

clínico-analítica aunque una de las pacientes, hermana menor, precisó trasfusión de concentrado de hematíes por hemoglobina de 6,3 g/dL.

Niño de 6 años trasladado a nuestro centro con el diagnóstico de malaria por *P falciparum* y *Plasmodium vivax* ante necesidad de cuidados intensivos (parasitemia 25%). Destacaba el antecedente de una estancia prolongada reciente en Gambia, sin profilaxis anti-malárica. En su centro de origen fue tratado proguanil/atovacuona, con mala respuesta clínica y analítica a las 24 horas de ingreso. En UCI se trató con cefotaxima y artesunato intravenoso (2,4 mg/kg dosis, 0,12 y 24 horas) seguidos de piperquina-artenimol 3 días con respuesta favorable. A los 8 días de evolución se detectaron datos de hemólisis: se detecta hemoglobina de 7,5 g/dL (descenso de 2 g/dL respecto a control previo, 9,9 g/dL), hiperbilirrubinemia de 2,08 mg/dL (control previo 1,5 mg/dL), elevación LDH hasta 1831 UI/L (control previo 354 UI/L), niveles indetectables de haptoglobina y test de Coombs positivo), con estudio de hemoglobinopatías dentro la normalidad. Ante sospecha de anemia hemolítica secundaria a artemisininas se inició prednisolona a 1 mg/kg/día durante 3 días con favorable evolución clínica y analítica.

Los derivados de la artemisinina se han convertido en la primera opción para el tratamiento de la malaria grave. Sus efectos secundarios más frecuentes son leves, aunque también se ha descrito anemia hemolítica secundaria a su uso, con una incidencia estimada entre un 7-21% de los casos tratados con artesunato intravenoso, en especial en los pacientes con un mayor grado de parasitemia⁴, aunque también se han descritos casos de hemólisis asociada al tratamiento con artemisininas orales⁵. Suele aparecer entre la primera y cuarta semana del inicio de su administración, y es un proceso diferenciado de la fiebre hemoglobinúrica asociada al tratamiento con quinina, que suele aparecer más precozmente⁶. Se desconoce la causa final de la hemólisis, aunque se consideran varias hipótesis. Una de ellas es la eliminación a nivel esplénico de los hematíes previamente infectados, con cuerpos de inclusión, por el fenómeno de «pitting»^{7,8}. También se considera un mecanismo inmunitario, ya que en algunos pacientes se ha objetivado un test de Coombs positivo⁹, como el tercer caso expuesto, y respuesta favorable a corticoides, aunque no está claramente establecido el papel de esta terapia¹⁰. También se plantean otras vías, como la toxicidad directa de un metabolito del artesunato, la dihidroartemisina. Se considera además que existen factores que favorecen una mayor predisposición individual, como las hemoglobinopatías (drepanocitosis o déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) o por variabilidad interindividual en las rutas metabólicas del fármaco.

La anemia hemolítica es una potencial complicación asociada al tratamiento con artesunato intravenoso en pacientes pediátricos, por lo que se debe vigilar su aparición durante las semanas

siguientes a su administración, especialmente en pacientes con parasitemias altas.

Bibliografía

- Muñoz J, Rojo-Marcos G, Ramírez-Olivencia G, Salas-Coronas J, Treviño B, Pérez JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:1–13.
- Fanello C, Onyamboko M, Lee SJ, Woodrow C, Setaphan S, Chotivanich K et al. Post-treatment haemolysis in African children with hyperparasitaemic falciparum malaria; a randomized comparison of artesunate and quinine. *BMC Infect Dis.* 2017;17:575.
- Kurth F, Develoux M, Mechain M, Malvy D, Clerinx J, Antinori S, et al. Severe malaria in Europe: an 8-year multi-centre observational study. *Malar J.* 2017;16:57.
- Raffray L, Receveur MC, Beguet M, Lauroua P, Pistone T, Malvy D. Severe delayed autoimmune haemolytic anaemia following artesunate administration in severe malaria: a case report. *Malar J.* 2014;13:398.
- Kurth F, Lingscheid T, Steiner F, Stegemann MS, Bélard S, Menner N, et al. Hemolysis after oral artemisinin combination therapy for uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:1381–6.
- Domínguez-Pinilla N, del Fresno-Valencia MR, Pérez-Alonso V, González-Granado LI. Anemia hemolítica tardía secundaria al tratamiento con artesunato por vía intravenosa. *An Pediatr (Barc).* 2015;82:e240–1.
- Aldámiz-Echevarría Lois T, López-Polín A, Norman FF, Monge-Maillo B, López-Vélez R, Pérez-Molina JA. Delayed haemolysis secondary to treatment of severe malaria with intravenous artesunate: Report on the experience of a referral centre for tropical infections in Spain. *Travel Med Infect Dis.* 2017;15:52–6.
- Rolling T, Agbenyega T, Issifou S, Adegnik AA, Sylverken J, Spahlinger D, et al. Delayed hemolysis after treatment with parenteral artesunate in African children with severe malaria- A double-center prospective study. *J Infect Dis.* 2014;209:1921–8.
- Camprubí D, Pereira A, Rodríguez-Valero N, Almuedo A, Varo R, Casals-Pascual C, et al. Positive direct antiglobulin test in postartesunate delayed haemolysis: more than a coincidence? *Malar J.* 2019;18:123.
- Lebrun D, Floch T, Brunet A, Julien G, Romaru J, N'Guyen Y, et al. Severe post-artesunate delayed onset anaemia responding to corticotherapy: a case report. *J Travel Med.* 2018;25.

Lidia Rabaneda-Gutiérrez^{a,*}, Pedro Jesús Alcalá-Minagorre^a y Antonia Sánchez-Bautista^b

^a Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

^b Sección de Microbiología, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rabanedagutierrezlidia@gmail.com (L. Rabaneda-Gutiérrez).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.06.003>

0213-005X/ © 2019 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Severe bradycardia probably associated to Oseltamivir in a pediatric patient with acute renal injury



Bradycardia severa probablemente asociada a Oseltamivir en un paciente pediátrico con fracaso renal agudo

Dear Editor,

Children constitute a high-risk population for the development of severe influenza regarding adult population. Current recommendations state that antiviral treatment should be

provided to all children hospitalized with influenza or underlying medical conditions or those suffering from a severe illness.¹ Oseltamivir, a neuraminidase inhibitor (NI), represents the most widely used antiviral in children with influenza viral infection. We report a 10-year-old previously healthy female admitted to our PICU due to an acute kidney injury (AKI) (creatinine clearance <30 ml/min/1.73 m²), anemia (7.9 g/dl) with schistocytosis of 3.5% and thrombocytopenia (29,000/mm³). She was conscious and did not require respiratory or hemodynamical support (SpO₂ 100%, blood pressure 107/68 mmHg and heart rate (HR) 110 bpm). She was diagnosed as hemolytic-uremic syndrome (HUS), and supportive treatment with intravenous fluid therapy, blood

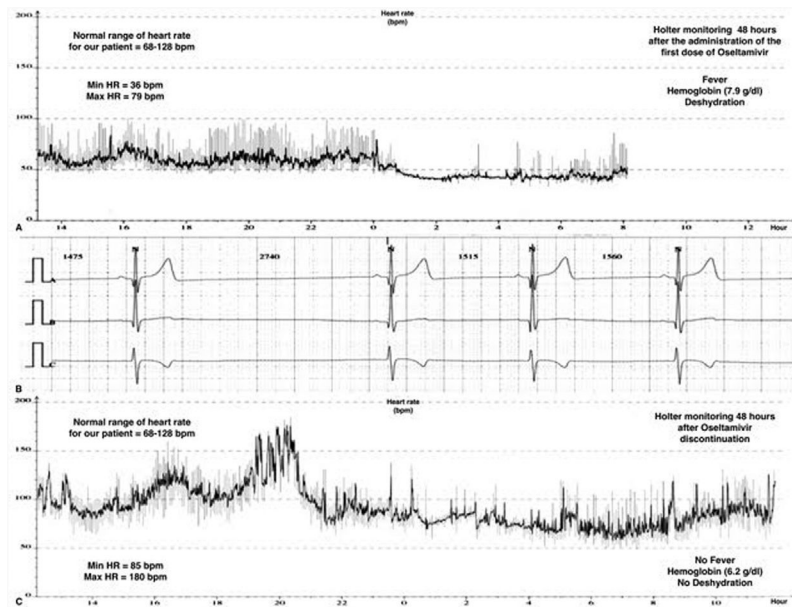


Fig. 1. Cardiac rhythm monitoring of our patient. Panel A is the record of the HR variability during the first Holter performed the third day of treatment with Oseltamivir, showing a severe bradycardia for age. Panel B is a capture of the cardiac monitor of the patient the first day of treatment with Oseltamivir, showing a sinus bradycardia (30–50 bpm). Panel C is the record of the HR variability during the Holter performed after 48 h of the discontinuation of Oseltamivir, showing a complete recovery of normal HR for age.

products, omeprazole and acetaminophen was started. The patient presented flu-like symptoms from the previous 48 h, and in the etiological work-up study for HUS, a FilmArray Respiratory Panel detected H1N1 Influenza A as the trigger agent. We considered this clinical picture as a severe manifestation of the influenza virus infection, so treatment with oral Oseltamivir 30 mg od. (adjusted for AKI) was initiated. Twelve hours after the first dose we noticed a severe bradycardia on the cardiac monitor, with HR ranging from 30 to 57 bpm with a normal blood pressure (Fig. 1). The patient also started with vomiting but did not present cardiac complaints. Serial ECG records showed sinus bradycardia and nodal rhythm with maximal HR of 60–70 bpm without other ECG abnormalities, including a normal QTc interval (400 ms). The 3rd day of treatment, a 24-h-Holter monitoring was performed evidencing a mean HR of 53 bpm, maximal 85 bpm and minimal 36 bpm, with 124 documented episodes of bradycardia regarding her age. Remarkably, the patient still presented severe anemia (hemoglobin of 6.2 g/dl), fever and clinical signs of dehydration at the time of this Holter monitoring. Cardiac biomarkers (hs-cTnT and NT-proBNP), thyroid function, chest X-ray and echocardiogram resulted in normal. Since she did not manifest cardiac symptoms, we decided to complete 5 days with Oseltamivir at same doses. Twenty-four hours after its withdrawal, we noticed a gradual recovery of HR up to normal values for age, that was confirmed with a new Holter monitoring. Oseltamivir seems to be an effective and well-tolerated therapy for acute influenza A and B infection in children. Nausea and vomiting, usually of mild–moderate intensity and short duration, are the most frequent side effects observed in children.^{2,3} Severe adverse reactions such as neuropsychiatric are less frequent.⁴ Although infrequent, cardiac adverse effects associated with Oseltamivir have been previously described in both animals and humans. In concrete, the development QTc interval prolongation and bradycardia seems to be closely related to the rapid increase of Oseltamivir carboxylate in plasma concentrations, even at first dose.⁵ Some facts make it possible for bradycardia to be associated with Oseltamivir in this case. Occasionally, bradyarrhythmias are the prominent feature in influenza infection due to acute myocardi-

tis, that could be misinterpreted as drug-related adverse events.^{6,7} However, myocarditis and other secondary causes of bradycardia such as medications were ruled out in our patient. Also, there was a reasonable temporal sequence association between Oseltamivir administration and the appearance of bradycardia, which occurred even in the presence of concurrent causes of tachycardia. Finally, based on a Naranjo adverse drug reaction probability scale value of 5–6 points, bradycardia was considered as a probable side effect of Oseltamivir in our patient.⁸ Due to the increasing use of Oseltamivir in children, pediatricians must be aware of its possible severe adverse effects. This is especially important in those patients with cardiac or renal comorbidities who are indeed more likely to receive this medication. Oseltamivir is exclusively eliminated by renal excretion, and the dose should be adjusted with creatinine clearance <30 ml/min/1.73 m². Although there was no hemodynamics repercussion in our healthy patient, bradycardia could be an adverse event with potentially severe consequences in patients with heart diseases. Therefore, we consider that cardiac monitoring should be warranted during Oseltamivir therapy in those high-risk patients.

Funding

The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Conflict of interest

The authors have indicated they have no potential conflicts of interest to disclose.

Bibliografía

1. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2018–2019. *Pediatrics*. 2018;142:e20182367.
2. Doll MK, Winters N, Boikos C, Kraicer-Melamed H, Core G, Quach C. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis,

- and outbreak control: a systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:2990–3007.
- Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, Brooks WA, Whitley RJ, Monto AS. Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2018;66:1492–500.
 - Maxwell SR. Tamiflu and neuropsychiatric disturbance in adolescents. *BMJ.* 2007;334:1132–3.
 - Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. CD008965.
 - Karplus R, Sanset S, Zaidenstein R, Schneider D, Berkovitch M. Suspected oseltamivir-induced bradycardia. *Int J Infect Dis.* 2010;14:374–5.
 - Arabi H, Zaid AA, Alreefi M, Alahmed S. Suspected Oseltamivir-induced bradycardia in a pediatric patient: a case report from King Abdullah Specialist Children's Hospital, Riyadh, Saudi Arabia. *Clin Pract.* 2018;8:1094.
 - Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239–45.

Ana Castellano-Martinez^{a,c,*}, Moises Rodriguez-Gonzalez^{b,c}

^a Pediatric Nephrology Department of Puerta del Mar University Hospital, Cadiz, Spain

^b Pediatric Cardiology Department of Puerta del Mar University Hospital, Cadiz, Spain

^c Biomedical Research and Innovation Institute of Cadiz (INiBICA), Research Unit, Puerta del Mar University Hospital, University of Cadiz, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: anacastellanomart@gmail.com

(A. Castellano-Martinez).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.05.010>

0213-005X/ © 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Infección diseminada por *Mycobacterium scrofulaceum* en paciente en tratamiento con golimumab



Disseminated *Mycobacterium scrofulaceum* infection in a patient in treatment with golimumab

Mycobacterium scrofulaceum (*M. scrofulaceum*) pertenece al grupo de las micobacterias no tuberculosas, con forma de presentación habitual como adenopatías cervicales en la infancia¹. Existen pocos casos descritos hasta la fecha de infección diseminada, por lo que exponemos a continuación un caso en un adulto inmunodeprimido.

Varón de 38 años diagnosticado de artropatía psoriásica que estaba siendo tratado con golimumab desde hacía 2 años (previamente había recibido etanercept y adalimumab). Consultaba por malestar general, cefalea, tos y fiebre de 39° sin respuesta a antibioterapia ambulatoria. En la exploración física presentaba rigidez de nuca por lo que, ante tomografía axial computarizada (TAC) cerebral normal, se realizó punción lumbar con líquido cefalorraquídeo compatible con meningitis linfocitaria, con 12 leucocitos/mm³ (100% mononucleares), glucosa 67 mg/dl, proteínas 28 mg/dl y ADA 1,7 u/l. El cultivo ordinario, Lowenstein y PCR múltiple del líquido cefalorraquídeo fueron negativos. Ante ensanchamiento mediastínico en la radiografía se realizó una TAC, con micronódulos pulmonares, adenopatías mediastínicas, mesentéricas y esplénomegalia, hallazgos sugestivos de tuberculosis miliar (fig. 1). Tras broncoscopia con biopsia de adenopatía para traqueal derecha se inició tratamiento antituberculoso empírico (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) en espera de resultados microbiológicos. La biopsia ganglionar mostró granulomas epitelioides necrosantes con presencia de bacilos ácido alcohol resistentes, pero en los cultivos del material se aisló *M. Scrofulaceum* sensible a todos los antibióticos testados, por lo que se ajustó antibioterapia a claritromicina, rifampicina y etambutol. No se aisló este germen en sangre ni en líquido cefalorraquídeo.

El paciente presentó buena tolerancia al tratamiento. Una TAC a los 6 meses mostró práctica resolución de las adenopatías y micronódulos pulmonares, y tras completar 12 meses de tratamiento en la actualidad se encuentra asintomático.

Las micobacterias atípicas o no tuberculosas se encuentran de manera frecuente en el medio ambiente, especialmente en el agua. Suelen transmitirse por inhalación o inoculación directa, no se propagan entre personas y no suelen causar enfermedad

en sujetos inmunocompetentes². Existen más de 150 especies descritas, y dentro de estas *M. scrofulaceum* representa solo el 2,2% de estas infecciones. Su forma de presentación típica es la linfadenitis cervical o escrófula en la infancia, seguida de la neumonía cavitada lentamente progresiva, más frecuente en ancianos y con enfermedad pulmonar crónica¹. La infección diseminada por *M. scrofulaceum* es excepcional. Desde la primera comunicación en 1971³ hemos encontrado solo 10 casos descritos en la literatura, 6 de ellos en adultos: un paciente tenía infección por VIH⁴, 2 leucemia^{3,5}, en otro se desconocía su situación inmunológica⁶ y los otros 2 no tenían una inmunodeficiencia conocida, excepto una leve linfopenia en uno de ellos^{1,7}.

Nuestro paciente también estaba inmunosuprimido debido al tratamiento crónico con golimumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF), que actúa disminuyendo la respuesta inmunitaria mediante el bloqueo de esta citocina proinflamatoria. Se utiliza en enfermedades como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica o la espondilitis anquilosante. Sin embargo, por su acción sobre el sistema inmune, puede aumentar el riesgo de padecer infecciones bacterianas, por

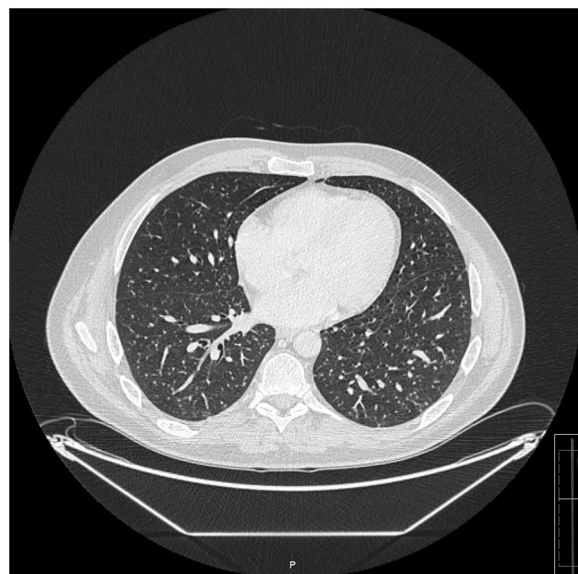


Figura 1. Corte de TAC donde se objetivan múltiples micronódulos pulmonares.