofloxacina 47%, trimetropinsulfametoxazol 61%.

En cuanto a la sensibilidad de las bacterias Gram- negativas: al cefepime 78%, ceftazidima 78%, ciprofloxacina 78%, piperacilina- tazobactam 88%, amikacina 80%, imipenem, meropenem 93% y tigeciclina 100% (excluyendo las *Pseudomonas*)

Tablas comparativas de Gram- positivos y Gram- negativos

Teniendo como referencia estudios previos realizados en ION SOLCA, podemos observar que la sensibilidad de las bacterias Gram positivas a la vancomicina, linezolid y tigeciclina se ha mantenido en 100% durante un período de 12 años. La sensibilidad a la clindamicina y oxacilina ha ido disminuyendo paulatinamente,

| GRAM + | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2013 | 2014 | 2018 | 2019 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| VANCO | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| LINE 1 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| AMP | | | | | | | | | |
| SULB 4 | 5 | 58 | 5 | 18 | 4 | 50 | 8 | | |
| CLINDA 5 | 0 | 69 | 3 | 59 | 2 | 61 | 1 | 45 | 28 |
| ERITRO 4 | 7 | 59 | 8 | 39 | 2 | 61 | 8 | 45 | |
| OXA | 42 | 4 | 65 | 8 | 73 | 0 | 31 | | 17 |
| TMS | 55 | 2 | 83 | 3 | 82 | 9 | 62 | 00 | 61 |
| TIGA | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

Tabla N° 1. Grado de sensibilidad a los antibióticos de las bacterias Gram positivas en los últimos 12 años.

| GRAM- | 2005 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2013 | 2014 | 2018 | 2019 |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| AMK | 68 | 65 | 85 | 87 | 42 | 90 | 87 | 94 | 97 | 80 |
| CFZ | 59 | 70 | 75 | 75 | 90 | 84 | 70 | 71 | 67 | 78 |
| CFX | 54 | 50 | 59 | 68 | 58 | 63 | 45 | 55 | 64 | |
| CFP | 46 | 59 | 67 | 70 | 95 | 61 | 65 | 58 | 67 | 78 |
| CIPRO | 62 | 87 | 86 | 85 | 69 | 67 | 70 | 73 | 73 | 78 |
| IMI | 91 | 91 | 97 | 92 | 95 | 82 | 89 | 99 | 77 | 93 |
| MERO | 95 | 96 | 98 | 95 | 95 | 86 | 93 | 99 | 87 | 93 |
| TAZO | 88 | 74 | 95 | 87 | 100 | 81 | 85 | 80 | 64 | 88 |

Tabla N° 1. Grado de Sensibilidad a los antibióticos de las bacterias Gram negativas en los últimos 14 años

Discusión

De los 241 pacientes en el estudio, se obtuvieron 100 cultivos positivos con su respectivo antibiograma. La incidencia fue mayor para los Gram-positivos (54%), lo cual distingue a la década del '80 en que se reportaba un predominio de infecciones causadas por bacilos Gram-negativos. (5, 6) El cambio en la epidemiología en pacientes con neutropenia febril, se debe probablemente a tratamientos quimioterapéuticos más mieloablativos que llevan a mayor intensidad y duración de la neutropenia, aumento del

tiempo de internación y, por consiguiente, incremento de las infecciones por gérmenes nosocomiales. (7, 8) Se afirma también que la elevada frecuencia de estafilococos coagulasa negativos se debe al incremento en el uso de dispositivos intravasculares de larga duración, intensidad de la neutropenia causada por la quimioterapia y uso de profilaxis antibiótica para bacterias Gram- negativas. (9, 10, 11).

No se presentó ningún caso de candidemia durante el período estudiado, lo cual se distingue de datos que indican que las infecciones fúngicas han aumentado su frecuencia durante la última década en niños con NF. (12) *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* fueron las prevalentes, seguido de *Aspergillus* spp. (13, 15) Creemos que la falta de aislamiento de candidas en nuestro trabajo se debe al uso temprano de fluconazol, anfotericina o caspofungina, aún sin aislamiento del germen, tomando como parámetros la persistencia de la fiebre, la neutropenia mayor a 5 días y los hallazgos en las imágenes.

Teniendo como referencia estudios previos realizados en ION SOLCA, la sensibilidad de las bacterias Gram- positivas a la vancomicina, linezolid y tigeciclina se ha mantenido en 100% durante un período de más de 10 años. La sensibilidad a la clindamicina y oxacilina ha ido disminuyendo paulatinamente. En cuanto a la sensibilidad de las bacterias Gram- negativas en nuestro estudio destaca una buena sensibilidad a la amikacina con un 80%, carbapenémicos 93%, tigeciclina 84% y piperacilina/tazobactam 88%. La sensibilidad a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación se mantiene para el cefepime 78%, se mantiene para la ceftazidima de 78%. La tigeciclina 98% tiene menores tasas de resistencia. (16, 17, 18)

De acuerdo con los resultados obtenidos vemos un predominio de estafilococos coagulasa negativos, poco sensibles a la oxacilina y clindamicina, 100% sensibles a la vancomicina, linezolid y tigeciclina, dependiendo del paciente preferimos la vancomicina. Hay discusión si los Estafilococos coagulasa negativos son patógenos o no, se tratan de acuerdo al caso.

En hospitalizados para Estafilococos aureus usamos vancomicina, linezolid, cuando se usa tigeciclina suspendemos la vancomicina.

En ambulatorios la clindamicina y el TMS tienen buena sensibilidad, no usamos ciprofloxacina por la resistencia que induce, salvo situaciones puntuales.

En cuanto a Gram negativos *Proteus mirabilis*, *Pseudomona*, *Enterobacter aerogenes* y *Acinetobacter iwoffii* fueron muy sensibles.

Acinetobacter baumannii en cambio fue poco sensible al cefepime (40%), imipenem, meropenem, ampicilina/sulbactam y piperacilina/tazobactam (60%), 80% a ciprofloxacina y 90% a tigeciclina. La *E coli* mantuvo una buena sensibilidad a imipenem, meropenem y tigeciclina (100%), poco sensible a cefepime (35%), y sensibilidad mediana al piperacilina/tazobactam (71%) y a la ciprofloxacina (64%), La *Klebsiella pneumoniae* fue solo 100% sensible a la tigeciclina y con buena sensibilidad al imipenem, meropenem y amikacina (92%), piperacilina/tazobactam (84%) y a cefepime (76%).

Nos llama la atención que a pesar del uso frecuente de antibióticos, los gérmenes aislados mantienen una buena sensibilidad y poca resistencia a los fármacos usados, creemos que el manejo ordenado de los antibióticos siguiendo un esquema empírico predeterminado, modificado de acuerdo a los aislamientos, foco infeccioso, gravedad del cuadro y características del huésped, hasta ahora han sido satisfactorios,

En los pacientes con neutropenias profundas y prolongadas realizamos cultivos de vigilancia, originalmente nasal, faríngeo y perianal, por costos se limitó a nasales y perianales, revisamos los resultados obtenidos en 6 meses y la conclusión fue que los faríngeos y los nasales fueron poco productivos, la mayor parte de las veces con flora normal, no se aislaron estafilococos metilino resistentes, neumococos penicilino resistentes, ni *aspergillus*; por el contrario con los perianales hemos podido detectar bacterias Gram negativas multiresistentes, *Klebsiellas* BLEE y KPC, *Stenotrophomonas maltophilia*, aislamientos que pueden ayudar a dilucidar el germen responsable de la neutropenia febril, facilitando su manejo. No se aislaron enterococos resistentes.

CONCLUSIÓN

La sensibilidad de los cultivos de sangre fue del 15,7%, la mayoría fueron bacterias Gram- positivas, de las cuales el Estafilococo aureus fue el más frecuente. Nuestro esquema de tratamiento inicial empírico de cefepime con o sin amikacina o piperacilina/tazobactam con o sin amikacina; progresando según evolución a carbapenémicos, hasta ahora ha dado buenos resultados, pero cada vez se hace necesario el empleo de antibióticos como la tigeciclina y el colistin. El empleo de la vancomicina se hace en casos específicos y al inicio del manejo de sepsis grave con germen desconocido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kbudu R, Kizilocak H. Febrile neutropenia in children with cancer: Approach to diagnosis and treatment. *CurrPediatr Rev*. 2018. 217-218.
2. Solis Y, Alvarez A, Fuentes D, De la Barra D, Aviles C, et al. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago. *Rev Chile Infect*. 2012. 156-62.
3. Rose W, Veeraraghava B, Pragasa A, Verghese V. Antimicrobial susceptibility profile of isolate from pediatric blood stream infections. *IndianPediatr*. 2014. 752-3.
4. Oliveira AL, De-Souza M, Carvalho Diaz VM. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi drug resistant gramnegative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *BoneMarrowTransplant*. 2007. 775-81.
5. Canan O, A. K. Microorganisms isolated from cultures and infection focus and antibiotic treatments in febrile neutropenic children from Sanliurfa, Turkey. *TheTurkishJournal of Pediatrics*. 2016. 47-53.
6. Freifeld A, B. E. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *ClinInfectDis*. 2011. 56-93.

7. Santolaya M, Rabagliati R, Bidart T, Paya E, Guzman A, Morales R, et al. Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev. ChilInfect.* 2005. 79-113.
8. Oguz A, Karadeniz C, Citak EC, Cil v, Eldes N. Experience with cefepime versus meropenem as empiric monotherapy for neutropenia and fever in pediatric patients with solid tumors. *PediatrHematolOncol.* 2006. 245-253.
9. Freifeld A, Bow EJ, Sepkowitz K, Boeckh MJ, Ito JJ, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2011. 56-93.
10. Kobayashi S. I. M. Clinical analysis of combination therapy for febrile neutropenic patients in childhood cancer. *PediatricInt.* 2013. 65-71.
11. Trecarichi E, Tumbarello M. Antimicrobial- resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *CurrOpinInfectDis.* 2014. 200-10.
12. Lucero Y, Brucher R, Alvarez A, Becker A, Cofre J, Enriquez N, et al. Infeccionmicotica profunda en niños con cancer, neutropenia y fiebre, en Chile. *RevMed Chile.* 2002. 304-8.
13. Boilee G, Safari C, Thiery G, Bergeron A, de Miranda S, Menotii J, et al. Clinical Picture of Pneumocystis jiroveci pneumonia in cancer patients. *Chest.* 2007. 1305-10.
14. Ramphal R, Grant R, Dzolganovski B, Constantin J, Telier R, Alien U, et al. Herpes simplex virus in febrile neutropenic children undergoing chemotherapy for cancer: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2007. 700-4.
15. Tager F, Zolezzi R, Folatre B, Navarrete C, Rojas P. Respiratory virus infections in children with acute lymphoblastic leukemia and febrile neutropenia; a prospective study. *RevChilInfectol.* 2006. 118-23.
16. Bonilla A. Perfil microbiológico de infecciones en pediatría SOLCA Guayaquil. *Revista Oncología SOLCA.* 2005. 15: 135-139.
17. Bonilla A. Perfil microbiológico de infecciones en pediatría SOLCA Guayaquil. *Revista Oncología SOLCA.* 2001. 11: 191-199.
18. Bonilla A, Alcívar D, Fuentes H. Hemocultivos en pediatría Instituto Oncológico Nacional (ION) SOLCA. 2014.
19. Chambers H. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 2006. 11: 1095-110.
20. Ko K S, Song J H, Lee M Y, Park S, Kwon K T, Heo S T, et al. Antimicrobial activity of tygeciline against recent isolates of respiratory pathogens from Asian countries. *DiagnMicrobiolInfectDis* 2006; 55: 337-41.
- 21- Betriu C, Rodríguez-Avial I, Gómez M, Culebras E, López F, Álvarez J, et al. Antimicrobial activity of tygeciline against clinical isolates from Spanish medical centers. Secondmulticenterstudy. *DiagnMicrobiolInfectDis.* 2006. 56: 437-44.
22. Hurtado I, Trujillo M, Restrepo A, Garcer C, Tamayo C, Mesa J. Experiencia con el uso compasivo de tigeclina en pacientes pediátricos infectados por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas. *Rev. Chil. Infectol.* 2012. 29: 313-321

Correspondencia:

Dr. Anibal Bonilla Núñez

Email: anibalbon@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

El penfigoide ampollosa (PA) es una enfermedad ampollosa adquirida, de tipo inmunitario, donde se producen anticuerpos dirigidos contra la membrana basal. Dentro de su patogenia se destacan dos mecanismos: inmunológico: determinado por la presencia de anticuerpos e inflamatorio: dado por la acción de polimorfonucleares produciendo la liberación de las enzimas proteolíticas que dañarían la unión dermoepidérmica. (1, 2, 3, 4) Se ha demostrado además que dentro de sus factores desencadenantes puede darse por la administración de fármacos, además de ser inducido por fototerapia, radioterapia, vacunas e infecciones víricas, con la aparición de las lesiones de 1 día a 4 semanas después. Su incidencia es baja, menos de 100 casos reportados en edad pediátrica, en pacientes menores y mayores de un año, con ligero predominio en el sexo femenino, menor afectación acral y mayor implicación genital. (5, 6, 7) A pesar de su escasa frecuencia y más sobre la localización del mismo, se presenta el caso de un escolar que inicialmente fue abordado como un eccema dishidrótico severo con recurrencia de sus lesiones, con mayor compromiso de piel y mucosas y con resultados de inmunohistoquímica que dieron el diagnóstico definitivo de penfigoide ampollosa.

Caso clínico

Paciente masculino, escolar de 8 años de edad, con antecedente de dermatitis atópica, presentando lesiones dérmicas tipo pústulas localizadas en pies, pruriginosas que evolucionan a vesículas y ampollas con drenaje serohemático escaso, con distribución ascendente hasta región inguinal y afectación de manos con presencia de placas y ampollas; de 10 días de evolución previo a su ingreso hospitalario, manejado ambulatoriamente sin mejoría, produciendo dolor de moderada intensidad en miembros inferiores y limitación para la marcha.

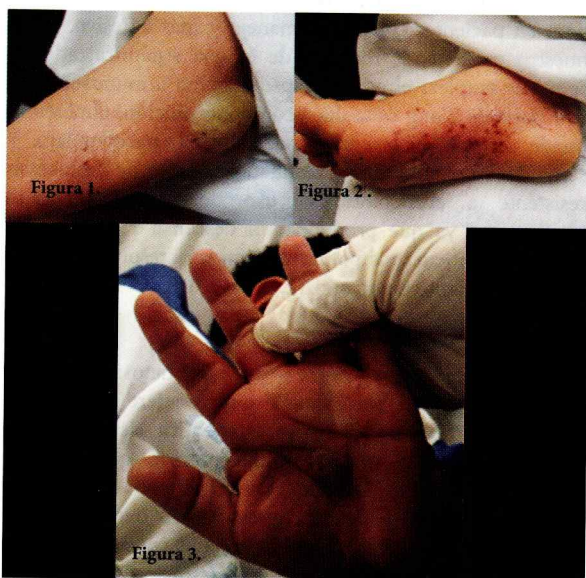


Figura 1, 2, 3. Paciente con lesiones tipo pápulas, placas que desaparecen a digitopresión, con micro vesículas y ampollas de localización de predominio acral.

Se realizó estudios complementarios con biometría que reporta eosinofilia, biopsia de piel tipo punch con reporte de hallazgos histológicos compatibles con dermatitis atópica / eccema dishidrótico severo, además se descartaron causas virales y micóticas. Valorado por la especialidad de Dermatología quien pauta ciclo corto de corticoide vía oral, antimicótico para prevención ante desbalance de microbioma cutáneo y posible proliferación de dermatofitos a nivel de manos y pies, antibioticoterapia intravenosa con oxacilina para evitar sobreinfección bacteriana. Por parte del servicio de Cirugía plástica realizaron limpiezas quirúrgicas con drenaje de ampollas y colocación de parche hidrocólicoide. Fue valorado por Alergología quien cataloga por síntoma nasales, bronquiales y cutáneos previos como rinitis alérgica leve persistente y dermatitis atópica leve acompañado de variante dishidrótica. Se mantuvo hospitalizado por 14 días con mejoría de las lesiones y enviado de alta con corticoide vía oral.



Figura 4, 5. Lesiones en manos y pies posterior a limpieza quirúrgica y drenaje de ampollas.

Sin embargo, a las dos semanas de externación presenta nuevamente lesiones tipo ampollas tensas de diferentes tamaños de contenido seroso y otras de contenido serosanguinolento además de vesículas y pápulas eritematosas a nivel de áreas acrales, tórax y compromiso de mucosa oral. Siendo nuevamente hospitalizado, realizándose estudio histopatológico con reporte de piel con ampolla subepidérmica extensa que contiene neutrófilos, fibrina y numerosos eosinófilos, además de estudio de inmunofluorescencia directa que reporta Ig G y C3 positivo en zona de membrana basal con extensión a anexos cutáneos compatible con Penfigoide ampollosa.



Figura 6. Lesiones papulares, vesiculares, ampollares en tórax anterior.

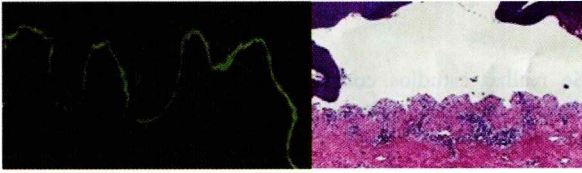


Figura 7.8. Inmunofluorescencia directa y examen microscópico con histopatología con reporte de Penfigoide ampoloso.

Se inició manejo en Unidad de Quemados, en seguimiento multidisciplinario por servicios de cirugía plástica para nuevas curaciones y limpiezas quirúrgicas, reumatología, ante la sospecha de enfermedad autoinmune, solicitando estudios complementarios y fondo de ojo a descartar Síndrome de Sjogren asociado, la misma que dio resultados negativos; hematología debido a su patología de base se consideró descartar anemia hemolítica asociada, además de posibles etiologías, como signo paraneoplásico del pénfigo como Linfoma No Hodgkin y neuroblastoma; realizándose abordaje respectivo con resultados negativos, por el servicio de dermatología se indicó instaurar pulsos de corticoides intravenoso por tres días, empleo de dapsona, presentando poca respuesta al tratamiento, y mayor compromiso de mucosa oral, disfagia, y episodios de obstrucción bronquial, por lo que al ser catalogado como un penfigoide ampuloso recalcitrante a esteroides se inicia inmunoglobulina intravenosa para lograr mediar el trastorno autoinmunitario, la misma que recibió por 2 ocasiones, persistiendo compromiso oral, siendo beneficiario al uso de agente inmunomodulador como el mofetil micofenolato justificado como un agente ahorrador de esteroide, potenciar el efector inmunomodulador para frenar la respuesta autoinmune ante el compromiso cutáneo mucoso, asociado a corticoide vía oral y dapsona. Además, por cultivo de piel con presencia de *Stafilococcus aureus* meticilino resistente se empleó el uso de vancomicina y gentamicina. Posterior a 27 días de la nueva hospitalización y con el abordaje terapéutico empleado se evidenció notable mejoría y resolución de las lesiones, siendo dado de alta con medicación y controles por la consulta externa de especialidades.



Figura 9.10. Lesiones ampolares en resolución a nivel de abdomen y en manos en el segundo ingreso hospitalario.

DISCUSIÓN

El Penfigoide Ampoloso es una dermatosis autoinmune, con una incidencia de aproximadamente 0.2 a 3 casos nuevos por cada 100.000 habitantes en edad adulta, en cuanto a edad pediátrica existen pocos casos documentados, teniendo en cuenta que existen dos picos de incidencia en pacientes menores y mayores de un año. En los niños menores de un año hay mayor afectación de palmas, plantas y cara, en cuanto a los niños mayores predominan las lesiones a nivel de mucosas y de formas generalizadas. (1, 2, 4, 5)

Dentro de su patogenia se destacan dos mecanismos: inmunológico: determinado por la presencia de anticuerpos, en su mayoría de clase IgG que se unen a dos proteínas hemidesmosómicas de los queratinocitos basales, que son los antígenos BP180 y BP230. E inflamatorio: dado por la acción de polimorfonucleares que serían activados por la fracción de los autoanticuerpos, produciendo la liberación de las enzimas proteolíticas que dañarían la unión dermo-epidérmica. Se ha demostrado además que dentro de sus factores desencadenantes puede darse por la administración de fármacos como espironolactona, furosemida, bumetanida, D-penicilamina, amoxicilina, ciprofloxacino entre otros, además de ser inducido por fototerapia, radioterapia, vacunas e infecciones víricas, con la aparición de las lesiones de 1 día a 4 semanas después. Se acompaña de prurito intenso, inicialmente las lesiones son tipo vesículas que evolucionan a ampollas de mayor tamaño con contenido seroso o serosanguinolento, localizado en tronco y superficie flexora de extremidades, el signo de Nikolsky es negativo. (2, 4, 5, 6) Es importante destacar que las ampollas se resuelven sin dejar cicatriz, pero puede observarse una hiperpigmentación postinflamatoria. Su diagnóstico se basa en los datos clínicos, histológicos e inmunológicos. En edad pediátrica se deben cumplir los siguientes cuatro criterios a) edad menor o igual a 18 años; b) clínica de ampollas a tensión con afectación variable de mucosas; c) ampolla subepidérmica con eosinofilia en la histopatología, y d) inmunofluorescencia directa con depósitos lineales de IgG y/o C3, o una inmunofluorescencia indirecta positiva con anticuerpos IgG antimembrana basal. (1, 2, 5, 7)

El PA debe diferenciarse de otras enfermedades ampollosas subepidérmicas, como dermatitis herpetiforme, epidermolisis ampollosa adquirida, dermatosis IgA lineal, y el eccema dishidrotico severo, entre otros. Su pronóstico es bueno, mejor que la variedad del adulto, y menos agresivo, con una respuesta rápida al tratamiento con resolución del proceso en menos de un año. (10, 11, 12, 13). En el caso clínico presentado llama la atención su pobre respuesta a la terapéutica inicial empleada. El tratamiento de esta patología en el paciente pediátrico requiere de corticoides vía oral en los casos más leves, pero en pacientes con difícil manejo y más agresivo, como nuestro paciente, se requiere de terapia sistémica, además se puede emplear el uso de dapsona como inmunosupresor, con dosis de 25mg cada día, acorde a evolución, también se puede emplear, ciclosporinas, azatioprina, micofenolato. Y se ha documentado mayor resultado en casos de dermatosis resistente a corticoides, el uso de inmunoglobulinas intravenosas ya que producen un descenso rápido de los niveles de anticuerpos patógenos con una resolución de las lesiones en menos de un año. (2, 7, 11, 13)

CONCLUSIÓN

El penfigoide ampoloso es una dermatosis ampollar adquirida, de tipo autoinmune que requiere del empleo temprano y oportuno de una terapéutica sistémica, con efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, que conlleve a la desaparición de la formación de ampollas, y mejorar las lesiones ya existentes. En nuestro caso tiene una gran importancia al ver que inicialmente fue considerado otro tipo de enfermedad ampollosa que no resolvió con la primera línea de tratamiento, donde hubo un empeoramiento de las lesiones y tuvo la necesidad de recurrir a una terapéutica

más avanzada, como es el uso de las inmunoglobulinas y de agentes inmunomoduladores además de requerir del apoyo de otras especialidades para su manejo.

Bibliografía

1. Dedee F Murrell, Mae Ramirez-Quizon, (2020) Manejo y pronóstico del penfigoide bulloso., Up To Date. Obtenido el 20 de Septiembre del 2020.
2. Fuertes de Vega, I., Iranzo-Fernández, P., y Mascaró-Galy, JM (2014). Penfigoide ampolloso: guía de manejo práctico. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 105 (4), 328–346. doi: 10.1016 / j.ad.2012.10.022.
3. Majmudar V, Herath D, O'Toole EA, Harrison A. Bullous pemphigoid of childhood: a rare disease with diagnostic and management challenges. *Clin Exp Dermatol*. 2010; 35: 213 - 4
4. Harper's textbook of pediatric dermatology, Fourth edition. | Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 2020
5. Ruiz-Restrepo JD, Quintero-Picón MA, Trujillo-Gaviria L. Penfigoide ampolloso ¿Reconoce esta clave diagnóstica? *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2020; 28 (1): 8-14
6. Valdivielso-Ramos, M., Velázquez, D., Tortoledo, A., & Hernanz, J. M. (2011). Penfigoide ampolloso infantil en relación con la vacunación hexavalente, meningococo y neumococo. *Anales de Pediatría*, 75(3), 199–202. doi:10.1016/j.anpedi.2011.04.009
7. Fox JC, Kenkare S, Petronic-Rosic V, Soltani K, Sethi A. Bullous pemphigoid in late childhood successfully treated with mycophenolate mofetil as an adjuvant therapy. *Pediat Dermatol*. 2010; 27: 537 - 8
8. Ruiz-Villaverde, R. y Sánchez-Cano, D. (2011). Penfigoide ampolloso infantil. *Anales de Pediatría*, 74 (4), 285-286. doi: 10.1016 / j.anpedi. 2010. 10. 009
9. Waisbourd-Zinman O, Ben-Amitai D, Cohen AD, Feinmesser M, Mimouni D, Adir-Shani A, et al. Bullous pemphigoid in infancy: clinical and epidemiologic characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:41—8
10. Velásquez MM, Hoyos JG, Castro LA. Enfermedades ampollosas autoinmunitarias. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2012; 127-41.
11. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy For patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: 825-35
12. Elsevier. Revista Farmacia Profesional. Artículo "Dishidrosis Tratamiento". X. Garcia-Navarro, F. Corella, E. Roé, J. Dalmau, Ll. Puig. Servicio de Dermatología. Hospital Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Vol. 20, Núm. 4, Abril 2006.
13. López Jornet, Pía, & Bermejo Fenoll, Ambrosio. (2005). Tratamiento de penfigos y penfigoides. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* (Ed. impresa), 10(5), 410-411. Recuperado en 18 de noviembre de 2020, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-44472005000500005&lng=es&tlng=es.

Correspondencia:

Md. Evelyn Ordoñez
Email: evelyn_egk@hotmail.com