Terapia de reemplazo enzimático en la forma infantil de la enfermedad de Pompe: experiencia de un caso con 7 años de seguimiento en Argentina

Enzyme replacement therapy in the infantile form of Pompe disease: Argentinean experience in a seven-year follow up case

Dr. Hernán M. Amartino^a y Dr. Brian M. Cavagnari^a

RESUMEN

La forma infantil de la enfermedad de Pompe conduce al óbito antes del año de vida por miocardiopatía o insuficiencia ventilatoria. Presentamos la experiencia de siete años de terapia de reemplazo enzimático en un niño diagnosticado a los 7 días de vida; se trata del seguimiento más prolongado en el país. El tratamiento fue bien tolerado, sin reacciones adversas asociadas. Los parámetros ecocardiográficos y electrocardiográficos se normalizaron progresivamente en el primer año y se mantuvieron estables. El niño logró rolar y sentarse sin sostén, pautas que se perdieron a partir del tercer año. Ingresó en respirador a los 16 meses. Se mantiene vivo con 7 años de edad, con debilidad muscular generalizada grave. El niño superó notablemente la edad promedio de sobrevida y de ingreso a respirador. Fue clara la mejoría cardíaca, pero el beneficio sobre el músculo esquelético fue limitado.

Palabras clave: enfermedad de Pompe, terapia de reemplazo enzimático, alfa-glucosidasa ácida, Argentina, Myozyme[®].

SUMMARY

The infantile form of Pompe disease drives children to death before the first year of life due to cardiomyopathy and respiratory insufficiency. We present the seven-year follow-up experience with enzyme replacement therapy on a child with Pompe disease, being the longest follow-up in the country. The treatment was well tolerated without adverse reactions. The echocardiographic and electrocardiographic parameters clearly improved during the first year and remain stable. Motor milestones (like rolling over or sitting down without support) were initially achieved, but, after the third year were getting lost. The average age of ventilator dependence was also delayed (16 months). The 7-year old patient remains alive with severe generalized muscle weakness. The child notably overcame the average age of survival and onset of ventilator dependence. Although the cardiovascular improvement was clear, enzyme replacement therapy efficacy on skeletal muscle was limited in this patient.

Key words: Pompe disease, enzyme replacement therapy, acid alphaglucosidase, Argentina, Myozyme®.

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.323

Departamento de Pediatría. Hospital Alemán.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Hernán Amartino: hernan.amartino@gmail.com

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-12-2011 Aceptado: 4-5-2012

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Pompe tiene una incidencia global de 1 en 40 000¹ y se hereda de forma autosómica recesiva. Se genera por el déficit de la enzima lisosomal alfa-glucosidasa ácida, que hace que el glucógeno lisosomal se acumule anormalmente, lo cual afecta a los elementos contráctiles de las fibras del músculo esquelético y cardíaco.²

La forma infantil de la enfermedad de Pompe se caracteriza por hipotonía, debilidad muscular y miocardiopatía, aunque también se aprecia dificultad para alimentarse, retraso motor, hepatomegalia y dificultad respiratoria. Generalmente, estos niños mueren antes del año de vida^{3,4} por fallo cardiorrespiratorio.⁵

El mayor avance en el tratamiento de la enfermedad de Pompe fue el desarrollo de la terapia de reemplazo enzimático, que consiste en realizar infusiones periódicas de alfa-glucosidasa ácida humana recombinante.

El objetivo del presente artículo es presentar la experiencia de siete años de seguimiento de un niño con enfermedad de Pompe infantil, en tratamiento con terapia de reemplazo enzimático.

CASO CLÍNICO

Primer hijo de padres no cosanguíneos, nacido de término. A los 5 días presentó cianosis peribucal, palidez, hipotonía y bradicardia, por lo que ingresó a cuidados intensivos neonatales. El electrocardiograma presentó intervalo PR acortado y complejos QRS gigantes. El ecocardiograma mostró miocardiopatía hipertrófica no obstructiva, septum interventricular hipertrófico y disfunción diastólica. El índice de masa del ventrículo izquierdo fue de 212,9 g/m² (percentilo 97= 86,6 g/m²). Presentó transaminasas elevadas y una CPK inicial de 1576 UI/1 (VN menor a 295 UI/1).

Ante la posibilidad diagnóstica de enfermedad de Pompe, 6 se midió el cociente alfa-glucosidasa neutra/ácida y la actividad enzimática en linfocitos, para finalmente confirmar el diagnós-

tico de forma infantil de la enfermedad de Pompe por biología molecular (*Tabla 1*).

Se estudiaron ambos progenitores, hallándose que el niño había heredado la mutación c.1210G>A (p.Asp404Asn) de su padre y la mutación c.2432Del_T (p.Leu811_fs36X) de su madre, situación que comunicamos previamente.⁷

Con 45 días de vida, el niño presentaba macroglosia, hipotonía muscular generalizada y arreflexia. A los dos meses y medio mostraba debilidad de miembros, la cual alcanzó al tronco un mes más tarde. Con cuatro meses, presentaba hepatomegalia y retraso madurativo, sin lograr el sostén cefálico.

A los 5 meses de edad ingresó en un programa de tratamiento compasivo con alfa-glucosidasa ácida humana recombinante (Myozyme®, Genzyme Corp.), administrada en infusión endovenosa (20 mg/kg/dosis) cada 14 días. Desde los 5 años de vida se duplicó la dosis (20 mg/kg/dosis cada 7 días). Actualmente continúa con este tratamiento.

Los resultados obtenidos a lo largo de siete años de seguimiento fueron los siguientes:

Aspectos generales del tratamiento y expectativa de vida

El niño, de 7 años de edad, continúa con vida. La terapia de reemplazo enzimático fue bien tolerada, sin reacciones adversas asociadas.

Aspecto cardiovascular

La hepatomegalia desapareció a los 2 meses de tratamiento. Mejoraron todos los parámetros ecocardiográficos y electrocardiográficos, con una disminución de la hipertrofia del septum interventricular y del índice de masa del ventrículo izquierdo. Este último, que al momento del diagnóstico era mayor a 200 g/m², fue descendiendo progresivamente durante la terapia de reemplazo enzimático. A los 12 meses alcanzó un valor

por debajo del máximo normal para la edad y hasta el día de hoy nunca retrogradó.

Actualmente exhibe sólo una ligera hipertrofia del septum interventricular, con buena función ventricular y *doppler* cardíaco normal. No presenta síntomas cardiológicos ni recibe medicación cardiovascular. Continúa con seguimiento electrocardiográfico y ecocardiográfico semestral.

Aspecto respiratorio

Presentó una disfunción lentamente evolutiva de su mecánica ventilatoria. A los 15 meses fue hospitalizado con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía aspirativa. A los 16 meses requirió una traqueostomía con asistencia respiratoria mecánica inicialmente nocturna y, luego de 6 meses, permanente. Actualmente recibe broncodilatadores, corticoides inhalados y tratamiento kinesiológico diario.

FIGURA 1. Paciente con enfermedad de Pompe infantil en terapia de reemplazo enzimático a los 5 meses. Hipotonía axial con sostén cefálico incompleto. Nótese la sonda nasogástrica para incrementar el peso



Tabla 1. Resultados bioquímicos y moleculares

| | Caso índice | Padre | Madre |
|--|-------------|-------------------|------------|
| Edad | 7 días | 32 años | 28 años |
| Cociente α-glucosidasa neutra/ácida en GSPF ^a | 101,7 | 50,6 | 27,1 |
| Actividad de α-glucosidasa en linfocitos ^b | 0,0 | 0,01 | 0,15 |
| CPK ^c | 1576 | 685 | 63 |
| Análisis del gen GAA | | | |
| Alelo 1 | c.1210G>Ad | c.1210G>A | Normal |
| Alelo 2 | c.2432DelT | (IVS 1) c32-13T>G | c.2432DelT |

- a Cociente α-glucosidasa lisosomal neutra/ácida en GSPF (gotas de sangre en papel de filtro): Normal <28,8.
- b Actividad de α-glucosidasa ácida en linfocitos: Pompe: 0,0-0,07 nmol/mg proteína/min. Normal: 0,49-1,27 nmol/mg proteína/min.
- c CPK: creatín fosfokinasa. Valor normal adultos < 190 UI/L; niños < 295 UI/L.
- d Nomenclatura de mutaciones según www.hgvs.org/mutnomen/

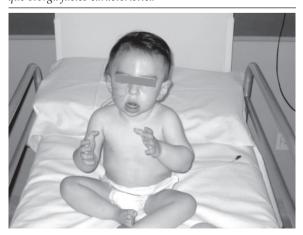
Aspecto nutricional

A los 16 meses se le realizó una funduplicatura gástrica con gastrostomía, por la cual se alimenta con una dieta hipercalórica (superando el 10-15% del requerimiento calórico para la edad), con un aporte proteico del 20%. Presenta progreso de peso adecuado, manteniéndose entre los percentilos 50 y 75 para su edad.

Aspecto neurológico y madurativo

Al inicio de la terapia de reemplazo enzimático, con 5 meses, el niño apenas sostenía su cabeza de forma estable (Figura 1). En el primer año logró pautas madurativas como rolar, adquirir el sostén cefálico (6,3 meses) y sentarse sin apoyo (9,5 meses) (Figura 2), aunque nunca logró mantenerse en pie. Logró manipular objetos con sus manos. Sin embargo, a los 2 años comenzó a aumentar la debilidad generalizada, primordialmente a nivel axial y proximal de miembros (cintura pelviana, tronco y cuello). A los 2 años y medio perdió la sedestación independiente. Fue notoria la regresión de sus habilidades motrices gruesas y finas, incluso a nivel distal, con menor fuerza de prensión manual. Por esta insuficiente respuesta a la terapia de reemplazo enzimático a dosis habituales, desde los 5 años se duplicó la frecuencia sin obtener hasta el momento mejorías significativas. Actualmente está en cama, sin posibilidad de vencer la gravedad con el cuello ni con los miembros (Figura 3). Realiza estimulación temprana y kinesiología motora.

FIGURA 2. Paciente con enfermedad de Pompe infantil en terapia de reemplazo enzimático a los 11 meses. Logra la sedestación sin apoyo, con buen control del tronco. Tiene buen uso de los miembros superiores. Leve hipotonía facial que otorga facies característica



La clasificación de la función motora gruesa GMFCS-E & R⁸ considera el movimiento autoiniciado por el paciente, no tanto en función de la calidad del movimiento sino en relación a los cambios que resulten significativos para la vida diaria (limitaciones funcionales, uso de dispositivos auxiliares de la marcha, etc.). Se definen cinco niveles, y el V es el de mayor dependencia. En nuestro caso, el niño presentó un nivel III hasta los 2 años de edad. A partir de los 3 años y medio y hasta la actualidad, se encuentra en nivel V.

En el aspecto cognitivo, a los 14 meses mostraba un índice de desarrollo normal (test de Bayley) con retraso en la expresión del lenguaje. Durante la evolución mostró niveles de inteligencia no verbal acordes a su edad. El retraso en el lenguaje expresivo fue secundario a la discapacidad motora fono-articulatoria.

Desde los cuatro años orina por rebosamiento.

Aspecto inmunológico

El título de anticuerpos contra la enzima exógena (IgG anti alfa-glucosidasa ácida humana recombinante) se elevó a partir de los 5 meses (título= 100) y alcanzó un máximo entre los 6 y 8 meses (título= 400). Tras esta seroconversión inicial, el título se negativizó a los 9 meses (inmunotolerancia).

Aspecto social

El niño se encuentra bien conectado. No logra vocalizar lenguaje verbal pero emite sonidos con sentido. Su lenguaje gestual está limitado por su debilidad muscular, pero se comunica asintiendo o negando con movimientos oculares.

FIGURA 3. Paciente con enfermedad de Pompe infantil en terapia de reemplazo enzimático a los 6 años. En cama con poca posibilidad de vencer la gravedad



DISCUSIÓN

Un 92-95% de los niños con enfermedad de Pompe infantil muere durante el primer año de vida (media entre 6 y 8,7 meses).^{9,10} Como contrapartida, nuestro paciente superó los 7 años de vida, transformándose en el caso de seguimiento más prolongado del país.

Al día de hoy, la terapia de reemplazo enzimático es la única terapia específica y la mejor alternativa posible para el tratamiento de los niños con enfermedad de Pompe. Con siete años de seguimiento, nuestro paciente no presentó efectos adversos relacionados con la terapia de reemplazo enzimático, ni siquiera al duplicar la dosis.

La terapia de reemplazo enzimático demostró su capacidad para revertir la patología del músculo cardíaco: disminuyó la cardiomegalia,¹¹ mejoró la función ventricular^{12,13} y las anomalías de conducción.^{13,14} Hallamos una disminución de la hipertrofia del septum interventricular, normalización del índice de masa del ventrículo izquierdo al año de tratamiento y recuperación de la función ventricular, sin involución hasta la fecha.

El otro eje central de la enfermedad de Pompe es la debilidad muscular progresiva que determina un lactante hipotónico y que lleva a graves problemas respiratorios. Según la historia natural de la enfermedad, la diferencia entre la edad media de diagnóstico (4,7 meses) y la de ingreso en asistencia respiratoria mecánica (5,9 meses) es de 1,2 meses. En nuestro caso, la terapia de reemplazo enzimático permitió retrasar el ingreso en asistencia respiratoria mecánica hasta los 16 meses de vida.

La cantidad de alfa-glucosidasa ácida remanente en los pacientes con enfermedad de Pompe (material inmunológicamente reactivo) determina el estado CRIM (sigla en inglés de Cross-reactive immunologic material). Si los pacientes tienen enzima nativa residual, se denominan CRIM-positivos, mientras que si no presentan actividad enzimática alguna se denominan CRIM-negativos. Estos últimos desarrollan altos títulos contra la enzima exógena, transformando la terapia de reemplazo enzimático en menos eficaz. Nuestro paciente no tiene estudiado su estado CRIM, pero la seroconversión durante el primer año de tratamiento, con posterior negativización de los títulos anti-alfa-glucosidasa ácida humana recombinante, supone un estado CRIM positivo, que deberá confirmarse.

La disfunción vesical hallada en el paciente reflejaría el compromiso del músculo liso, situación pocas veces comunicada.

Un apartado especial merecen las consideraciones de los efectos de la terapia de reemplazo enzimático sobre el músculo esquelético. Nuestro paciente pudo rolar, sostener la cabeza y sentarse sin apoyo. No obstante -considerando la eficacia del tratamiento sobre el músculo cardíaco- los resultados obtenidos sobre el músculo esquelético son menores a los esperados. Varios hechos podrían explicar este diferente comportamiento: por un lado, el volumen de músculo esquelético constituye aproximadamente el 40% de la masa corporal. Por otra parte, el músculo cardíaco tiene más receptores de manosa-6-fosfato (median la captación enzimática) que el músculo esquelético.¹⁵ Además, podrían existir otras vías de captación enzimática (que involucren diferentes receptores en ambos tipos musculares) o ambos tejidos podrían tener una habilidad diferencial para eliminar el glucógeno acumulado.15

La terapia de reemplazo enzimático es un tratamiento compasivo para una enfermedad grave, que muestra resultados variables en función de cada paciente, por lo que se justifica ofrecer este tratamiento. El aspecto ético es complejo y, ante el agravamiento o complicaciones de la enfermedad, sería un Comité de Ética el espacio donde se debería discutir la continuidad o no del tratamiento.

CONCLUSIÓN

Se presentó un paciente con enfermedad de Pompe en terapia de reemplazo enzimático de 7 años de edad. El tratamiento prolongó la supervivencia, mejoró el compromiso cardíaco y retrasó el ingreso en asistencia respiratoria mecánica. Inicialmente, se apreció mejoría en la función del músculo esquelético y en la adquisición de pautas madurativas, pero estos cambios fueron insuficientes para evitar la progresión de la debilidad muscular.

Agradecimientos

A los Dres. Gustavo Berri y Diego Micheli por las evaluaciones cardiológicas. A las Dras. Carina Vega y Constanza Kingston por el soporte clínico. A las autoridades del Hospital Alemán y a Genzyme de Argentina por su colaboración para el inicio del tratamiento compasivo precoz. A la familia de S.P. por su confianza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arbanitopoulos E, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet* 1998;79(1):69-72.

- Thurberg BL, Lynch Maloney C, Vaccaro C, Afonso K, et al. Characterization of pre-and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for pompe disease. *Lab Invest* 2006;86(12):1208-20.
- Chien Y-H, Hwu W-L. A review of treatment of Pompe disease in infants. *Biologics* 2007;1(3):195-201.
- 4. Di Rocco M, Buzzi D, Tarò M. Glycogen storage disease type II: clinical overview. *Acta Myologica* 2007; 26:42-4.
- 5. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J. Pediatr* 2004;144(5 Suppl):S35-43.
- Kingston CPC, Sabio Paz V, Solana CL. Miocardiopatía hipertrófica neonatal: una forma de presentación clínica de la enfermedad de Pompe. Arch Argent Pediatr 2006;104(5):438-440.
- 7. Amartino H, Painceira D, Pomponio RJ, Niizawa G, et al. Two clinical forms of glycogen-storage disease type II in two generations of the same family. *Clin Genet* 2006;69(2):187-8.
- 8. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39(4):214-23.
- Van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003;112(2):332-40.

- 10. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006;148(5):671-6.
- Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, Majure JM, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med* 2001;3(2):132-8.
- 12. Levine JC, Kishnani PS, Chen YT, Herlong JR, et al. Cardiac remodeling after enzyme replacement therapy with acid α -glucosidase for infants with Pompe disease. *Pediatr Cardiol* 2008;29(6):1033-42.
- Cook AL, Kishnani PS, Carboni MP, Kanter RJ, et al. Ambulatory electrocardiogram analysis in infants treated with recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med* 2006;8(5):313-7.
- Ansong AK, Li JS, Nozik-Grayck E, Ing R, et al. Electrocardiographic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med* 2006;8(5):297-301.
- 15. Raben N, Jatkar T, Lee A, Lu N, et al. Glycogen stored in skeletal but not in cardiac muscle in acid alphaglucosidase mutant (Pompe) mice is highly resistant to transgene-encoded human enzyme. *Mol Ther* 2002;6(5):601-8.

Coqueluche grave, evolución y exanguinotransfusión como tratamiento alternativo. Serie de casos

Severe pertussis, progression and exchange transfusion as an alternative treatment. Case reports

Dr. Pedro Taffarel^a, Dr. Germán Bonetto^a y Dr. Aldo Haimovich^a

RESUMEN

La coqueluche es una enfermedad infectocontagiosa que puede desarrollar un cuadro grave, por hipoxemia e hipertensión pulmonar refractaria al tratamiento. El síndrome de hiperviscosidad y trombosis arteriolar es responsable del colapso cardiocirculatorio. Nuestro objetivo es describir la evolución de una serie de pacientes con coqueluche grave, algunos con exanguinotransfusión como tratamiento alternativo.

Se analizaron 41 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de coqueluche tratados en las Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica en el período 2003-2011.

a. Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P.

Correspondencia:

Dr. Pedro Taffarel: pedrotaffarel@hotmail.com

Garrahan". Buenos Aires. Argentina.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-2-2012 Aceptado: 12-6-2012 La edad (media) fue de 2,38 meses. En el 90,2% de los casos, el ingreso a terapia intensiva fue por fallo respiratorio; 75% requirió ARM y 39% desarrolló hipertensión pulmonar. La mortalidad global fue 41,4%. Se exsanguinaron 9 pacientes, 5 fallecieron.

Conclusión. La coqueluche grave presenta alta mortalidad. La exsanguinotransfusión redujo la masa leucocitaria circulante en un 53,5% y podría ser una alternativa al tratamiento convencional, aunque se requieren estudios controlados para aseverarlo. Palabras clave: pertussis, coqueluche, hipertensión pulmonar, exanguinotransfusión.

SUMMARY

Pertussis is a contagious disease that may develop a serious clinical picture by hypoxemia and pulmonary hypertension refractory to treatment. The syndrome of hyperviscosity and arteriolar thrombosis is responsible for the cardiocirculatory collapse. Our objective is to describe the evolution of a series of patients with severe pertussis, some of whom received exchange transfusion (ET) as an alternative treatment.

We analyzed 41 patients' clinical charts with diagnosis of pertussis treated in the Pediatric Intensive Care Units during the 2003-2011 period.

The mean age was 2.38 months. In the 90.2% of cases, the cause of admission to PICU was respiratory failure; 75% required me-

chanical respiratory support and 39% developed pulmonary hypertension. The overall mortality was 41.4%. Nine patients were treated by ET, 5 died.

Conclusion. Severe pertussis is associated with high mortality. ET reduced the mass of circulating leukocytes in 53.5%; ET could be an alternative to conventional treatment, although controlled studies are required to assert it.

Key words: pertussis, whooping cough, chincough, pulmonary hypertension, exchange transfusion.

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.327

INTRODUCCIÓN

La coqueluche es una enfermedad altamente contagiosa, vigente aún en países con alta cobertura de inmunización activa; en la Argentina es una enfermedad de notificación obligatoria, cu-yo agente etiológico, *Bordetella pertussis*, es un cocobacilo gramnegativo de reservorio humano y transmisión respiratoria.

A pesar de ser una enfermedad con baja mortalidad es la quinta causa de muerte prevenible por vacunación y la mayor morbimortalidad se verifica en el grupo etario menor a un año.¹

Se define como coqueluche grave a aquella que se asocia con leucocitosis extrema, convulsiones, neumonía, insuficiencia respiratoria grave e hipertensión pulmonar² responsables del colapso cardiovascular.³

La hipertensión pulmonar (HTP) es consecuencia de un síndrome de hiperviscosidad y trombosis arteriolar que se produce por acción directa y liberación de toxinas por parte de la bacteria; es refractaria al manejo convencional y a las distintas terapéuticas, como óxido nítrico inhalado (ON)⁴ y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).⁵

La evolución fatal se asocia con la edad menor a un año, la prematurez, la hiperleucocitosis y la neumonía al momento del ingreso.^{6,7}

La reducción de la masa circulante de leucocitos, como la remoción de toxinas, serían una opción válida en el tratamiento; en estudios recientes se lograron buenos resultados mediante exanguinotransfusión⁸ y leucodepleción.⁹

OBJETIVOS

General

Describir la evolución de los pacientes que presentaron coqueluche en el período 01/01/2003-31/3/2011 internados en Terapia Intensiva Polivalente de esta institución.

Específico

Describir la evolución de los pacientes que recibieron exanguinotransfusión como tratamiento alternativo.

Presentación de los casos

Análisis retrospectivo de las historias clínicas de todos los pacientes internados en las unidades de Terapia Intensiva Polivalente (UCI 44 y 45) del Hospital Garrahan con diagnóstico de coqueluche, realizado mediante confirmación por PCR en el período enero 2003-marzo 2011. Las variables analizadas al momento del ingreso a UTI fueron: edad, sexo, peso, días de evolución de la enfermedad previo al ingreso a UTI, esquema de vacunación completo según edad, enfermedades previas, nacido de término o no, causa de ingreso a UTI (fallo respiratorio, fallo hemodinámico y/o apnea) y PIM II (índice de mortalidad pediátrica). Durante la evolución en UTI se revisó la existencia de taquicardia sinusal (> 190 por minuto sostenida en un período de 2 h, sin otra causa que justifique su presencia, valor que se eligió debido a que se asocia con peor evolución),10 hipertensión pulmonar (confirmada por ecografía) y su tratamiento (convencional, ON y/o vasodilatadores como sildenafil), requerimiento de ARM y cantidad de días, requerimiento de ventilación de alta frecuencia oscilatoria, hipoxemia (PAFI < 200 y/o IO >13), máximo valor de leucocitos y plaquetas, necesidad de fármacos vasoactivos, requerimiento de hemofiltro y/o adrenalina a dosis > 0,2 µg/kg/ min, como expresión de falla orgánica y bajo gasto cardíaco. Finalmente se describió la necesidad de exanguinotransfusión (ET) como tratamiento alternativo, la utilización de ECMO, la presencia de coinfección viral y/o complicaciones (neumonía, al ingreso; convulsiones y/o neumotórax en su evolución) y mortalidad.

En los sometidos a exanguinotransfusión se describió al momento de efectuarla el valor absoluto de glóbulos blancos y plaquetas, como el PELOD (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction*), el número de volemias que se exanguinotransfundieron, los valores de glóbulos blancos y plaquetas a las 12 h del procedimiento y la mortalidad.

Análisis estadístico

Se realizó con el programa STATA 9.0; los valores de las distintas variables fueron expresados en medias y desvíos estándar o medianas e intervalo intercuartilo.

RESULTADOS

En el período analizado, 45 pacientes ingresaron a Terapia Intensiva Polivalente con diagnóstico de coqueluche confirmado mediante PCR positiva para *Bordetella pertussis*; se analizaron 41 historias clínicas (4 fueron excluidas por falta de datos). Las principales características se exponen

en la Tabla 1.

El 24,39% (n= 10) de los pacientes presentaba esquema de vacunación acorde a edad y solo 2 tenían enfermedad previa (sífilis congénita y ventrículo único, este último con desenlace fatal); el 24,39% de los pacientes fueron pretérminos (≤ 37 semanas de gestación); de estos, el que menor edad gestacional presentó fue 34 semanas y ninguno desarrolló displasia pulmonar o antecedentes perinatológicos de importancia que condicionaran una peor evolución. Al momento del ingreso a UTI, la media de evolución de la enfermedad fue de 7 días (3-14) y la causa que motivó dicho ingreso fue el fallo respiratorio en un 90,2% (n= 37); en 3 pacientes, la causa fue apnea y, en 1, fallo hemodinámico.

Durante la evolución en UTI, 16 de los 41 pacientes presentaron hipertensión pulmonar confirmada por ecografía (39%); el tratamiento que se efectuó fue convencional en todos los casos (sedoanalgesia, oxigenación, correcta ventilación, etc.), mientras que a 3 pacientes se los trató además con ON inhalado y a otros 2 con sildenafil como vasodilatador pulmonar. El 75% de los pacientes requirió ARM (n= 31), la media de asistencia respiratoria fue de 10 ± 12,95 días y 6 pacientes

Tabla 1. Características de los 41 pacientes

| Variables | n(%) - X ± DE |
|---|---------------------------------|
| Edad en meses | 2,38 ± 1,75 |
| Peso corporal (kg) | 4,6 (3,6-6,3) |
| PIM II (índice de mortalidad pediátrica) | 1,7 ± 1,44 |
| Máximo valor de plaquetas | $562\ 560 \pm 211\ 604$ |
| Máximo valor de glóbulos blancos | 73 865 ± 37 729 mm ³ |
| Frecuencia cardíaca mayor a 190 por min | uto 26 (63,4%) |
| Requerimiento de ARM | 31 (75%) |
| Hipoxemia (PAFI < a 200 y/o IO > a 13) | 24 (58,5%) |
| Hipertensión pulmonar por ecografía | 16 (39%) |
| Compromiso hemodinámico con requerimiento de drogas vasoactivas | 27 (68,5%) |
| Adrenalina > 0,2 gamas/kg/min, como expresión de bajo gasto cardíaco | 18 (44%) |
| Terapia de reemplazo renal | 4 (9,75%) |
| Exanguinotransfusión | 9 (21,9%) |
| Mortalidad | 17 (41,4%) |

n (%): número (%); X ± DE: media ± desvío estándar.

(19,3% de los que requirieron ventilación) necesitaron ventilación de alta frecuencia por hipoxemia refractaria a la ventilación convencional.

El 19,5% de los pacientes presentó coinfección viral, siendo el más frecuente el adenovirus (n= 4) y el virus respiratorio sincicial (n= 3); en el 51,2% se diagnosticaron complicaciones, como neumonía al ingreso en 13 pacientes, convulsiones en 10 y neumotórax en 1.

Se realizó exanguinotransfusión, como tratamiento alternativo, en 9 pacientes. Las principales características se reflejan en la *Tabla* 2. La decisión de efectuarla estuvo a cargo del médico tratante.

De los 9 procedimientos, 2 se efectuaron en 2007, 2 en 2008 y los otros 5 en 2011. Como el criterio de realizar el procedimiento de ET dependió de los médicos tratantes, las condiciones clínicas al momento de efectuarlo fueron distintas en los 9 casos. En el período 2011 (n= 5) intentaron realizarse en forma precoz, antes de que se instalaran la HTP y la hipoxemia refractaria, incluso en pacientes que no se encontraban en ARM ni presentaban requerimiento de fármacos vasoactivos (en 3 de los 5 casos). El procedimiento se justificaba por el valor absoluto de glóbulos blancos, que en todos los casos era mayor a 95 000/mm³. Los otros 4 tratamientos efectuados en 2007 y 2008 fueron llevados a cabo como terapia de rescate, una vez que las condiciones clínicas desfavorables (HTP, hipoxemia, requerimiento de fármacos vasoactivos) estaban presentes, además de la hiperleucocitosis. Todos esos pacientes fallecieron, mientras

Tabla 2. Características de los 9 pacientes expuestos a exanguinotransfusión

| Variables | n(%) - X ± DE |
|--|-------------------------------|
| Edad en meses | $3,38 \pm 3,3$ |
| PIM II (índice de mortalidad pediátrica) | 1,7 ± 1,44 |
| Máximo valor de glóbulos blancos 104 9 | $66 \pm 25\ 075\ \text{mm}^3$ |
| Frecuencia cardíaca mayor a 190 por minuto | 7 (77%) |
| Hipoxemia (PAFI < 200 y/o IO > 13) | 6 (66%) |
| PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction) | $7,64\% \pm 10,3$ |
| Valor de GB 12 h de finalizado | |
| el procedimiento 48 4 | $33 \pm 18\ 226\ \text{mm}^3$ |
| Reducción de la masa leucocitaria | |
| luego del procedimiento | 53,5% |
| Mortalidad | 5 (55,5%) |

n (%): número (%); $X \pm DE$: media \pm desvío estándar.

que en 4 de los 5 procedimientos llevados a cabo en 2011 los niños sobrevivieron.

En todos los tratamientos se efectuó el recambio de dos volemias; un paciente requirió una segunda exanguinotransfusión a las 24 h de la primera por aumento de los glóbulos blancos luego del primer procedimiento y en 1 caso se debió suspender el tratamiento habiendo realizado el recambio de 1 volemia por hipotensión; este paciente fue puesto en ECMO por indicación de los médicos tratantes con desenlace fatal.

El procedimiento fue bien tolerado en los demás casos, la reducción de la masa de leucocitos posterior al procedimiento fue de un 53,5%; en 6 casos se constató disminución de la frecuencia cardíaca, mejor oxigenación, objetivable por oximetría y/o PAFI, disminución en el requerimiento de fármacos vasoactivos, mientras que en 3 pacientes, a excepción de la disminución del valor absoluto de glóbulos blancos, no se evidenció otro beneficio.

La mortalidad de los pacientes expuestos a este tratamiento fue del 55,5% (n= 5).

DISCUSIÓN

Después de los trabajos de Pierce⁶ y Mikelova,⁷ que demostraron asociación entre hiperleucocitosis y mortalidad en pacientes con coqueluche grave, surge la hipótesis de que la leucodepleción sería una opción válida para el tratamiento de estos casos. El primer trabajo sobre exanguinotransfusión que aparece en la bibliografía (2004) pertenece a Romano y cols.,¹¹ que comunican dicho procedimiento en una paciente de 3 meses con coqueluche grave y resultado satisfactorio en la reducción de la masa leucocitaria y mejoría en los parámetros de oxigenación.

En 2006, Donoso y cols., publican una serie de 3 pacientes sometidos a ET, también con resultados favorables.

El estudio de Rowlands y cols., presenta la mayor serie publicada (19 casos); en él se demuestra la reducción de la mortalidad de los pacientes con coqueluche grave expuestos a leucodepleción mientras se encontraban en ECMO, comparado con el registro histórico sin una estrategia de leucorreducción intensiva (45% contra 10%).

Cabe aclarar que nuestro centro no dispone de ECMO como recurso terapéutico y que los 9 procedimientos de ET efectuados en el período enero 2003-marzo 2011 no se realizaron en situaciones ideales/experimentales, sino por indicación de los médicos tratantes en el momento que consideraron oportuno; posiblemente, aquí radique la diferencia en la supervivencia de los pacientes sometidos a ET en el período 2011 (4 de 5), cuando se la llevó a cabo en forma precoz antes de que se presentasen las condiciones clínicas desfavorables, sustentada por la mayor evidencia bibliográfica.

La bibliografía no ha establecido cuál es el valor absoluto de glóbulos blancos, ni la condición clínica en que se justifica llevar a cabo el procedimiento de exanguinotransfusión. Su realización temprana sujeta a estrictos protocolos podría ser una opción válida en el tratamiento de estos pacientes. Se requieren estudios con otro diseño para determinar la real magnitud de la ET y el momento oportuno para llevarla a cabo.

CONCLUSIÓN

La coqueluche grave se asocia con alta mortalidad. La ET redujo la masa leucocitaria en un 53,5% y podría ser una alternativa al tratamiento, pero se requieren más estudios para aseverarlo.

BIBLIOGRAFÍA

- Paganini H. Infectología pediátrica. Buenos Aires: Editorial Científica Argentina; 2007. Págs.1032-4.
- Goulin G, Kaya K, Bradley J. Severe pulmonary hypertension associated with shock and death in infants infected with Bordetella pertussis. Crit Care Med 1993;21:1791-4.
- 3. McEniery J, Delbridge R, Reith D. Infant pertussis deaths and the management of cardiovascular compromise. *J Paediatr Child Health* 2004;40:230-2.
- Nixon Heiss L, Lancaster J, Corbett J, Goldman W. Epithelial autotoxicity of nitric oxide: Role in the respiratory cytopathology of pertussis. *Med Sciences* 1994;91:267-70.
- Pooboni S, Roberts N, Westrope C, Jenkins DR, et al. Extracorporeal life support in pertussis. *Pediatric Pulmonol* 2003;36:310-5.
- Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? *Intensive Care Med* 2000:26:1512-4.
- Mikelova L, Halperin S, Scheifele D, Smith B, et al. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. J Pediatr 2003;143:576-81.
- Donoso A, Cruces P, Camacho J, León J, et al. Exchange transfusion to reverse severe pertussis-induced cardiogenic shock. *Ped Infect Dis J* 2006;25:846-8.
- Rowlands H, Goldman A, Harrington K, Karimova A, et al. Impact of rapid leukodepletion on the outcome of severe clinical pertussis in young infants. *Pediatrics* 2010; 126:816-27.
- Donosa A, Díaz F. Coqueluche grave: puesta al día. Neumol Pediat 2006;1(3):111-9. [Acceso: 4 de marzo 2011]. Disponible en: http://www.neumologia-pediatrica.cl
- Romano M, Weber M, Weisse M, Siu B. Pertussis pneumonia, hypoxemia, hyperleukocytosis, and pulmonary hypertension: improvement in oxygenation after a double volume exchange transfusion. *Pediatrics* 2004;114:264-6.

Localización metastásica en niños con bacteriemia por Staphylococcus aureus

Metastatic infections in children with Staphylococcus aureus bacteremia

Dra. María L. Praino^a, Dra. Silvina E. Neyro^a, Dra. Adriana Procopio^a, Dra. Myriam Vázquez^a, Dra. Solange Rey^a, Dra. Silvia Marone^a y Dr. Eduardo L. López^a

RESUMEN

Staphylococcus aureus (SA), uno de los agentes infecciosos más frecuente en niños, causa un espectro de infecciones que abarca desde cuadros banales hasta presentaciones graves con riesgo para la vida.

En bacteriemias por *Staphylococcus aureus* (BSA), la posibilidad de complicaciones o impactos secundarios sería elevada: hasta un 43% de los casos en pacientes adultos. En la edad pediátrica, las infecciones metastásicas no serían tan frecuentes, por lo que no está claro cuándo ni a quiénes se les debe solicitar exámenes complementarios que las descarten.

Nuestro objetivo fue describir la frecuencia y el tipo de impactos secundarios en una serie de pacientes pediátricos con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* identificadas en el Hospital Gutiérrez en un período de dos años, y evaluar los posibles factores de riesgo para su aparición.

La tasa de infección metastásica fue de 15,8%. El factor de riesgo principal fue la persistencia de hemocultivos positivos, más allá de las 48 horas.

Palabras clave: Staphylococcus aureus, bacteriemia, pacientes pediátricos, complicaciones.

SUMMARY

Staphylococcus aureus is one of the most common infectious agents in children. It causes a broad spectrum of infections ranging from trivial to severe life-threatening presentations.

The possibility of complications in case of *Staphylococcus au- reus* bacteremia (SAB) appears to be high, being described in up to 43% of cases in adult patients. However, metastatic infections seems to be less frequent in pediatric patiens. There is no agreement on when or to whom complementary tests should be requested to rule them out.

The aim of this study is to describe the frequency and characteristics of secondary impacts of SAB identified at "Hospital Gutierrez" in a period of two years, and assess potential risk factors for their occurrence.

Metastatic infection rate was 15.8%. The main risk factor was the persistence of positive blood cultures more than 48 hours. *Key words:* Staphylococcus aureus, *bacteremia*, *pediatric patients*, *complications*.

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.331

a. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".
Ciudad de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. María Laura Praino: mlpraino@hotmail.com

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 16-1-2012 Aceptado: 18-5-2012

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus (SA) es uno de los agentes infecciosos más frecuentes en niños. Las infecciones varían de cuadros banales a presentaciones graves que ponen en riesgo la vida.

En nuestro hospital, durante los años 2008 y 2009 se registraron 608 episodios de bacteriemia, 17,7% de los cuales se debieron a *Staphylococcus aureus*, el primer germen en frecuencia.

La posibilidad de complicaciones o impactos secundarios sería elevada en los casos de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA). En pacientes adultos se describen hasta en un 43%.¹

Uno de los impactos más frecuentes es la endocarditis, por lo que la mayoría de los autores sugiere realizar un ecocardiograma en los casos de bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.^{2,3}

En la edad pediátrica, las localizaciones metastásicas no serían tan frecuentes, por lo que no está claro cuándo ni a quiénes corresponde realizar exámenes complementarios que las descarten.

El objetivo del presente trabajo es describir la frecuencia y el tipo de impactos secundarios en una serie de pacientes pediátricos con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y evaluar posibles factores de riesgo para ellos.

OBSERVACIÓN

Se realizó un estudio descriptivo en el que se identificaron en forma retrospectiva, a través del laboratorio de Microbiología, los episodios de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* diagnosticados en pacientes asistidos en el Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" durante el período enero 2008-diciembre 2009. Las historias clínicas fueron seleccionadas en forma aleatoria a fin de describir el 50% de ellas.

Se analizaron las características demográficas, clínicas y microbiológicas de cada episodio mediante el programa Epi Info 3.5.1.

Para el cultivo de sangre se utilizó el sistema Bact-alert (Biomerieux, Marcy, L'Étoile, Francia). La sensibilidad antibiótica se estudió según normas del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por su sigla en inglés) de los EE.UU. Se identificaron 108 episodios de bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, de los cuales se analizaron 57 ocurridos en 56 pacientes (un paciente presentó dos episodios en internaciones diferentes). El origen comunitario predominó respecto al intrahospitalario (61,4% contra 38,6%, respectivamente).

La edad (media) de presentación fue de 75 meses (intervalo [r]: 14-124, mediana: 58 meses). El 51,7% de los pacientes fueron varones.

La mayoría de los pacientes (56%) presentaron comorbilidades asociadas y las más frecuentemente documentadas fueron las enfermedades oncohematológicas (*Tabla 1*).

En el 73,7% de los episodios, los pacientes presentaron un foco único de infección al inicio del cuadro. Las infecciones de piel y partes blandas fueron el foco clínico de presentación más frecuente, con el 43,9% de los casos. Las infecciones osteoarticulares se ubicaron en segundo lugar y, en el 19,3% de los casos, se registraron como foco primario (*Tabla* 2).

El 44% de los aislamientos presentó meticilinorresistencia. Ningún antimicrobiano analizado evidenció tasas de resistencia con diferencias estadísticamente significativas según el origen comunitario o intrahospitalario de la bacteriemia, excepto clindamicina, la cual presentó una tasa de resistencia significativamente mayor en las bacteriemia por *Staphylococcus aureus* de origen hospitalario (27,3% contra 2,9%, respectivamente, p= 0,01).

Se identificaron 9/57 episodios de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* con infección metastásica, definiéndose como una infección no contigua al foco de ingreso diagnosticada sobre la base de la combinación de hallazgos clínicos y de imágenes (con cultivo positivo o sin él).⁴

Se analizaron varios factores de riesgo descriptos en la bibliografía como posibles predictores de emergencia posterior de complicaciones (focos metastáticos) en bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (*Tabla 3*). De éstos, el origen del cuadro, la presencia de comorbilidades, la resistencia a oxacilina, el uso de glucopéptidos en las primeras 24 h y la persistencia de fiebre más allá de las 72 h no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Sólo a 42/58 episodios se les realizó hemocultivos de control en las primeras 72 h. El análisis de este grupo de pacientes mostró que la persistencia de hemocultivos positivos resultó ser un factor de riesgo para la presentación de focos metastásicos (RR: 1,77 [1,03-3,05], p= 0,0028).

Tabla 1. Comorbilidades

| Comorbilidades N | lúmero total de paci | entes % |
|----------------------------------|----------------------|---------|
| Enfermedades oncohematológic | as 12* | 21 |
| Cardiopatías congénitas | 5** | 8,7 |
| Patologías genéticas | 2 | 3,5 |
| Uso de inmunosupresores o corti | coides 2# | 3,5 |
| Otras patologías | 11 | 17,5 |
| Total de pacientes con comorbili | dad 32 | 56,1 |

^{*} Un paciente con síndrome genético y 1 con prótesis ósea.

Tabla 2. Focos primarios de infección

| Foco de infección | n= | % |
|----------------------------------|-------|------|
| Piel y tejido celular subcutáneo | 25/57 | 43,9 |
| Osteoartritis | 11/57 | 19,3 |
| Infección relacionada a catéter | 9/57 | 15,7 |
| Respiratorio | 4/57 | 7 |
| Miositis | 1/57 | 1,7 |
| Otros | 7/57 | 12,2 |

Tabla 3. Factores de riesgo para la aparición posterior de focos metastásicos

| Factor de riesgo | RR | intervalo | p= |
|---|-------|-----------|--------|
| Presencia de comorbilidades | 1,083 | 0,86-1,35 | 0,37 |
| Inicio intrahospitalario del cuadro | 0,959 | 0,76-1,20 | 0,51 |
| Resistencia a oxacilina | 1,093 | 0,86-1,38 | 0,34 |
| Uso de glucopéptido en el 1er día | 1,189 | 0,88-2,21 | 0,15 |
| Repite hemocultivos positivos después de 48 h | 1.77 | 1,03-3,05 | 0.0028 |
| Persistencia de fiebre después de 72 h | , | 0,85-1,52 | 0,25 |

Tabla 4. Impactos a distancia

| Foco metastásico a descartar | Exámenes complementarios realizados n= | Impactos a distancia n= |
|---------------------------------|--|----------------------------|
| Cardiovascular | 36/57 | 2 |
| Abdominal | 32/57 | 2 |
| Ocular | 31/57 | 0 |
| Pulmonar | 9/57 | 4 |
| Osteoarticular | 8/57 | 5 |
| Piel y partes blanda | s 4/57 | 4 |

^{**} Dos pacientes con síndrome genético.

^{*} Un paciente con síndrome nefrótico.

El monitoreo para la detección de impactos a distancia fue realizado por evaluación clínica durante toda la internación en el 100% de los casos. Sólo se solicitaron uno o más exámenes complementarios para la búsqueda de focos secundarios en el 70% de los episodios (principalmente ecocardiograma). Se observaron impactos a distancia en 9/57 episodios (15,8%). Los más frecuentemente hallados fueron el osteoarticular (5/57), el pulmonar (4/57) y el cutáneo (4/57) (*Tabla 4*).

DISCUSIÓN

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* conlleva una alta morbimortalidad teniendo en cuenta la alta frecuencia de complicaciones e infecciones metastásicas con las que se asocia.^{2,5,7} Esta situación obliga al médico tratante a descartar durante el curso agudo de la infección su posibilidad, a fin de definir posibles cambios en la conducta terapéutica.

La presentación de focos secundarios en pacientes adultos con bacteriemia por Staphylococcus aureus es frecuente; los más comúnmente descriptos son: endocarditis (más del 30%), compromiso osteoarticular (artritis séptica 24%, osteomielitis 10%) e impacto abdominal (abscesos profundos, 18%). En pacientes pediátricos, la frecuencia de infecciones metastásicas es menor; solo se comunica una tasa de 1,4% de endocarditis en bacteriemia por Staphylococcus aureus adquiridas en la comunidad y hasta un 39% de compromiso pulmonar secundario.^{7,8} No existen en la bibliografía datos pediátricos sobre tasas de otros impactos secundarios. En un estudio realizado en la Argentina sobre bacteriemia por Staphylococcus aureus en población pediátrica, en el período 1993-2007, describen hasta un 30% de presentación de focos clínicos ulteriores, sin detallar su localización.9 En un estudio realizado en niños con bacteriemia relacionada a catéter, la tasa de localización metastásica fue del 10,7%, asociada a meticilinorresistencia, a diferencia de lo evidenciado en nuestro trabajo.10

En el presente trabajo observamos una tasa total de 15,8% de localizaciones metastásicas y los sitios más frecuentes de impacto son el osteoarticular, la piel y el pulmón. Resulta llamativo que se realizaran escasos exámenes complementarios para detectar complicaciones a nivel pulmonar, lo que podría implicar un subregistro de ellas, ya que, como describe la bibliografía, éstas no siempre se presentan con clínica de compromiso respiratorio pudiendo cursar asintomáticas. ^{8,9} En cambio, a 31 pacientes (54%) se les solicitó fondo

de ojo, aunque se trata de un sitio de impacto a distancia muy poco frecuente, que resultó normal en todos los casos.

Al analizar los factores de riesgo descriptos en la bibliografía para la presentación de localizaciones metastásicas observamos que la persistencia de hemocultivos positivos después de las 48 h fue el único con resultado estadísticamente significativo en nuestro análisis (*Tabla 3*).

Ante esta situación, se plantea la necesidad de realizar estudios prospectivos que permitan identificar a los pacientes pediátricos con mayor riesgo de complicaciones, para poder descartar oportunamente los focos secundarios.

Si bien, a diferencia de lo que ocurre en adultos, no está clara la necesidad de realizar ecocardiograma de rutina en las bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en pediatría, existe consenso en la indicación de solicitar un ecocardiograma de control en niños con cardiopatías congénitas, persistencia de hemocultivos positivos después de las 48 h u otros hallazgos clínicos que sugieran endocarditis.²

De la misma manera, se requieren estudios para definir la necesidad de solicitar otro tipo de exámenes complementarios, a fin de descartar el compromiso de otros parénquimas.

CONCLUSIÓN

En nuestro análisis evidenciamos una tasa de infección metastásica de 15,8% en pacientes con diagnóstico de bacteriemia por Staphylococcus aureus. El principal factor de riesgo para la presentación de focos metastásicos fue la persistencia de hemocultivos positivos más allá de las 48 h. Uno de los parénquimas más frecuentemente afectados fue el pulmonar, que, paradójicamente, fue el menos estudiado. Sobre la base de nuestro estudio sería prudente, además de solicitar un ecocardiograma en los casos antes citados (para lo cual ya existe consenso), indicar al menos una radiografía de tórax a todo paciente con diagnóstico de bacteriemia por Staphylococcus aureus, a pesar de no presentar síntomas de compromiso respiratorio y hasta tanto se tenga mayor experiencia. Se requieren más estudios para establecer con precisión en qué casos sería necesario solicitar otros estudios complementarios que descarten impactos secundarios en otros parénquimas.

BIBLIOGRAFÍA

 Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2003;163(17):2066-72.

- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, et al. Management of patients with infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 2011;52:1-38.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century. Arch Intern Med 2009;169(5):463-73.
- Vos FJ, Kullberg BJ, Sturm PD, Krabbe PF, et al. Metastatic infectious disease and clinical outcome in *Staphylococ*cus aureus and *Streptococcus* species bacteremia. *Medicine* 2012;91:86-94.
- Hill PC, Wong CG, Voss LM, Taylor SL, et al. Prospective study of 125 cases of *Staphylococcus aureus* bacteremia in children in New Zealand. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20: 868-73.
- Laupland KB, Church DL, Mucenski M, Sutherland LR, et al. Population-based study of the epidemiology of and the

- risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect Dis* 2003;187(9):1452-9.
- Suryati BA, Watson M. Staphylococcus aureus bacteraemia in children: a 5-year retrospective review. J Paediatr Child Health 2002;38(3):290-4.
- González BE, Hulten KG, Dishop MK, Lamberth LB, et al. Pulmonary manifestations in children with invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2005;41(5):583-90.
- 9. Paganini HR, Della Latta P, Soto A, Casimir L, et al. Bacteriemias por *Staphylococcus aureus* adquiridas en la comunidad: 17 años de experiencia en niños de la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(4):311-7.
- Carrillo-Márquez MA, Hulten KG, Mason EO, Kaplan SL. Clinical and molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* catheter-related bacteremia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:410-14.

Cirugía de epilepsia refractaria en niños y adolescentes. Serie de casos

Surgery of intractable epilepsy in infants and adolescents. Case report

Dr. Enrique José Herrera^a, Dr. Claudio Palacios^b, Dr. Julio César Suárez^a, Dr. Francisco José Pueyrredón^a, Dr. Alberto Surur^c, Dr. Ricardo Theaux^d, Lic. María Soledad Suárez^e, Lic. Silvia Pérez Fonticiella^e y Dr. Juan Carlos Viano^a

RESUMEN

Nuestro objetivo es presentar una serie de 20 casos de niños menores de 15 años operados de epilepsia refractaria en el Sanatorio Allende de Córdoba, en los últimos 12 años, basándonos en historias clínicas y seguimiento. Se incluyeron 8 pacientes con displasias corticales, 6 con tumores, 2 con síndrome de Rasmüssen, 1 con gliosis mesial, 1 con quiste porencefálico, 1 con gliosis debido a traumatismo y 1 con historia de encefalitis. La localización fue temporal en 9 casos y extratemporal en 11 (4 casos frontales, 4 occipitales y 3 parietales). No hubo mortalidad. Los pacientes operados con tumores de cerebro tuvieron un buen control de las convulsiones luego de la resección

tumoral (Engel IA en 100%). Buenos resultados se observaron también en patología no tumoral (8 casos Engel IA, un caso IB, tres casos III A, uno IV A, y otro IV C).

Palabras clave: epilepsia refractaria, niños, tumores, displasias, Rasmüssen.

SUMMARY

Our objective is to present a serie of 20 cases of children under 15 years operated on of intractable epilepsy in the last 12 years in Sanatorio Allende of Córdoba, based on medical records and follow up. Were included 8 patients with cortical dysplasias, 6 with tumors, 2 with Rasmüssen syndrome, 1 with mesial gliosis, 1 with porencephalic cyst, 1 with gliosis due to traumatic brain injury, and 1 with encephalitis history.

Localization was temporal in 9 cases and extra-temporal in 11 cases (4 were frontal, 4 occipital, and 3 parietal). There was no surgical mortality. Patients with brain tumors present a satisfactory control over convulsive crises after tumor resection (Engel IA in 100%). Good results were also achieved in non-tumor pathologies: 8 cases Engel IA, 1 Engel IB; 3 cases Engel III A, one IV A and other IV C.

Key words: intractable epilepsy; children, tumors, dysplasia, Rasmüssen.

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.334

- a. Departamento de Neurocirugía.
- b. Departamento de Neurología Pediátrica.
- c. Departamento de Neurorradiología.

Sanatorio Allende. Córdoba.

- d. Departamento de Anatomía Patológica. Universidad Católica de Córdoba.
- e. Departamento de Neuropsicología. Sanatorio Allende. Córdoba.

Correspondencia:

Dr. Julio César Suárez: totoralar@yahoo.com

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 20-9-2011 Aceptado: 21-5-2012

INTRODUCCIÓN

El niño tiene una epilepsia refractaria o farmacorresistente cuando presenta una o más crisis por mes, en un período no menor de dos años, tratado con tres anticonvulsivantes, solos o combinados.^{1,2} En estos casos, la cirugía de la epilepsia se convierte en una alternativa válida de tratamiento.³

En la población pediátrica las etiologías predominantes son las displasias corticales focales, multilobulares o hemisféricas, y los tumores de bajo grado. Causas menos comunes son las malformaciones vasculares, los quistes aracnoideos y las lesiones focales secundarias a isquemia, traumatismo o infección.⁴

El objetivo de este estudio es presentar una serie de 20 casos de niños menores de 15 años, operados de epilepsia refractaria en el Sanatorio Allende de Córdoba, entre enero de 2000 y diciembre de 2011. Para ello se realizó un estudio retrospectivo de todos los casos tratados. No hubo pacientes excluidos.

En la evaluación postoperatoria de las crisis convulsivas se utilizó la clasificación de Engel, que tiene en cuenta el tipo, el número y la frecuencia de las convulsiones remanentes después de una cirugía de epilepsia. Todos los pacientes son controlados por consultorio externo por el equipo de epilepsia.

PRESENTACIÓN DE CASOS

La edad (media) al momento de la consulta fue de 8 años y 3 meses, con una mediana de 9 años.

Los pacientes presentaron diferentes tipos de crisis epilépticas: en 9 casos eran polimórficas y en 11 monomórficas; en éstas: 2 eran parciales continuas (en los pacientes con síndrome de Rasmüssen), 2 eran tónico-clónico generalizadas y en 7 casos parciales complejas.

La edad (media) al comienzo de la epilepsia fue de 4 años y medio, y la mediana de 4 años. Desde el inicio de las crisis hasta la cirugía pasaron, en promedio, 4 años y 4 meses (mediana de 2 años y 8 meses).

De los 20 pacientes, 9 habían tomado más de tres anticonvulsivantes. Entre los medicamentos más empleados se hallan: la fenitoína en 18 casos, la carbamazepina en 17, el ácido valproico en 15, el fenobarbital en 8 y la oxcarbamazepina en 8 casos.

Al ingreso, 9 pacientes tenían un examen neurológico normal y en los 11 restantes se encontró: hemiparesia en 4, dificultad en el lenguaje en 4, retraso psicomotor en 4, deterioro neuropsicológico en 4 y hemianopsia en un caso.

Los estudios por imágenes realizados fueron: tomografía en 9 casos, resonancia cerebral en 20, resonancia con espectroscopia en 4, resonancia funcional en 3, Spect en 1 y PET en otro caso.

Los estudios neurofisiológicos realizados fueron: EEG de superficie y video-EEG en todos los enfermos; 5 EEG con grillas subdurales y electrocorticografía intraoperatoria en 8 casos. Estos últimos estudios permiten identificar adecuadamente el área epileptogénica, que no siempre coincide en su totalidad con el área lesional (ubicándose muchas veces en su vecindad). Los trazados electroencefalográficos fueron focales en 16 casos y difusos en 4 casos.

En cuanto a la localización, 9 casos fueron lesiones del lóbulo temporal y 11 casos fueron extratemporales, de las cuales 4 fueron frontales, 4 occipitales y 3 parietales.

La etiología de la epilepsia refractaria fue: displasias corticales en 8 (una asociada a gliosis mesial, otra a esclerosis tuberosa y una tercera a esquizencefalia); tumores cerebrales en 6; síndrome de Rasmüssen en 2; gliosis mesial en 1; porencefalia en 1; contusión cerebral en 1; y encefalitis en 1 caso.

La histopatología mostró: 8 displasias corticales, 6 tumores, 5 gliosis y 2 síndromes de Rasmüssen. Las displasias corticales focales fueron: un caso de tipo II B, 3 casos de tipo IIA, y 4 casos de tipo IA. Los tumores cerebrales fueron: 3 oligodendrogliomas, 1 oligoastrocitoma, 1 astrocitoma fibrilar y 1 tumor neuroepitelial disembrioplásico, todos de bajo grado; en estos casos, el principal motivo de la cirugía fue la epilepsia refractaria cuya evolución preoperatoria era de 3,8 años en promedio.

Los 20 casos fueron tratados con cirugía; en 17 la exéresis fue total y en 3 subtotal; en éstos hubo necesidad de efectuar una transeccion subpial por estar el foco epiléptico en área cerebral elocuente. No hubo mortalidad operatoria.

Solo falleció un paciente (niña con síndrome de Rasmüssen), a los 3 meses de la cirugía, por bronconeumonía aspirativa.

Hubo 4 pacientes con morbilidad postoperatoria: en los dos casos con síndrome de Rasmüssen se observó empeoramiento del déficit motor prequirúrgico, uno tuvo meningitis y en el cuarto caso fue necesaria una reintervención por infección de la craneotomía.

El control posquirúrgico de la epilepsia, en esta serie, tiene una media de 4 años y una mediana de 1 año y 5 meses. El resultado del tratamiento quirúrgico en los 19 enfermos que viven fue: 14 tienen un Engel I A, 1 tiene un Engel I B, 3 tienen un III A, uno IV A y otro IV C.

En el momento actual, de los 19 niños que viven, 11 tienen un EEG normal y 5 están sin medicación anticonvulsivante.

DISCUSIÓN

Las causas más frecuentes fueron las anomalías del desarrollo cortical, los tumores de bajo grado y el síndrome de Rasmüssen. Las etiologías menos comunes fueron la gliosis mesial o esclerosis hipocámpica, el quiste porencefálico, la infección y el traumatismo craneoencefálico.

Anormalidades del desarrollo cortical

Las malformaciones causadas por anormalidades en el desarrollo cortical son reconocidas como una de las principales causas de epilepsia refractaria a la medicación.^{6,7}

La resección quirúrgica de la zona epileptógena exige su exacta localización preoperatoria; por esa razón, en 5 de los casos de nuestra serie se utilizaron electrodos subdurales, colocados a través de una craneotomía abierta y en 8 enfermos fue de mucha utilidad la electrocorticografía intraoperatoria.^{8,9}

Gliosis mesial

Se la define como una pérdida neuronal, gliosis y reorganización. La gliosis mesial se asocia a una lesión del desarrollo en el 15-30% de los casos, fenómeno denominado patología dual. Al respecto, los estudios retrospectivos indican que la resección de ambas lesiones tiene mejor resultado comparada con la exéresis de una sola de las estructuras afectadas. Nuestros pacientes están libres de crisis y en los afectados por patología dual se resecaron ambas lesiones en el mismo acto quirúrgico.

Tumores

La epilepsia es una manifestación clínica frecuente en niños con tumores cerebrales. En este grupo etario, las neoplasias de bajo grado son la causa del 10-30% de la epilepsia parcial crónica intratable. La convulsión es el primer síntoma en el 50% de los tumores astrogliales. 11,12

La mayoría de los tumores hemisféricos supratentoriales en la niñez son gliomas, de los cuales los de bajo grado o grado II (OMS) constituyen la mayoría.^{11,12}

El tumor neuroepitelial disembrioplásico, es un tumor neuroglial, de Grado I según la OMS, menos frecuente que los astrogliales, que se detecta comúnmente en el área de epilepsia crónica. Tiene una estructura multinodular de localización predominantemente cortical. Se suele asociar a malformaciones del desarrollo cortical, lo que sugiere una base malformativa en esta variedad de tumor. ^{11,13}

Síndrome de Rasmüssen

Se caracteriza por crisis convulsivas focales que aparecen en la niñez, entre los 14 meses y los 14 años. Las crisis parciales continuas son la expresión clínica más frecuente. El deterioro neurológico progresivo comienza en el primer año de iniciadas las crisis convulsivas. La causa de este síndrome permanece desconocida, se sospecha un mecanismo autoinmunitario y una infección viral.¹⁴

COMENTARIOS

Los pacientes con tumores cerebrales presentan un buen control de las crisis convulsivas luego de la exéresis tumoral (Engel IA en 100%). En los casos de patología no tumoral (14 casos) los resultados fueron: 8 Engel IA, un caso I B, 3 Engel III A, uno IV A y otro IV C.

Agradecimiento

A nuestro Residente de cuarto año de la Carrera de Posgrado en Neurocirugía de la Universidad Católica de Córdoba, Juan Manuel Ryan Rodríguez, quien colaboró responsablemente en la redacción de este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- Kwan P, Brodie MJ. Issues of medical intractability for surgical candidacy. En: Wyllie E (ed). The treatment of epilepsy. 6^{ta} Ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006;72.Págs.983-91.
- Bergt AT, Levy SR, Novotny EJ, Snar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia* 1996;37(1):24-30.
- Laux L, Nordli Jr, DR. Evaluation of intractable epilepsy. En: Albright AL, Pollack IF, Adelson PD (eds). Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery. Nueva York: Thieme; 2008.Págs.1045-55.
- Gupta A, Wyllie E, Bingaman WE. Epilepsy surgery in infants and children. En: Wyllie E, Gupta A, Lachhwani DK (eds). The treatment of epilepsy. Principles & practice. 4^{ta.} Ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. Págs.1143-57.
- Engel J (Jr), Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojeman LM. Outcome with respect to epileptic seizures. En: Engel J (Jr) (ed). Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven Press; 1993.Págs.609-21d.
- Spreafico R, Becker AJ. Pathology of malformations of cortical development. En: Lüders HO (ed). Epilepsy surgery. Londres: Informa Healthcare; 2008.Págs.1349-58.
- Palmini A, Najm I, Avanzini G, Babb T, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004;62(6):(suppl 3):S2-8 Review.

- González-Martínez JA, Najm IM, Bingaman WE, Ruggieri P. Epilepsy surgery in focal malformations of cortical development (MCD). En: Wyllie E (ed). The treatment of epilepsy. 4^{ta.} Ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.Págs1103-10.
- Luders H, Lesser R, Dinner D. Chronic intracranial. Recording and stimulation with subdural electrodes. En: Engel JJ (ed). Surgical treatment of the epilepsies. Nueva York: Raven Press; 1987.Págs.297-321.
- Fertig EJ, Spencer SS. Hippocampal sclerosis and dual pathology. En: Wyllie E (ed). The treatment of epilepsy. 4^{ta.} Ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. Págs.1069-85.
- 11. Prayson RA Pathology of epileptogenic neoplasms. En:

- Lüders HO (ed). Epilepsy Surgery. Londres: Informa Healthcar; 2008.Págs.1373-83.
- Spencer DD, Carpentier AC. Resection for uncontrolled epilepsy in the setting of focal lesion on MRI: Tumor, vascular malformation, trauma, and infarction. En: Wyllie E (ed). The treatment of epilepsy. 4^{ta}. Ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.Págs.1087-1101.
- 13. Daumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP, Laws ER Jr, Vedrenne C. Dysembrioplastic neuroepitelial tumor: a surgically curable tumour of young patients with intractable partial seizures. *Neurosurgery* 1988;23:545-56.
- Hart Y, Andermann F. Rasmüssen's syndrome. En: Lüders HO, Comair YG (eds). Epilepsy surgery. 2^{da}. Ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001.Págs.145-56.

Aclaración:

Por error involuntario de los autores, en el artículo publicado en *Arch Argent Pediatr* 2012;110(3):265-267, **Cuál es su diagnóstico?: Hidatidosis pulmonar**, donde dice: *El albendazol* (10-15 mg/k/día por 15 días) es el tratamiento médico recomendado en quistes no complicados, debe decir: *El albendazol* (10-15 mg/k/día por 3 a 5 meses) es el tratamiento médico recomendado en quistes no complicados.