

Infecciones oportunistas asociadas al tratamiento sistémico con glucocorticoides en el niño con enfermedad crónica diferente de la enfermedad hemato-oncológica

L.M. Prieto Tato*, E. Fernández Cooke**

*Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. Universidad Complutense de Madrid

**Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid



Resumen

Los glucocorticoides se encuentran entre los tratamientos más utilizados y efectivos para controlar las enfermedades inflamatorias y autoinmunes en niños. La administración continuada de corticoides sistémicos conlleva una importante respuesta antiinflamatoria e inmunosupresora que se asocia a un mayor riesgo de infecciones. Algunas de estas infecciones, como la varicela, son inmunoprevenibles, pero existen otras infecciones oportunistas que requieren de un cribado y/o un tratamiento antimicrobiano específico para evitar su posterior aparición y que son el objetivo de revisión de este artículo. Estas enfermedades son: la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, la tuberculosis y la infección por *Strongyloides stercoralis*.

Abstract

Corticosteroids constitute a first-line therapy for children suffering from nonmalignant immune-mediated diseases. Long-term use of systemic corticosteroids leads to a significant anti-inflammatory and immunosuppressive status that is associated with an increased risk of infections. Some of these infections, such as chickenpox, are vaccine preventable diseases, so prior adherence to an age-based immunization schedule is critical. There are other opportunistic infections that require screening and/or specific antimicrobial prophylaxis/treatment to prevent their reactivation and which are on the focus of this review: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, tuberculosis, and *Strongyloides stercoralis* infection.

Palabras clave: Esteroides; Inmunosupresión; Infecciones oportunistas; Cribado; Profilaxis.

Key words: Steroids; Immunocompromised Host; Opportunistic Infection; Screening; Prophylaxis.

OBJETIVOS

- Reconocer el riesgo y tipo de infecciones en un niño y adolescente en tratamiento prolongado con corticoides sistémicos.
- Orientar la indicación y tipo de la profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* en el niño con enfermedad crónica que va a iniciar tratamiento con corticoides orales.
- Orientar las pruebas de cribado frente a la tuberculosis y la estrongiloidosis, así como el tratamiento posterior en el niño con enfermedad crónica, que va a iniciar tratamiento con corticoides orales.
- Definir el papel del pediatra de Atención Primaria en la evaluación de estos pacientes.

Introducción

La administración continuada de corticoides sistémicos induce una importante respuesta antiinflamatoria e inmunosupresora que puede conllevar un mayor riesgo de infecciones, incluyendo infecciones oportunistas.

Los niños con enfermedades crónicas, diferentes a la enfermedad hemato-oncológica (enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades reumatológicas, síndrome nefrótico...), requieren a menudo tratamiento

inmunosupresor. En estos niños, es frecuente el tratamiento con glucocorticoides en las primeras líneas terapéuticas. Este tratamiento se puede prolongar en el tiempo; por ejemplo, aproximadamente el 50 % de los niños con enfermedad inflamatoria intestinal y más del 30 % de los niños con síndrome nefrótico son clasificados como dependientes de corticoides^(1,2).

Desde su descubrimiento en la década de 1940, los glucocorticoides se encuentran entre los tratamientos más utilizados y efectivos para

controlar las enfermedades inflamatorias y autoinmunes. El receptor de glucocorticoides (RG) es expresado en casi todas las células del cuerpo humano y regula genes implicados en el desarrollo, metabolismo y respuesta inmune⁽³⁾. La unión del glucocorticoide con el RG altera la señalización de reguladores transcripcionales inflamatorios clave, como son NF- κ B y AP-1, lo que conlleva una represión de la respuesta inflamatoria y otros fenómenos que se asocian a un estado de inmunosupresión⁽³⁾. Sobre esta base, los glucocorticoides van a alterar: los procesos de opsonización y función fagocítica, aumentando con ello el riesgo de infecciones bacterianas; de la migración y proliferación de células T, aumentando el riesgo de infección por micobacterias, virus y hongos; y la alteración de la proliferación eosinofílica con aumento de apoptosis, lo que resulta en un mayor riesgo de infección parasitaria⁽⁴⁾.

La administración continuada de corticoides sistémicos induce, por tanto, una importante respuesta antiinflamatoria e inmunosupresora que puede conllevar un mayor riesgo de infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Una infección oportunista es una enfermedad causada por un patógeno que habitualmente no afecta, o lo hace con mucho menos frecuencia e intensidad, a las personas con un sistema inmune sano.

En un estudio de más de 2.000 adultos con enfermedad de Crohn, el uso de glucocorticoides sistémicos se asoció a un mayor riesgo de infecciones [*Hazard ratio* (HR) 2,40 (1,33-4,35)]⁽⁵⁾. En niños con artritis idiopática juvenil, también se ha observado este mayor riesgo de infección asociado a corticoides [OR 2 (1-4)]⁽⁶⁾. Sin embargo, en ambos casos, la mayoría de estas infecciones fueron leves, y solo el 2,2 % y el 2,8 %, respectivamente, correspondieron a infecciones oportunistas^(5,6). Los estudios realizados en Atención Primaria también muestran este mayor riesgo de infección. Así, en un estudio realizado a partir del registro de datos de Atención Primaria en Reino Unido, se evaluó el riesgo de infección en más de 275.000 adultos, a los que se les prescribieron glucocorticoides por vía oral durante más de 15 días. En comparación con aquellos con la misma enfer-

medad subyacente, pero no expuestos a glucocorticoides, se observó un mayor riesgo de celulitis [HR 2,01 (1,83-2,19)] e infección del tracto respiratorio inferior [HR 5,84 (5,61-6,08)]⁽⁷⁾.

Aunque existen numerosas infecciones oportunistas que se han relacionado con la administración sistémica de corticoides (p. ej., candidiasis, zóster, enfermedad por micobacterias no tuberculosas, aspergilosis y criptococosis), muchas de ellas se pueden prevenir con vacunas, y han sido objeto de excelentes revisiones previas⁽⁸⁾. Este capítulo se centrará en aquellas patologías no inmunoprevenibles, pero para las que existen otras estrategias de prevención que han demostrado una disminución de su aparición y/o minimización de complicaciones posteriores tras la introducción de los corticoides, como son: la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, la tuberculosis y la infección por *Strongyloides stercoralis*. Aunque en todo paciente procedente de zona endémica o hijo de una madre procedente de zona endémica no estudiada, se recomienda el estudio frente a la enfermedad de Chagas con la solicitud de una serología frente a *Trypanosoma cruzi*, no se ha observado que las dosis altas de corticoides se asocien a unas mayores tasas de reactivación de la enfermedad de Chagas ni a una evolución más grave⁽⁹⁾.

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

La profilaxis con TMP-SMX frente a la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en niños sin infección por VIH ni enfermedad oncohematológica, pero en tratamiento con glucocorticoides por una enfermedad crónica o autoinmune, se realizará de forma individualizada, teniendo en cuenta factores adicionales (enfermedad de base, linfopenia, otros fármacos inmunosupresores...) que impliquen un mayor riesgo de enfermedad.

Pneumocystis spp. es un hongo muy ubicuo. La mayoría de los seres humanos se infectan con *Pneumocystis* a una edad temprana, permaneciendo asintomáticos o presentando síntomas respiratorios leves. Para las edades de 2 a 4 años, más del 80 % de los niños han adquirido anticuerpos contra *Pneumocystis* spp.

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) es una enfermedad que ocurre fundamentalmente en niños inmunodeprimidos, muy bien caracterizada en aquellos con: infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer, receptores de un trasplante de órgano sólido (TOS), trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o inmunodeficiencias primarias (IDP) celulares. La quimioprofilaxis contra la PJP con antibióticos es eficaz en estos pacientes, con reducciones de hasta el 85 % de la tasa de enfermedad en pacientes que usaron trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)⁽¹⁰⁾.

La incidencia de PJP en niños ha mostrado una disminución de más de un 60 % entre 1997 y 2012 en los EE.UU., en gran medida relacionada con la reducción en los casos asociados a la infección por el VIH. Un 36 % de los casos que se describieron fueron en niños con cáncer, 13,5 % en niños con IDP, 11 % en TPH/TOS y 3,5 % en niños con enfermedades autoinmunes o inflamatorias⁽¹¹⁾. En una serie reciente de un hospital español, se recogieron los 25 casos de PJP en niños durante tres décadas. Si bien, el 72 % de los casos ocurrieron en niños con infección por VIH-1, IDP, cáncer, TPH o TOS, un 20 % ocurrió en pacientes con una enfermedad autoinmune o crónica en tratamiento inmunosupresor. La mortalidad a los 30 días fue del 20 %⁽¹²⁾.

Las características clínicas de PJP en los niños son: fiebre, taquipnea, disnea y tos. El inicio puede ser repentino o insidioso, con síntomas inespecíficos que van progresando, con o sin presencia de fiebre, hasta la insuficiencia respiratoria con hipoxemia. El examen físico puede mostrar dificultad respiratoria y estertores.

La mayoría de los niños con PJP desarrollan progresivamente una hipoxia grave, con presión arterial de oxígeno baja (PaO₂ típicamente <70 mmHg). El valor de láctico deshidrogenasa en sangre suele estar aumentado, en probable relación a una infiltración linfocitaria en el pulmón como respuesta a la infección, aunque este hallazgo no es específico de la PJP. Las radiografías de tórax revelan, con mayor frecuencia, infiltrados parenquimatosos difusos bilaterales con apariencia de "vidrio deslustrado" o un patrón reticulogranular, pero también

pueden ser normales o tener solo infiltrados parenquimatosos leves.

El diagnóstico definitivo de PJP requiere la demostración del organismo en tejidos o fluidos pulmonares en presencia de neumonitis. El lavado broncoalveolar es el procedimiento diagnóstico de elección para la mayoría de los niños. La sensibilidad oscila entre el 55-97 % y los resultados pueden ser positivos durante ≥ 72 horas después del inicio del tratamiento, por lo que el tratamiento debe iniciarse ante la sospecha clínica y no debe demorarse. Sobre la muestra clínica, se realizan tinciones de visualización del hongo (Gomori, Wright o Giemsa) o técnicas moleculares. La detección del hongo en muestras de jugo gástrico o esputo inducido son muy sugestivas de infección⁽¹³⁾. De igual forma, en los últimos años, la detección de beta-D-glucano en sangre, un marcador panfúngico en pacientes con cuadro clínico compatible puede ser útil en el diagnóstico⁽¹⁴⁾.

TMP-SMX es el tratamiento de elección para la PJP. La dosis habitual del componente de TMP es de 3,75-5 mg/kg/dosis, administrado IV cada 6 horas durante 21 días. En niños con infección por el VIH, un ciclo corto de corticoides en casos de PJP moderada o grave, comenzando dentro de las 72 horas posteriores al diagnóstico, se asocia a menor mortalidad; sin embargo, hasta el momento, no existen datos del uso de corticoides en niños sin esta infección⁽¹³⁾.

La profilaxis con TMP-SMX frente a PJP en niños sin infección por VIH ni enfermedad oncohematológica, pero en tratamiento con glucocorticoides por una enfermedad crónica o autoinmune es algo que está en debate. La literatura recomienda iniciar profilaxis farmacológica cuando el riesgo de desarrollar una infección por *P. jirovecii* sea superior al 6 %; aunque, para muchas enfermedades o nuevos tratamientos, el riesgo real no es bien conocido. En la actualidad, no existen guías clínicas que hagan recomendaciones en esta situación, y se deberá individualizar en cada paciente. En adultos, se ha observado que la tasa de incidencia estimada de PJP en pacientes con estas enfermedades varía según la dosis de corticosteroides utilizada y la duración del tratamiento. Otros factores a considerar

serán: la enfermedad de base (p. ej., la granulomatosis con poliangiitis se ha asociado con un especial riesgo frente a PJP), la linfopenia, la combinación de tres inmunosupresores o la administración de fármacos depletores de linfocitos B o T (rituximab, belimumab...), o inhibidores de la *Janus quinasa* (baricitinib...)⁽¹⁵⁾. Las reacciones adversas a TMP-SMX incluyen: erupción cutánea (leve en la mayoría de los casos y, raramente, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson) y anomalías hematológicas, como la neutropenia y la trombocitopenia.

Tuberculosis

Se recomienda realizar estudio de infección tuberculosa a todo paciente que se espere que vaya a recibir glucocorticoides equivalentes a prednisona a una dosis de 2 mg por kg de peso corporal por día o 15 mg por día durante ≥ 1 mes.

La tuberculosis (TB) continúa siendo una de las enfermedades infecciosas más relevantes a nivel mundial. Antes de la pandemia, la incidencia de TB infantil en España fue de 6,1 casos/100.000 habitantes en el grupo de 0 a 4 años, y de 3,4/100.000 en los niños de 5 a 14 años; según lo cual, varios centenares de niños y adolescentes enferman de TB en nuestro país cada año⁽¹⁶⁾.

Tras un contacto con un paciente bacilífero, muchos pacientes evolucionan a un estado de infección latente asintomática sin desarrollar enfermedad activa (ITBL). La respuesta inmunológica persistente es fundamental para controlar la replicación bacilar y evitar la progresión a enfermedad activa. Sobre esta base, un tratamiento inmunosupresor conlleva un mayor riesgo de progresión a enfermedad. Así, se ha observado un riesgo de hasta ocho veces mayor de desarrollar TB activa en adultos infectados con *Mycobacterium tuberculosis*, asociado al uso de corticosteroides sistémicos⁽¹⁷⁾. Aunque no existen estudios similares en niños, es importante también recordar que los niños menores de 5 años corren *per se* un alto riesgo de progresión a TB activa después de la infección, incluyendo el desarrollo de formas graves (como TB diseminada y del sistema nervioso central). Sobre esta base, existen recomendaciones de

realizar estudio de infección tuberculosa a todo paciente que se espere que vaya a recibir glucocorticoides equivalentes a prednisona a una dosis de 2 mg por kilogramo de peso corporal por día o 15 mg por día durante ≥ 1 mes⁽¹⁸⁾. El uso combinado de otros tratamientos inmunosupresores puede conllevar un mayor riesgo de progresión a enfermedad, como puede ser el uso de anti-TNF.

La ITBL se diagnostica basándose en una combinación de datos clínicos del paciente, factores epidemiológicos, pruebas de inmunodiagnóstico [prueba de tuberculina (PT) e IGRA (*interferon-gamma release assay*)] y pruebas de imagen⁽¹⁹⁾. Para aumentar la sensibilidad del estudio, las guías actuales recomiendan la realización combinada de ambas pruebas, una PT y un IGRA, en pacientes que van a recibir tratamiento inmunosupresor. La PT se basa en la reacción de hipersensibilidad retardada tras la inyección intradérmica de 0,1 ml de derivado proteico purificado de *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTB) en la cara anterior del antebrazo. A las 48-72 h se debe leer el diámetro transversal máximo de induración. Para esta indicación, se establece un dintel de positividad de la PT ≥ 5 mm, independientemente del antecedente de vacunación BCG. Los IGRA son técnicas para la detección en sangre de interferón-gamma producido por células T sensibilizadas por antígenos específicos de MTB (ESAT6 y CFP10).

La positividad de, al menos, una de las pruebas de inmunodiagnóstico (PT y/o IGRA), conlleva descartar TB activa mediante la evaluación de signos y síntomas de enfermedad, e incluye la realización de una radiografía de tórax postero-anterior y lateral. En caso de hallazgos que sugieran enfermedad tuberculosa, se llevará a cabo una evaluación individualizada que, generalmente, incluye la obtención de muestras para estudio microbiológico y posterior inicio de tratamiento de enfermedad tuberculosa⁽¹⁹⁾.

Por otro lado, en caso de que se haya descartado una enfermedad activa, todos los niños y adolescentes diagnosticados de ITBL deben recibir tratamiento. Las pautas recomendadas quedan recogidas en la tabla I. La eficacia es similar para todos los regímenes, pero

Tabla I. Pautas recomendadas de tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITBL) en niños y adolescentes*

Fármacos	Duración	Dosis en mg/kg/día (rango de dosis); dosis máxima diaria (en mg)	Comentarios
Isoniazida ^a y Rifampicina	3 meses	Isoniazida 10 (7-15); 300	Riesgo de hepatotoxicidad y neuropatía
		Rifampicina 15 (10-20); 600	Riesgo de hepatotoxicidad e interacciones medicamentosas
Rifampicina	4 meses	Rifampicina 15 (10-20); 600	Riesgo de hepatotoxicidad e interacciones medicamentosas
Isoniazida ^a	6-9 meses	Isoniazida 10 (7-15); 300	Riesgo de hepatotoxicidad y neuropatía

^aDebe suplementarse con piridoxina (1-2 mg/kg/día; máximo 50 mg/día), si lactancia materna exclusiva, dieta vegetariana, desnutrición, pacientes con infección VIH y adolescentes gestantes.

*Adaptado de: Baquero-Artigao F. Update on the diagnosis and treatment of tuberculosis. An Pediatr (Engl Ed). 2023; 98: 460-9.

con mejor cumplimiento en las pautas cortas⁽¹⁹⁾. Se debe evaluar la adherencia al tratamiento, así como la aparición de reacciones adversas y vigilar potenciales interacciones medicamentosas, sobre todo en los regímenes que contengan rifampicina.

Estrongiloidosis

Se recomienda realizar un cribado de la infección por *Strongyloides stercoralis* en los pacientes que proceden de áreas endémicas, previo al inicio de tratamiento con corticoides orales, mediante serología y con estudio de parásitos en heces si está disponible.

La estrongiloidosis es una enfermedad parasitaria producida por el nematodo *Strongyloides stercoralis*. Se estima que entre 30 y 100 millones de personas en todo el mundo están infestados, especialmente en África subsahariana, Sudamérica y Sudeste Asiático. En España, ha sido descrita especialmente en el Levante⁽²⁰⁾.

El ciclo biológico de *S. stercoralis* es complejo, con un ciclo en vida libre y otro en el hospedador, y destaca fundamentalmente por la capacidad del parásito de autorreplicación en el huésped, lo que hace que la infestación pueda persistir durante años, incluso décadas⁽²¹⁾. Clínicamente, la estrongiloidosis se presenta generalmente como una infección intestinal crónica asintomática u oligoasintomática. La infección por *S. stercoralis* debe ser descartada en

todo paciente que presente eosinofilia inexplicable o infección por HTLV-1⁽²²⁾.

Los cuadros graves por estrongiloidosis se observan en los pacientes inmunodeprimidos, en forma de síndrome de hiperinfestación y forma diseminada⁽²¹⁾. La administración de corticoides orales es un factor de riesgo bien reconocido para el desarrollo de formas graves de estrongiloidosis; incluso ciclos cortos de esteroides, en pacientes previamente inmunocompetentes, se han asociado con progresión a síndrome de hiperinfestación y muerte^(21,22).

En el síndrome de hiperinfestación, las larvas permanecen confinadas en las localizaciones habituales de la infección por *S. stercoralis* como son: intestino, pulmón y piel, aunque provocan síntomas de mayor gravedad. En el tracto digestivo, las principales manifestaciones son: dolor cólico, diarrea acuosa grave, vómitos y hemorragia intestinal. A nivel respiratorio puede aparecer: asma, síndrome de Loeffler, hemoptisis, disnea grave, neumonía y distrés respiratorio. Las alteraciones cutáneas (urticaria, *larva currens*) se pueden complicar con lesiones purpúricas, vasculitis y otras lesiones propias de la sepsis. En la estrongiloidosis diseminada, las larvas, además de infectar los órganos habituales, se diseminan a distintos sitios, como: sistema nervioso central, hígado, sistema linfático, tracto urinario y otros. Una complicación frecuente de estos síndromes es la bacteriemia secundaria por translocación bacteriana.

La eosinofilia en sangre periférica es un dato inespecífico y no siempre presente, pero puede ser útil para orientar el diagnóstico. En general, las técnicas diagnósticas disponibles en la actualidad tienen limitaciones. El estudio de parásitos en heces tiene una sensibilidad baja, que se incrementa realizando muestras seriadas. En cuanto a la serología (ELISA), su inconveniente principal son las reacciones cruzadas y los falsos negativos en pacientes inmunodeprimidos. La ivermectina es el tratamiento de elección para la estrongiloidosis y, en el caso de la estrongiloidosis no complicada, la dosis recomendada es ivermectina 200 µg/kg/día, VO, durante 2 días, en pacientes con más de 15 kg de peso, valorando repetir este ciclo de tratamiento, dos semanas después^(21,22).

En función de lo ya expuesto, actualmente, se recomienda realizar un cribado de la infección por *S. stercoralis* en los pacientes que proceden de áreas endémicas, previo al inicio de tratamiento con corticoides orales, mediante serología y con estudio de parásitos en heces si está disponible^(21,22).

Función del pediatra de Atención Primaria

- El pediatra de Atención Primaria juega un papel fundamental en la vacunación de los niños y adolescentes, así como en la actualización de los calendarios vacunales de aquellos que vienen de fuera.
- Además, el pediatra de Atención Primaria puede realizar el cribado previo del niño migrante o, si no es posible, derivarlo a consultas hospitalarias para realizarlo de forma oportuna.
- Una vez realizado el diagnóstico de una enfermedad crónica, que requiera inicio de una profilaxis o tratamiento antimicrobiano, el pediatra de Atención Primaria puede valorar la adherencia y tolerabilidad de los fármacos prescritos, así como contactar con el servicio de referencia para cualquier consideración o consulta.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

1. Tung J, Loftus EV Jr, Freese DK, El-Youssef M, Zinsmeister AR, Melton LJ, et al. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12: 1093-100.
2. Skrzypczyk P, Panczyk-Tomaszewska M, Roszkowska-Blaim M, Wawer Z, Bienias B, Zajczkowska M, et al. Long-term outcomes in idiopathic nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Clin Nephrol*. 2014; 81: 166-73.
3. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 335: 2-13.
- 4.** Cutolo M, Serio B, Pizzorni C, Secchi ME, Soldano S, Paolino S, et al. Use of glucocorticoids and risk of infections. *Autoimmun Rev*. 2008; 8: 153-5.
5. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Robinson AM, Zhou Q, et al. Crohn's Disease Activity and Concomitant Immunosuppressants Affect the Risk of Serious and Opportunistic Infections in Patients Treated With Adalimumab. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111: 1806-15.
6. Thiele F, Klein A, Windschall D, Hospach A, Foeldvari I, Minden K, et al. Comparative risk of infections among real-world users of biologics for juvenile idiopathic arthritis: data from the German BIKER registry. *Rheumatol Int*. 2021; 41: 751-62.
7. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Common Infections in Patients Prescribed Systemic Glucocorticoids in Primary Care: A Population-Based Cohort Study. *PLoS Med*. 2016; 13: e1002024.
- 8.*** Campins Martí M, Moraga Llop FA. Vacunación en niños con enfermedades crónicas, inmunodeprimidos y receptores de trasplantes. *Pediatr Integral*. 2020; XXIV: 490.e1-e9. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-12/vacunacion-en-ninos-con-enfermedades-cronicas-inmunodeprimidos-y-receptores-de-trasplantes/>.
9. Pinazo MJ, Espinosa G, Cortes-Lletget C, Posada Ede J, Aldasoro E, Oliveira I, et al. Immunosuppression and Chagas disease: a management challenge. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7: e1965.
10. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 10: CD005590.
11. Inagaki K, Blackshear C, Hobbs CV. Pneumocystis Infection in Children: National Trends and Characteristics in the United States, 1997-2012. *Pediatr Infect Dis J*. 2019; 38: 241-7.
12. García-Moreno J, Melendo-Pérez S, Martín-Gómez MT, Frick MA, Balcells-Ramírez J, Pujol-Jover M, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in children. A retrospective study in a single center over three decades. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2020; 38: 111-8.
- 13.*** Panel on Opportunistic Infections in Children with and Exposed to HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Children with and Exposed to HIV. Department of Health and Human Services. 2023. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-opportunistic-infection>.
- 14.** Hänsel L, Schumacher J, Denis B, Hamane S, Cornely OA, Koehler P. How to diagnose and treat a patient without human immunodeficiency virus infection having Pneumocystis jirovecii pneumonia? *Clin Microbiol Infect*. 2023; 29: 1015-23.
- 15.** Braga BP, Prieto-González S, Hernández-Rodríguez J. Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis in immunocompromised patients with systemic autoimmune diseases. *Med Clin (Barc)*. 2019; 152: 502-7.
16. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2020. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Tuberculosis/RENAVE_Informe%20vigilancia%20TB_2020.pdf.
17. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum*. 2006; 55: 19-26.
- 18.*** Shah M, Dorman SE. Latent Tuberculosis Infection. *N Engl J Med*. 2021; 385: 2271-80.
- 19.*** Baquero-Artigao F, Del Rosal T, Falcón-Neyra L, Ferreras-Antolín L, Gómez-Pastrana D, Hernanz-Lobo A, et al. Update on the diagnosis and treatment of tuberculosis. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023; 98: 460-9.
20. Schär F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, Marti H, et al. Strongyloides stercoralis: Global Distribution and Risk Factors. *Plos Negl Trop Dis*. 2013; 7: e2288.
- 21.*** Rodríguez Guardado A, Belhassen-García M, Fernández Rivas G, Merino Amador P, Salvador F. Documento de revisión de estrongiloidosis GEPI-SEIMC. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gepi/Dcientificos/documentos/gepi-dc-2021-Estrongiloidosis.pdf>.
22. Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by Strongyloides stercoralis. *Curr Opin Infect Dis*. 2012; 25: 458-63.

Bibliografía recomendada

- Campins Martí M, Moraga Llop FA. Vacunación en niños con enfermedades crónicas, inmunodeprimidos y receptores de trasplantes. *Pediatr Integral*. 2020; XXIV: 490.e1-e9. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-12/vacunacion-en-ninos-con-enfermedades-cronicas-inmunodeprimidos-y-receptores-de-trasplantes/>.
- Artículo de revisión reciente y actualizado sobre la vacunación en niños con enfermedades crónicas e inmunodeprimidos. Muy útil en la práctica clínica.
- Baquero-Artigao F, Del Rosal T, Falcón-Neyra L, Ferreras-Antolín L, Gómez-Pastrana D, Hernanz-Lobo A, et al. Update on the diagnosis and treatment of tuberculosis. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023; 98: 460-9.
- Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis en niños en nuestro país. Incluye recomendaciones sobre el diagnóstico de ITBL y los esquemas de tratamiento recomendados.
- Rodríguez Guardado A, Belhassen-García M, Fernández Rivas G, Merino Amador P, Salvador F. Documento de revisión de estrongiloidosis GEPI-SEIMC. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gepi/Dcientificos/documentos/gepi-dc-2021-Estrongiloidosis.pdf>.
- Artículo de revisión, muy práctico, sobre el diagnóstico y tratamiento de la estrongiloidosis.



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

Caso clínico

Un adolescente de 12 años con diagnóstico reciente de un síndrome nefrótico.

Anamnesis

Acude a nuestra consulta tras diagnóstico reciente de síndrome nefrótico; va a iniciar tratamiento en las próximas 72 h con prednisona VO en dosis de 60 mg/m²/día durante, al menos, 4 semanas, para iniciar después una reducción progresiva. El paciente nació y vivió hasta los 5 años de edad en la provincia de Manabí, en Ecuador y, desde entonces, residen en España. Calendario vacunal actualizado, incluye dos dosis de vacuna frente a la varicela. Sin viajes posteriores a Ecuador.

Exploración física

FC: 85 lpm; TA: 101/58 mmHg. Buen estado general. Edema palpebral. Escara de BCG en deltoides derecho. Sin signos de dificultad respiratoria. AC: rítmico sin soplos. AP: murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos. Abdomen blando y depresible, sin masas ni megalias. Resto de la exploración normal por aparatos.

Pruebas complementarias

- Mantoux (Fig. 1).
- IGRA positivo.
- Radiografía posteroanterior de tórax (Fig. 2).
- Serología de *Strongyloides stercoralis*: negativa.

Plan

Se recomienda iniciar tratamiento de infección tuberculosa latente (ITBL) con isoniazida (300 mg) VO. La paciente tolera adecuadamente el tratamiento, sin efectos adversos secundarios y con buena adherencia. Usted decide mantener el tratamiento hasta completar 9 meses.

En el seguimiento a largo plazo, la paciente es diagnosticada de un síndrome nefrótico corticodependiente, sin evidente respuesta a micofenolato mofetil. Por todo ello, la paciente va a empezar tratamiento con rituximab. Usted se pone en contacto con su nefrólogo para valorar profilaxis frente a la neumonía por *P. jirovecii* con TMP-SMX, quien, valorando su sugerencia, recomienda iniciar.

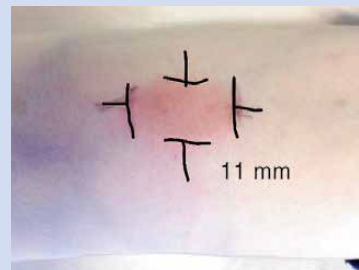
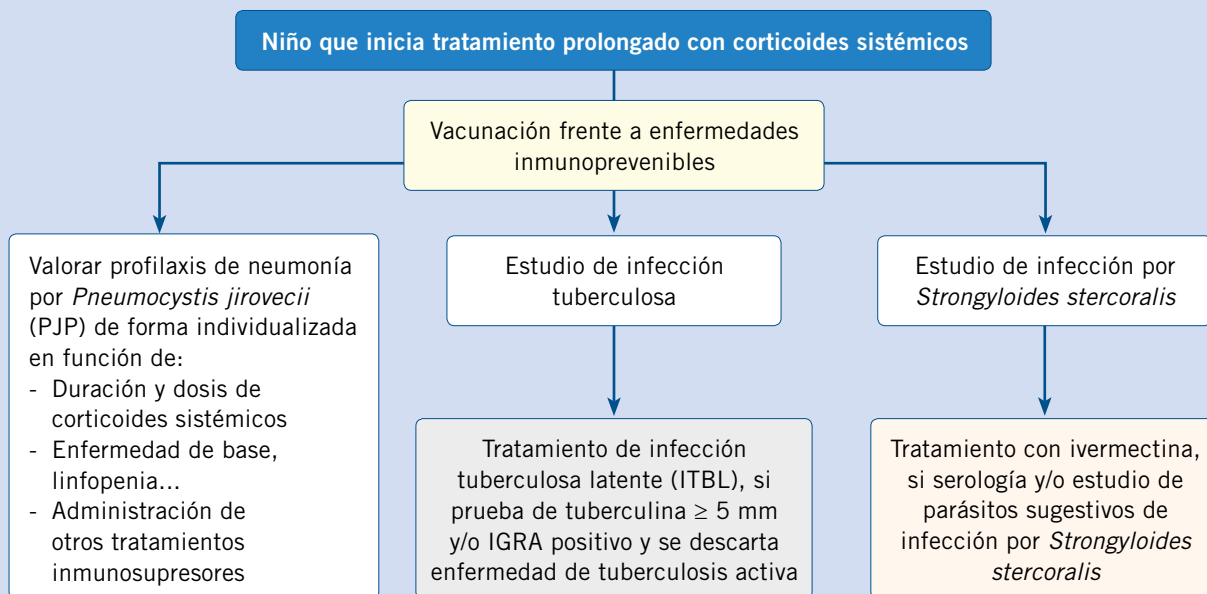


Figura 1. Prueba de tuberculina. Induración a las 72 horas.



Figura 2. Radiografía posteroanterior de tórax.

Algoritmo de actuación en niño con enfermedad crónica, diferente de la enfermedad hemato-oncológica, que inicia tratamiento con corticoides sistémicos





Questionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Infecciones oportunistas asociadas al tratamiento sistémico con glucocorticoides en el niño con enfermedad crónica diferente de la enfermedad hemato-oncológica

25. En el caso de un paciente que recibe tratamiento prolongado con corticoides: ¿para CUAL de los siguientes microorganismos existe un aumento del riesgo de infección?

- Virus.
- Bacterias y micobacterias.
- Hongos.
- Parásitos.
- Todas las respuestas son correctas.

26. Indique cuál de las siguientes afirmaciones le parece INCORRECTA:

- Una infección oportunista es una enfermedad causada por un patógeno que habitualmente no afecta, o lo hace con mucho menos frecuencia e intensidad, a las personas con un sistema inmune sano.
- Aunque existen numerosas infecciones oportunistas que se han relacionado con la administración sistémica de corticoides, muchas de ellas se pueden prevenir con vacunas.
- La profilaxis con TMP-SMX frente a neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en niños sin infección por VIH ni enfermedad oncohematológica, pero en tratamiento con glucocorticoides por una enfermedad crónica o

autoinmune, es algo que se debe individualizar.

- Se recomienda realizar un cribado de la infección por *Strongyloides stercoralis* en los pacientes que proceden de áreas endémicas, previo al inicio de tratamiento con corticoides orales.
- No es necesario realizar cribado de tuberculosis en un niño menor de 2 años, que vaya a iniciar tratamiento prolongado con corticoides a dosis altas, si está vacunado frente a BCG.

27. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es INCORRECTA, respecto a la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*?

- La mayoría de nosotros tenemos contacto con el hongo en los primeros años de vida, pero no desarrollamos un cuadro clínico sintomático.
- La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una infección oportunista típica del niño con infección por VIH.
- La mortalidad asociada a la infección en niños inmunodeprimidos es baja.
- En pacientes de alto riesgo, la profilaxis con TMP-SMX reduce de una forma importante el riesgo de enfermar.
- El cuadro típico se caracteriza por clínica respiratoria con progresión a insuficiencia respiratoria hipoxémica.

28. Un adolescente de 12 años es diagnosticado de enfermedad de Crohn. Ha iniciado tratamiento con corticoides sistémicos y próximamente

iniciará tratamiento con infliximab. El paciente no refiere contactos previos con pacientes diagnosticados de tuberculosis y no ha viajado al extranjero. Se realiza una prueba de tuberculina con lectura a las 72 h de 0 mm y un IGRA que es positivo. Señale la respuesta CORRECTA:

- Solicitaría una radiografía pósterio-anterior y lateral de tórax.
- Iniciaría tratamiento con isoniazida VO durante 9 meses.
- Ingresaría al paciente para iniciar recogida de muestras microbiológicas para estudio de tuberculosis.
- Iniciaría tratamiento con rifampicina VO durante 4 meses.
- Repetiría la prueba de tuberculina en 8-12 semanas antes de plantear algún otro estudio adicional.

29. Adolescente de 16 años, nacido en Guinea Ecuatorial que vive en España desde los 4 años. El paciente es diagnosticado de una panuveitis bilateral y va a comenzar tratamiento con corticoides orales. Respecto al estudio de infección por *Strongyloides stercoralis*, señale la respuesta CORRECTA:

- No habría que solicitar estudio frente a *Strongyloides stercoralis*, ya que el paciente no ha vuelto a Guinea Ecuatorial en más de 10 años.
- La detección de parásitos en heces es un método sensible de diagnóstico.
- Se trata de un paciente de bajo riesgo. Solo solicitaría estudio frente a *Strongyloides stercoralis* en caso de que presentara eosinofilia en el hemograma.

- d. Solicitaría una serología frente a *Strongyloides stercoralis* y, si es positiva, recomendaría tratamiento con ivermectina.
- e. Solicitaría una radiografía de tórax.

Caso clínico

30. En función de los resultados de las figuras 1 y 2, y la información adicional dada en el texto del caso clínico, señale la respuesta CORRECTA:

- a. Se trata de un caso de enfermedad tuberculosa. Iniciaría tratamiento con: isoniazida, rifampicina y pirazinamida
- b. Se trata de un caso de infección tuberculosa latente (ITBL). Iniciaría tratamiento con pirazinamida VO.
- c. La positividad del IGRA puede estar influenciada por el antecedente de vacunación con BCG.
- d. Está indicado recoger muestras de esputo para estudio microbiológico.
- e. A la hora de elegir una pauta de tratamiento de ITBL, hay que valorar el uso de fármacos con potenciales interacciones far-

macológicas, como puede ser la rifampicina.

31. ¿Por qué cree que está INDICADA la serología frente a *Strongyloides stercoralis* en este paciente?

- a. Porque ha nacido en una zona endémica de infección por *Strongyloides stercoralis*.
- b. Porque una de las características de *Strongyloides stercoralis* es la autorreplicación en el huésped, lo que hace que la infestación pueda persistir durante años después de haber abandonado una zona endémica.
- c. Porque va a recibir corticoides orales a dosis altas de forma prolongada.
- d. Porque, incluso con sus inconvenientes, la serología frente a *Strongyloides stercoralis* es la prueba de elección de cribado frente a la infección.
- e. Todas las respuestas son correctas.

32. Respecto a la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, señale la respuesta CORRECTA:

- a. El paciente se encuentra en una situación de corticodependencia

y, además, su cuadro clínico no ha respondido a micofenolato mofetil. Es recomendable iniciar profilaxis con TMP-SMX ahora que va a iniciar tratamiento con rituximab.

- b. La profilaxis con TMP-SMX está indicada en todos los niños que empiezan corticoides sistémicos, como tratamiento del síndrome nefrótico.
- c. El riesgo de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en niños con enfermedades crónicas en tratamiento inmunosupresor, que incluye corticoides, no parece estar influenciado por el grado de linfopenia.
- d. No existe experiencia de profilaxis frente a la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* fuera de los escenarios del paciente con: infección VIH, cáncer, receptores de un trasplante de órgano sólido, progenitores hematopoyéticos o inmunodeficiencias primarias.
- e. La profilaxis con TMP-SMX evitará aproximadamente un 50 % de casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".