

Acta **Pediátrica** *de México*

Volumen 44 Número 2
marzo-abril, 2023

ISSN: 0186-2391
e-ISSN: 2395-8235

EDITORIAL

El reto llamado: Acta Pediátrica de México... *“Manos a la obra”*

ARTÍCULOS ORIGINALES

Perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con anemia hemolítica del recién nacido atendidos en un hospital universitario, Medellín, Colombia, 2014-2018

Caracterización de neonatos transfundidos en una institución hospitalaria de Medellín, Colombia. Serie de casos

CASOS CLÍNICOS DE INTERÉS ESPECIAL

Formación de fístula gastroyeyunocolónica secundaria a la ingesta de múltiples imanes

SARS-CoV-2 y metahemoglobinemia en el periodo neonatal. Reporte de casos

CASO DE SESIÓN ANATOMOCLÍNICA

Lactante con deformación de la caja torácica

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (MIS-C/PIMS): bases inmunológicas que sustentan el tratamiento

CRITERIOS PEDIÁTRICOS

Rinitis alérgica: a propósito de la llegada de la primavera

ESPECIALES

Síndrome de Alienación parental: un concepto que actualmente debe ser considerado en desuso

IN MEMORIAM

Rolando Flamand Rodríguez: *In memoriam*

CARTA AL EDITOR

Carta al editor con relación al artículo: “Influenza vs COVID-19: sus consecuencias y los intereses de las pandemias”

Respuesta a la carta al editor sobre el artículo: “Influenza vs COVID-19: sus consecuencias y los intereses de las pandemias”

Acta *P*ediátrica *de México*

Volumen 44 Número 2
marzo-abril, 2023

ISSN: 0186-2391
e-ISSN: 2395-8235



Editor emérito†

Dr. Jorge Espino Vela

Editor en jefe

Dr. Felipe Aguilar Ituarte

Editora ejecutiva

Psic. Cinthya Tapia Ponce

Editor técnico

Mtro. Edgar Rivas Zúñiga

Editores Asociados

Dr. Raúl Calzada León

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Dra. Sara Frías Vázquez

Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM, Ciudad de México.

Dra. María del Carmen Sánchez Pérez
Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México.

Dr. Mario Acosta Bastidas
Instituto Nacional de Pediatría

Encargados de sección

Artículos originales

Dr. Marcelino Esparza Aguilar

Dr. Gabriel López Velazquez

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Artículo de revisión a propósito de un caso clínico

Dra. Roció Aidée Castillo Díaz

Dr Miguel Ángel Rodríguez Weber

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Caso de sesión anatómica

Dra. Cecilia Ridaura Sanz

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Artículos de revisión

Dr. Saul Lugo Reyes

Dra. Emiy Yokoyama

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Criterios pediátricos

Dra. Rosalía Garza Elizondo

Dra. Nuria Francisco-Revilla Estivill

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Comité Editorial y de Arbitraje

Dr. Ricardo Acosta Rodríguez, Hospital Ángeles Torreón, Ciudad de Torreón

Dr. Carlos Baeza Herrera, Hospital General Guadalupe Victoria, Texcoco, Estado de México

Dra. Eulalia Baselga Torres, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Dra. Vanessa Bosch Canto, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. Eduardo Bracho Blanchet, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México

MD Antonio Gabriel Cabrera, Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine Houston, TX, USA

MD. PhD José Antonio Castro Rodríguez, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile

Dr. Hugo Ceja Moreno, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México

Dr. Enrique Chacón Cruz, CEO and Founder of Think Vaccines

MD, PhD Antonio Condino Neto, Institute of Biomedical Sciences, University of Sao Paulo

Dr. Alberto Contreras Verduzco, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. Eduardo de la Teja Ángeles, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. Luis de la Torre Mondragón, University of Pittsburgh Medical Center at Children's Hospital of Pittsburgh, Pensilvania, USA

Dr. Jesús de Rubens Figueroa, Instituto Nacional de Pediatría, Cd. de México

Dra. Carola Durán McKinster, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. Nuria Francisco Revilla Estivill, Hospital Médica Sur, Ciudad de México

Dr. Silvestre Frenk, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. Silvestre García de la Puente, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. Arturo Gómez Pedrosó Balandrano, Hospital López Mateos ISSSTE, Ciudad de México

Dra. Ariadna González del Ángel, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. José Francisco González Zamora, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. Hugo Juárez Olguín, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. Ismael Lares Asseff, Instituto Politécnico Nacional, Durango, Durango

Dr. Pablo Lezama del Valle, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México

Dr. José Luis Mayorga Butrón, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. Diana Molina Valdespino, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. Verónica Fabiola Morán Barroso, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México

Dr. José Martín Palacios Acosta, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. Marcía Rosario Pérez Dosal, Hosp. Gral. Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México

Dr. Manuel Pombo Arias, Universidad de Santiago de Compostela, España

Dr. Rodolfo Rivas Ruiz, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México

Dr. Iván Rolando Rivera González, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. Patricia Saltigeral Simental, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. Karla Alejandra Santos Jasso, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. Ana Luisa Sesman Bernal, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. Mario Soto Ramos, Hosp. Infantil de Especialidades Chihuahua, Chihuahua, México
MD, Ph. D. Ftos Margarita Terán García, University of Illinois at Urbana-Champaign, Chicago, Illinois, USA

Dra. Gabriela Tercero Quintanilla, Hosp. Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México

Dra. Atlántida Margarita Raya, Hosp. Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México

Dr. Manuel Gil Vargas, Hospital General de Puebla Eduardo Vázquez Navarro, Puebla, México

Dra. Marcela Vela Amieva, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. Salvador Villalpando Carrión, Hospital Infantil de México, Ciudad de México

Dra. Dina Villanueva García, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México

Dra. Emiy Yokoyama Rebollar, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. Martha Margarita Zapata Tarres, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. Flora Zárate Mondragón, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Acta Pediátrica de México es el Órgano Oficial del Instituto Nacional de Pediatría. Revista bimestral. Editor responsable: Dr. Felipe Aguilar Ituarte. Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción parcial o total de este número sólo podrá hacerse previa autorización del editor en jefe. Toda correspondencia relacionada con el contenido y suscripciones deberá dirigirse al editor en jefe. Correo electrónico: editor@actapediatrica.org.mx

Acta Pediátrica de México: Certificado de Licitud de Título número 2860. Certificado de Licitud de Contenido número 1833. Registro de Reserva del Derecho de Autor número 04-1986-000000000264-102. Autorizada como Publicación Periódica por Sepomex; Registro núm. PP09-1503. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica.html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>), en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MedicLatina) y en Scopus. Publicación realizada, comercializada y distribuida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). Cerrada de Antonio Maceo 68, colonia Escandón, 11800 Ciudad de México. Teléfono: 5678-2811. Para todo asunto relacionado con las suscripciones dirigirse a: Instituto Nacional de Pediatría, Oficina de Publicaciones Médicas. Insurgentes Sur 3700-C, colonia Insurgentes Cuicuilco. Teléfono directo: 9150-6229; conmutador: 1084 0900, extensión 1112.



Instituto Nacional de Pediatría
Acta Pediátrica de México

CUERPO DE GOBIERNO

Dirección General

Dra. Mercedes Macías Parra

Dirección de Investigación

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla

Dirección Médica

Dra. Amalia Guadalupe Bravo Lindoro

Dirección de Administración

Lic. Gregorio Castañeda Hernández

Dirección de Enseñanza

Dr. Luis Xochihua Díaz

Dirección de Planeación

L. E. Agustín Arvizu Álvarez

Acta Pediátrica de México

Volumen 44, Número 2, marzo-abril 2023

CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 107 **El reto llamado: Acta Pediátrica de México... "Manos a la obra"**
Felipe Aguilar-Ituarte

EDITORIAL

- 107 **The challenge called: Acta Pediátrica de México... "Let's do it."**
Felipe Aguilar-Ituarte

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 109 **Perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con anemia hemolítica del recién nacido atendidos en un hospital universitario, Medellín, Colombia, 2014-2018**
Mariana Roldán-Isaza, Daniela Vergara-Yáñez, Alejandro Hernández-Martínez, Natalia Morales-Quintero, María de los Ángeles Rodríguez-Gázquez, Lina María Martínez-Sánchez
- 120 **Caracterización de neonatos transfundidos en una institución hospitalaria de Medellín, Colombia. Serie de casos**
Yulis Fernanda Lobo-Salas, Lina María Martínez-Sánchez, Lucelly López-López, Ana Paulina Pamplona-Sierra, Laura Isabel Jaramillo-Jaramillo, Juan Diego Villegas-Álzate, Mabel Dahiana Roldan-Tabares, Alejandro Hernandez-Martinez, Laura Herrera-Almanza, Juan Pablo Orozco-Forero

ORIGINAL ARTICLES

- 109 **Clinical and epidemiological profile of patients with hemolytic anemia of the newborn treated in a university hospital, Medellin, Colombia, 2014-2018**
Mariana Roldán-Isaza, Daniela Vergara-Yáñez, Alejandro Hernández-Martínez, Natalia Morales-Quintero, María de los Ángeles Rodríguez-Gázquez, Lina María Martínez-Sánchez
- 120 **Characterization of transfused neonates in a hospital institution in Medellin, Colombia. Cases series**
Yulis Fernanda Lobo-Salas, Lina María Martínez-Sánchez, Lucelly López-López, Ana Paulina Pamplona-Sierra, Laura Isabel Jaramillo-Jaramillo, Juan Diego Villegas-Álzate, Mabel Dahiana Roldan-Tabares, Alejandro Hernandez-Martinez, Laura Herrera-Almanza, Juan Pablo Orozco-Forero

CASOS CLÍNICOS DE INTERÉS ESPECIAL

- 127 **Formación de fístula gastroyunocolónica secundaria a la ingesta de múltiples imanes**
Claudia Inés Reséndiz-Carbajal, Iván Dorado-García, José Rafael Rico-Tafoya, Luis Manuel García-Cabello, Jorge Marino Vidal-Medina, Vicente Alfonso Herrera-del Prado
- 131 **SARS-CoV-2 y metahemoglobinemia en el periodo neonatal. Reporte de casos**
Dillan D. Izaguirre-Alcántara, Héctor A. Baptista-González, Diana V. Reyes-García, Yahaira G. Zapiain-Merino

CLINICAL CASES OF SPECIAL INTEREST

- 127 **Gastrojejuncolic fistula caused by multiple magnets ingestion**
Claudia Inés Reséndiz-Carbajal, Iván Dorado-García, José Rafael Rico-Tafoya, Luis Manuel García-Cabello, Jorge Marino Vidal-Medina, Vicente Alfonso Herrera-del Prado
- 131 **SARS-CoV-2 and methemoglobinemia in the neonatal period. Case report**
Dillan D. Izaguirre-Alcántara, Héctor A. Baptista-González, Diana V. Reyes-García, Yahaira G. Zapiain-Merino

CASO DE SESIÓN ANATOMOCLÍNICA

- 138 **Lactante con deformación de la caja torácica**
Rosalía Garza-Elizondo, Marcos Sarmiento-Abril, Armando De Uña-Flores, Cecilia Ridaura-Sanz

GENERAL SESSION ANATOMO-CLINIC CASE

- 138 **Rib cage deformity in a lactating patient**
Rosalía Garza-Elizondo, Marcos Sarmiento-Abril, Armando De Uña-Flores, Cecilia Ridaura-Sanz

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 146 **Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (MIS-C/PIMS): bases inmunológicas que sustentan el tratamiento**
Carla Toledo-Salinas, Lina María Castaño-Jaramillo, Alonso Gutiérrez-Hernández, Selma Cecilia Scheffler-Mendoza

CRITERIOS PEDIÁTRICOS

- 161 **Rinitis alérgica: a propósito de la llegada de la primavera**
Gerardo T. López-Pérez, Laura Díaz-Narváez

ESPECIALES

- 167 **Síndrome de Alienación parental: un concepto que actualmente debe ser considerado en desuso**
Arturo Loredó-Abdalá

IN MEMORIAM

- 173 **Rolando Flamand Rodríguez: *In memoriam***
Ernesto Calderón- Jaimes

CARTA AL EDITOR

- 176 **Carta al editor con relación al artículo: "Influenza vs COVID-19: sus consecuencias y los intereses de las pandemias"**
Raúl Caltenco-Serrano
- 179 **Respuesta a la carta al editor sobre el artículo: "Influenza vs COVID-19: sus consecuencias y los intereses de las pandemias"**
José de Jesús Coria Lorenzo

REVIEW ARTICLE

- 146 **Immunological basis that support the treatment of Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)**
Carla Toledo-Salinas, Lina María Castaño-Jaramillo, Alonso Gutiérrez-Hernández, Selma Cecilia Scheffler-Mendoza

PEDIATRIC CRITERIA

- 161 **Allergic rhinitis: regarding the arrival of spring**
Gerardo T. López-Pérez, Laura Díaz-Narváez

SPECIALS

- 167 **Parental Alienation Syndrome: a concept that should currently be considered obsolete**
Arturo Loredó-Abdalá

IN MEMORIAM

- 173 **Rolando Flamand Rodríguez: *In memoriam***
Ernesto Calderón- Jaimes

LETTER TO THE EDITOR

- 176 **Letter to the editor regarding the article: "Influenza vs COVID-19: its consequences and the interests of pandemics"**
Raúl Caltenco-Serrano
- 179 **Replication to the letter to the editor about the article: "Influenza vs COVID-19: its consequences and the interests of pandemics".**
José de Jesús Coria Lorenzo



El reto llamado: Acta Pediátrica de México... “Manos a la obra”

The challenge called: Acta Pediátrica de México... “Let's do it”

Han pasado cuarenta y tres años de historia desde la fundación de Acta Pediátrica de México en 1980. Desde el primer artículo, escrito por el entonces director, Dr. Francisco Beltrán Brown, y hasta la fecha, se han publicado más de 1,900 manuscritos científicos: artículos originales y de revisión, casos clínicos, caso anatómico-clínicos, criterios pediátricos, editoriales, entre otros. Así, el acervo de la revista está conformado por centenas de escritos tributados noblemente por expertos de las diversas disciplinas de la pediatría, tanto del Instituto Nacional de Pediatría como de otras instancias de salud.

Uno de los grandes capitales de un país son sus profesionales de la salud dedicados a la investigación clínica y básica, algunos de ellos insertos en el campo de la pediatría en hospitales y otros *campus* en donde generan una enorme cantidad de conocimiento de carácter científico que beneficia a la población pediátrica. De estos profesionales, una gran cantidad (más de 3,000 en 4 décadas) han elegido a Acta pediátrica de México para ser el escaparate de su producción científica; a ellos, en nombre de quien escribe y de aquellos que me preceden en esta encomienda, les agradecemos y convocamos para

continuar en el mismo sendero de compartir y difundir conocimiento en beneficio de la salud de los niños y sus familias.

Una mención especial me merece el incommensurable trabajo del grupo de revisores pares de los escritos médicos, que, de manera imparcial, desinteresada y sobre todo con un ánimo de contribución al conocimiento, dedican el tiempo necesario. A todos ellos muchas gracias.

El Instituto Nacional de Pediatría ha sido el crisol y generador de conocimiento que ha trascendido más allá de las fronteras de México, y no en pocas disciplinas, ha contribuido al conocimiento global de la salud de los niños.

El *campus* del instituto se centra en un complejo de construcciones en donde destaca el hospital y la torre de investigación, mismos que, a lo largo desde la fundación del hospital en 1970 y 6 años después la torre de investigación, han trabajado en la generación de conocimiento de punta y en mejoras en la práctica clínica que han contribuido en todas las especialidades y subespecialidades de la pediatría mundial.

Un reto presente para Acta pediátrica de México es fortalecer el sentido de propiedad de la revista; armonizar los esfuerzos de ambas: Torre de investigación y hospital trabajando, creando y compartiendo conocimiento sume en la misma dirección.

Aunado a lo anterior, deseamos incorporar dos aspectos: el primero es invitar a las instancias respectivas para que basados en sus tesis de grado y emanadas del trabajo asistencial y de investigación de nuestros residentes de éste y otros hospitales y adaptados a un artículo científico, sean publicadas de manera programática y que Acta Pediátrica de México sirva de un escaparate de su esfuerzo y experiencia. El segundo es el poder aprovechar la enorme e incommensurable experiencia de los maestros fundadores y decanos de las diversas disciplinas -que generosamente siguen asistiendo día a día a sus servicios o departamentos en donde todos ellos, otrora han sido por décadas su cabeza, hoy noblemente han dado paso a las nuevas generaciones que han formado-

Sentimos una imperante necesidad de trascender como una revista referente en el campo de la pediatría, divulgando ampliamente el resultado de la experiencia, creatividad e intelecto de los autores. Queremos invitar a la comunidad científica dentro y fuera del Instituto Nacional de Pediatría para continuar enviando sus escritos médicos, con la promesa de que el proceso de gestión desde su envío hasta su resolución será expedito, transparente e imparcial.

Los instamos a hacer eco de este trabajo.

“Manos a la obra”.

Dr. Felipe Aguilar Ituarte
Coordinador de la Unidad de
Publicaciones Médicas
Editor en Jefe de la Revista Acta Pediátrica
de México
Instituto Nacional de Pediatría



Perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con enfermedad hemolítica del recién nacido atendidos en un hospital universitario, Medellín, Colombia, 2014-2018

Clinical and epidemiological profile of patients with hemolytic anemia of the newborn treated in a university hospital, Medellin, Colombia, 2014-2018.

Mariana Roldán-Isaza,¹ Daniela Vergara-Yáñez,¹ Alejandro Hernández-Martínez,¹ Natalia Morales-Quintero,¹ María de los Ángeles Rodríguez-Gázquez,² Lina María Martínez-Sánchez³

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) hace referencia a los efectos perinatales que tiene la isoimmunización eritrocitaria fetomaterna, que conlleva a una reacción inmunitaria permitiendo la lisis de dichas células.

OBJETIVO: Describir el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con EHRN atendidos en un hospital universitario durante el 2014-2018.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo transversal que incluyó neonatos con EHRN y sus madres. Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

RESULTADOS: Se incluyeron 216 recién nacidos diagnosticados con EHRN, con una media de edad gestacional de 38,1±2,18 semanas. En el neonato predominó el grupo sanguíneo A con un 62,5% y en la madre el O con un 88,4%. En cuanto a la presentación clínica el 85,1% de los pacientes presentaron ictericia, el 86,4% recibieron fototerapia y solo el 1,4% tuvo complicaciones.

CONCLUSIÓN: La EHRN en este estudio muestra a la ictericia como el signo más frecuente, permitiendo un diagnóstico por lo general en las primeras 48 horas posparto y una intervención de manera efectiva y oportuna. Se identificó que gran parte de la población requirió para su tratamiento la fototerapia y las transfusiones de glóbulos rojos con el fin de evitar complicaciones posteriores.

PALABRAS CLAVE: Recién nacido; anemia hemolítica; isoimmunización Rh; eritroblastosis fetal; hidropesía fetal

Abstract

BACKGROUND: Hemolytic disease of the newborn (HDN) refers to the perinatal effects of fetal maternal erythrocyte isoimmunization that leads to an immune reaction allowing lysis of these cells.

OBJECTIVE: To describe the clinical and epidemiological profile of patients with HDN treated in a university hospital during the 2014-2018 period. Materials and methods: Observational, descriptive, retrospective, cross-sectional study that included neonates with EHRN and their mothers. A non-probabilistic sampling of consecutive cases was carried out.

¹ Estudiante, Universidad Pontificia Bolivariana.

² Enfermera, PhD, Facultad de Enfermería, Universidad de Antioquia, Medellín, ORCID.

³ Bacterióloga, Esp Hematología, MSc, Universidad Pontificia Bolivariana.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-9555-0843>
<https://orcid.org/0000-0001-6981-8802>
<https://orcid.org/0000-0001-6513-9562>
<https://orcid.org/0000-0001-6577-9666>
<https://orcid.org/0000-0002-1658-3437>
<https://orcid.org/0000-0002-4329-4286>

Recibido: 03 de noviembre de 2021

Aceptado: 23 de enero de 2023

Correspondencia

Mariana Roldán Isaza
 mariana.roldan@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como:

RESULTS: 216 newborns diagnosed with HDN were included, with a mean gestational age of 38.1 ± 2.18 weeks. Blood group A predominated in the neonate with 62.5% and group O in the mother with 88.4%. Regarding the clinical presentation, 85.1% of the patients presented jaundice, 86.4% received phototherapy and only 1.4% had complications.

CONCLUSION: The HDN in this study shows jaundice as the most frequent sign, allowing a diagnosis generally in the first 48 hours postpartum and an effective and timely intervention. It was identified that a large part of the population required phototherapy and red blood cell transfusions for their treatment to avoid later complications.

KEYWORDS: Infant, Newborn; Anemia, Hemolytic; Rh Isoimmunization; Erythroblastosis, Fetal; *Hydrops Fetalis*.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) o eritroblastosis fetal se refiere a los efectos perinatales que tiene la isoimmunización eritrocitaria fetomaterna, que produce una reacción inmunitaria que genera la lisis de dichas células.¹ Este proceso está dado por la incompatibilidad ABO o del factor Rhesus (Rh) entre la sangre materna y la sangre fetal, que resulta en la formación de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G, los cuales tienen la capacidad de atravesar la placenta y, posteriormente, atacar los glóbulos rojos del neonato.²⁻⁴

Se han reportado cerca de 40 tipos de anticuerpos contra los glóbulos rojos responsables de la EHRN, de los cuales los que están asociados con peores desenlaces son el anticuerpo contra el antígeno D del Rh (RhD), Kell y Rhc, siendo el anti RhD uno de los principales causantes de la EHRN junto a la incompatibilidad ABO. Esta última tiene mejores desenlaces a nivel fetal.^{2,5}

La EHRN tiene un amplio espectro de presentación, desde un cuadro subclínico hasta

manifestaciones neurológicas como el *kernicterus* y la muerte. Las principales manifestaciones clínicas en los neonatos que cursan con esta enfermedad son la anemia, ictericia, hepatoesplenomegalia e hiperbilirrubinemia, el nivel de gravedad depende de la causa subyacente de la enfermedad.^{2,6} Adicionalmente, la hemólisis neonatal puede generar secuelas graves a corto y largo plazo como son las alteraciones en el crecimiento cerebral, debido a la acumulación de bilirrubina libre no conjugada y liposoluble en el sistema nervioso, alteraciones psicomotoras, falla cardíaca, ascitis y edema, entre otras enfermedades crónicas.⁷

Actualmente, la incidencia de EHRN es del 2% y la mortalidad del 16%, cifras que disminuyeron debido al uso de inmunoprofilaxis en maternas Rh negativo.^{2,8} Es importante destacar que, previo a la implementación de inmunoprofilaxis, la incidencia era de 16% y la mortalidad atribuida a esta patología se presentaba en más del 50% de los recién nacidos.^{2,8} Sin embargo, se ha evidenciado que en países de ingreso bajo y mediano no está bien establecido el uso del tratamiento profiláctico ni los programas de

detección de maternas con riesgo de desarrollar isoimmunización, por lo cual sigue siendo una causa importante de morbimortalidad en el neonato.⁹ Cabe resaltar que, a pesar de una buena inmunoprofilaxis, aproximadamente el 10% de las madres maternas van a desarrollar anticuerpos anti-D.^{8,10,11}

En cuanto al tratamiento de esta enfermedad, en primera instancia, es importante la monitorización seriada por ultrasonografía y el Doppler de la arteria cerebral media, que permiten detectar signos de anemia fetal y evaluar la presencia de *hidrops fetal*; a su vez, realizar de forma oportuna las intervenciones requeridas, como son las transfusiones intrauterinas en caso de que el feto presente una anemia marcada.² Por otro lado, para el tratamiento del neonato existen varias alternativas, como la transfusión de glóbulos rojos, estimulantes de la eritropoyesis, el uso de líquidos endovenosos, la fototerapia, exanguinotransfusión y suplementación de albúmina; siendo la primera una estrategia muy efectiva para reponer de forma rápida el volumen eritrocitario; sin embargo, presenta algunos riesgos tales como las infecciones y la sensibilización inmunológica, por lo cual los estimulantes de la eritropoyesis pueden ser una excelente alternativa para el tratamiento de estos pacientes.^{2,12-14}

OBJETIVO

Describir el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con anemia hemolítica fetal y del recién nacido, atendidos en un hospital universitario durante el periodo del 2014-2018.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal que incluyó neonatos con anemia hemolítica del feto y el recién nacido y sus madres, en un hospital universitario, durante el periodo del 2014-2018. Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

La fuente de información fue secundaria a partir de historias clínicas, la unidad de análisis objetivo fueron los pacientes diagnosticados con anemia hemolítica del feto y el recién nacido y sus madres.

Entre las variables que se tuvieron en cuenta, se encontraban datos sociodemográficos, tipo de parto, edad gestacional y edad al diagnóstico, datos clínicos del neonato, paraclínicos al nacimiento, antecedentes del neonato, número de abortos, antecedentes maternos, antecedentes familiares, antecedentes relacionados con la EHRN, tipo de tratamiento recibido, necesidad de ingreso hospitalario, complicaciones, paraclínicos pres y postransfusionales, nomograma de Bhutani y desenlaces.

El nomograma de Bhutani evalúa el valor de la bilirrubina sérica específico por hora, con estos elementos, se ubica en una zona de riesgo, la cual predice la probabilidad de un nivel de bilirrubina posterior que supere el percentil 95 (zona de alto riesgo).¹⁵

El análisis se llevó a cabo con el programa SPSS versión 24. A las variables cualitativas se calcularon frecuencias relativas y absolutas, mientras que, a las cuantitativas promedio, media con desviación estándar y valores mínimo y máximo.

La presente investigación se clasificó sin riesgo según la resolución 0008430 del Ministerio de Salud de Colombia, y contó con la aprobación del Comité de Ética de las instituciones participantes.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 216 recién nacidos en un hospital universitario diagnosticados con EHRN, de los cuales el 61.1% eran de sexo femenino y 38.8% de sexo masculino. La edad materna al momento del nacimiento tuvo una media de $26,8 \pm 6,4$ años (Mín= 14, máx= 43).

Solamente 65 historias clínicas tenían el reporte del Coombs indirecto, de las cuales 24 tenía un resultado positivo.

Respecto al tipo nacimiento, se encontró una media para parto vértice espontáneo (PVE) de $1,1 \pm 0,8$. Así mismo, para instrumentados y cesáreas una media de $0,1 \pm 0,3$ y $0,5 \pm 0,2$, respectivamente.

La edad gestacional al momento del nacimiento tuvo una media de $38,1 \pm 2,18$ semanas (Mín.= 25, máx.= 41). Respecto al puntaje del Apgar la media fue $7,9 \pm 0,8$ y $9,9 \pm 0,4$ al minuto y a los diez minutos respectivamente.

En el **Cuadro 1** se puede apreciar que predominó en los neonatos el grupo sanguíneo A (62,5%), el factor RH positivo (95,8%) y el peso adecuado para la edad gestacional (81,5%).

Respecto al resultado del *BiliCheck* (bilirrubinómetro transcutáneo) solo 51 pacientes tenían la información registrada en la historia clínica, para una media de $8,6 \pm 3,1$ mg/dl.

Cuadro 1. Datos clínicos de los neonatos

Dato clínico*	Categoría	% (n)
Grupo sanguíneo n = 212	A	62,5 (135)
	B	19,9 (43)
	O	15,7 (34)
	ND	1,8 (4)
Factor Rh n = 212	Positivo	95,8 (207)
	Negativo	2,3 (5)
	ND	1,8 (4)
Curvas de Lubchenco n = 215	PAEG**	85,1 (184)
	PEG***	14,3 (31)
	Sin información	0,46 (1)

* n es el número de historias en las que se encontró información sobre cada variable.

** Peso adecuado para la edad gestacional.

*** Pequeño para la edad gestacional.

La edad del diagnóstico de la EHRN en días tuvo una media de $2,2 \pm 1,4$ (Mín.= 0, máx.= 26). En cuenta a los antecedentes relacionados con la EHRN, la mayoría de los fetos estaban entre el percentil ecográfico de 10 y 90 (71,7%), el 85,6% tenían índice de líquido amniótico normal y respecto al Doppler de arteria cerebral media solo 34 pacientes tenían la información y del total el 13,4% tenían un resultado normal.

Cuadro 2

En cuanto al antecedente de embarazos previos se reportó una media de eventos para abortos de $0,7 \pm 0,3$ y para mortinatos con una media de $0,1 \pm 0,3$. Un 1.8% del total de madres de los neonatos en estudio tuvieron antecedente de transfusiones en gestaciones previas.

En cuanto al número de embarazos previos y/o del neonato en estudio, el 57,9% tenían entre 1 y 2 embarazos. Solo se encontró reportado en

Cuadro 2. Antecedentes del neonato relacionados con la EHRN

Antecedentes del neonato*	Categoría	% (n)
Percentil ecográfico del feto n = 183	GEG (> 90)	1,8 (4)
	PAEG (10 – 90)	71,7 (155)
	PEG (5 – 10)	8,7 (19)
	RCIU/PEG (< 5)	2,4 (5)
Índice de Líquido Amniótico n = 188	Sin información	15,4 (33)
	Normal	85,6 (185)
	Anormal	1,5 (3)
Doppler de Arteria Cerebral Media n=34	Sin información	12,9 (28)
	Normal	13,4 (29)
	Anormal	2,4 (5)
	Sin información	84,2 (182)

* n es el número de historias en las que se encontró información sobre cada variable.

GEG: Grande para la edad gestacional; PAEG: Peso adecuado para la edad gestacional; PEG: pequeño para la edad gestacional.; RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino.

18,5% (40) de las gestantes que habían recibido la Inmunoglobulina anti-D y dentro de las causas de hemorragias en embarazos previos la causa más frecuente fue el desgarro del canal de parto (4,1%). **Cuadro 3**

Respecto a los antecedentes familiares solo 8 neonatos tuvieron algún hermano con ictericia (3.7%), y de éstos 5 recibieron fototerapia.

Los principales antecedentes relacionados con la EHRN en el grupo de neonatos se muestran en el **Cuadro 4**, siendo los más importantes la lactancia materna exclusiva (51,8%) y las infecciones perinatales (17,5%).

Cuadro 3. Antecedentes maternos

Antecedentes maternos*	Categoría	% (n)
No. de embarazos n = 216	0	28,2 (61)
	1-2	57,9 (125)
	3-4	9,7 (21)
	>4	4,2 (9)
Aplicación de Inmunoglobulina anti-D ** n = 165	Sí	18,5 (40)
	No	57,8 (125)
Causas de hemorragia en embarazos previos n = 216	Placenta previa	0,46 (1)
	Gestaciones múltiples	1,8 (4)
	Desgarros del canal del parto	4,1 (9)
	Embarazos ectópicos	0,46 (1)
Otros procedimientos		0,46 (1)
Rh n = 216	Positivo	95,9 (47)
	Negativo	4,1 (2)
Grupo Sanguíneo n = 215	A	8,3 (18)
	B	2,8 (6)
	AB	0,5 (1)
	0	88,4 (190)
Transfusiones previas n = 216	Sí	1,8% (1)

* n es el número de historias en las que se encontró información sobre cada variable.

** Inmunoglobulina tipo IgG específica contra el antígeno Rh o D.

Cuadro 4. Antecedentes relacionados con la EHRN

Antecedente*		% (n)
Céfalos hematomas o hemorragias importantes n=216	Sí	0,92 (2)
	No	56,9 (123)
	Sin información	42,1 (91)
Lactancia materna exclusiva n=216	Sí	51,8 (112)
	No	26,3 (57)
	Sin información	21,7 (47)
Mala técnica alimentaria n=216	Sí	0,92 (2)
	No	56 (121)
	Sin información	43 (93)
Infecciones perinatales n=216	Sí	17,5 (38)
	No	56,4 (122)
	Sin información	25,9 (56)
Policitemia n=216	Sí	1,3 (3)
	No	63,8 (138)
	Sin información	34,7 (75)
Pinzamiento del cordón n=216	Sí	5 (11)
	No	25 (54)
	Sin información	69,9 (151)

* n es el número de historias en las que se encontró información sobre cada variable. No son excluyentes.

El 85,1% (183) de los pacientes presentaron ictericia y 7,9% (17) síndrome de distrés respiratorio, y en el 100% se descartó la presencia de esplenomegalia, anasarca e hipertermia.

Con relación al manejo hospitalario 98,1% (212) necesitó hospitalización, el promedio de días estancia fue de $8,2 \pm 5,4$ días (Mín.= 1, máx.= 69). Un 19,9% (43) requirió Unidad de Cuidados Intensivos con una media de estancia de $4,9 \pm 1,4$ días (Mín.= 0, máx.= 53); y otro 16,2% (35) tuvo que ser ingresado a Unidad de Cuidados intensivos con una media de estancia de $1,8 \pm 0,4$ días (Mín.= 0, máx.= 30).

Respecto a los requerimientos vitales de atención los pacientes necesitaron reanimación cardiovascular, soporte hemodinámico y so-

porte ventilatorio en un 16,7%, 11,1% y 9,3% respectivamente.

Con relación a los paraclínicos relacionados con la EHRN se obtuvieron medias para hemoglobina de 15,6 g/dL, hematocrito de 44,2%, volumen corpuscular medio de 103,1fL, Coombs directo positivo en el 100% de los neonatos y en el extendido de sangre periférica los crenocitos y dianocitos fueron los más frecuentes con un 5,3% y 4,4%, respectivamente. **Cuadro 5**

Respecto al Nomograma de Bhutani¹⁵ 57,9% (106) de los pacientes se posicionaron en una zona alto riesgo, cabe resaltar que 15,2% (33) del total no tenía registro de esta información en la historia clínica. **Cuadro 5**

En cuanto al tratamiento 86,4% (185) de los neonatos con EHRN recibieron fototerapia.

El 10,3% (19) de los pacientes recibió transfusión posnatal, la media del volumen de transfusión fue $168,4 \pm 137,6$ mililitros y la media de número de transfusiones fue de $1,5 \pm 0,6$, siendo el paquete de glóbulos rojos el componente predominante. Se obtuvo una media bilirrubina total previa a la transfusión de $13,0 \pm 6,6$ mg/dL y posterior a esta de $9,7 \pm 2,8$ mg/dL. **Cuadro 5**

Con relación a los desenlaces solo 3 neonatos con EHRN presentaron complicaciones (1 por daño neurológico, 1 por convulsiones y otro por colapso circulatorio). Los tres niños fueron dados de alta.

DISCUSIÓN

En cuanto a la edad materna este estudio tuvo una media de $26,8 \pm 6,4$ años, dato similar al obtenido por Gudlaugsson *et al*,¹⁶ con una mediana de 31 (18-42) años, lo cual corresponde a la edad materna normal en la población general. Así mismo, respecto a la edad gestacional

Gudlaugsson *et al*¹⁶ reportan una mediana de 38 semanas, en comparación con este estudio que la media reportada fue de $38,1 \pm 2,18$ semanas; lo cual habla que la presentación de la EHRN es en fetos a término.

Villegas *et al*,¹⁷ reportó que el grupo ABO más frecuente entre los neonatos fue el fenotipo A en un 60,8%, dato que corresponde con el encontrado en este estudio que fue de 62,5% para este mismo fenotipo. Esta información es importante relacionarla con el grupo ABO, más frecuente en las maternas de este estudio que fue O en un 88,4% y en el estudio de Villegas *et al* de 100%, lo que indica la alta posibilidad de incompatibilidad ABO para la materna. De tal manera, Gudlaugsson *et al*¹⁶ reportó Rh positivo en un 64,4% y negativo en un 17,4% en los neonatos; por otra parte, en este estudio fue de 95,8% y 2,3% respectivamente. En relación al Rh materno se encontró que el 95,9% de las pacientes fueron Rh positivo, dato que se asemeja al reportado por Izetbegovic *et al*,¹⁸ quienes encontraron al 86% de las maternas con Rh positivo.

La importancia de dichos datos radica en la identificación oportuna de estos factores de riesgo, tanto materno como neonatal, para brindar atención inmediata a esta población.

En el estudio de Pan,¹⁹ la media de edad al momento del diagnóstico de los neonatos fue de $2,85 \pm 1$, *et al* 73 día, dato similar se reportó en este estudio con una media de edad neonatal de $2,2 \pm 1,4$ días, lo cual habla que la presentación de la EHRN se manifiesta en las primeras 48 horas tras el parto.

Respecto al estudio de Jerkovic *et al*,²⁰ reportan que el 50,2% (81) de los neonatos con EHRN fueron de sexo masculino, similar al estudio de Ree *et al*,²¹ con un 64% para sexo masculino y, mientras que en este estudio el sexo predominante fue el femenino en un 61,1% (132).

Cuadro 5. Paraclínicos relacionados con la EHRN

Paraclínico	Valor	
	Media DS	
Recuento de eritrocitos 10 ⁶ /μL	4,29 ± 0,81	
Hemoglobina g/dL	15,6 ± 2,7	
Hematocrito %	44,2 ± 7,1	
Ancho de distribución eritrocitaria %	18,5 ± 2,7	
Volumen corpuscular medio fL	103,1 ± 11,0	
Hemoglobina corpuscular media pg	36,5 ± 2,7	
Concentración hemoglobina corpuscular media g/dL	35,2 ± 1,7	
	% (n)	
Coombs directo	+	18 (8,5%)
	++	12 (5,7%)
	+++	5 (2,4%)
	Negativo	117 (55,2%)
	Positivo otra especificación	60 (28,3%)
Extendido de sangre periférica (con al menos una cruz)	Crenocitos	6 (5,3%)
	Acantocitos	2 (1,8%)
	Estomatocito	4 (3,5%)
	Esferocitos	4 (3,5%)
	Dianocitos	5 (4,4%)
	Eliptocitos	3 (2,6%)
	Drepanocitos	3 (2,6%)
	Dacriocitos	2 (1,8%)
	Kniizocitos	2 (1,8%)
	Queratocitos	2 (1,8%)
Normograma de Bhutani (Zona* n=183)	Bajo	15,8 (29)
	Intermedio bajo	9,3 (17)
	Intermedio alto	14,2 (26)
	Intermedio sin otra especificación	2,3 (5)
	Alto	57,9 (106)
	Media DS	
Bilirrubinas previas a la transfusión mg/dL*	Totales. n=16	13,0 ± 6,6
	Directa. n=16	1,5 ± 0,7
	Indirecta. n=16	11,5 ± 7,0
Bilirrubinas posteriores a la transfusión mg/dL*	Totales n=16	9,7 ± 2,8
	Directa n=16	1,9 ± 1,3
	Indirecta n=16	8,0 ± 3,1

* n es el número de historias en las que se encontró información sobre cada variable.

Por otra parte, Gudlaugsson *et al*,¹⁶ en su estudio arroja un dato respecto a Doppler de arteria cerebral media, en el cual 6 pacientes tuvieron anomalías en éste, dato similar presentado en este estudio que fue de 5, esto evidencia la severidad de la anemia causada por la actividad hemolítica.

Tewari *et al*,²² reportó una mediana de abortos de 1 (0-1), dato semejante al encontrado en este estudio donde la media fue de $0,7 \pm 0,3$.

En presencia de incompatibilidad Rh o ABO es de importancia la aplicación de la inmunoglobulina anti-D; para este estudio el 18,5% de las pacientes les aplicaron la Inmunoglobulina anti-D. Mientras que en el estudio de Zwiers *et al*,²³ se reportó la aplicación de inmunoglobulina en el 1,7% de las madres. Este hecho puede deberse a la identificación temprana de la incompatibilidad y oportuna aplicación del medicamento, con el fin de la prevención de la EHRN.

En cuanto al estudio realizado por Routray *et al*,²⁴ la ictericia patológica se presentó en un 62,1% de los neonatos y el cefalohematoma en un 5,4%; por otro lado, en este estudio se reportó en un 85,1% y 0,92%. Estos datos demuestran la importancia de la evaluación clínica en neonatos, ya que, la ictericia es una de las características principales que podría hablar de un EHRN.

Estos pacientes con EHRN debido a la severidad de la patología, requieren intervenciones de carácter hospitalario. En el estudio de Vallejo *et al*,²⁵ la media de estancia hospitalaria fue de 5,2 días, mientras que en este estudio fue de 8,2 días

respecto al ingreso a UCIN, este estudio lo reportó en un 19,9% de los neonatos; en contraste, Jerkovic *et al*, lo reportó en un 0,8% de los neonatos y Raguz *et al*²⁶ en un 1,04%.²⁰ Esto puede ser explicado por los diferentes niveles de atención hospitalaria donde fueron recibidos

los neonatos, así mismo como por diferentes criterios de inclusión entre ambas poblaciones de este estudio y del anteriormente mencionado.

En relación a la necesidad de reanimación neonatal, en este estudio el 16,7% de los pacientes la presentaron, dato que contrasta con el reportado por Tewari *et al*, el cual fue de 4%, la diferencia podría estar en la atención oportuna de cada caso para evitar el colapso neonatal.

En dicho estudio Tewari *et al*,²² reporta una media de hemoglobina de $12,4 \pm 2,3$ g/dl y hematocrito de $34,2 \pm 4,7$ % al nacimiento, una media similar se encontró en este estudio la cual fue de $15,6 \pm 2,7$ g/dl y difiere un poco con el hematocrito el cual fue de $44,2 \pm 0,81$ %, esto apoya la historia natural de la enfermedad, la cual no inicia con anemia inmediatamente después del nacimiento.

Shin *et al*²⁷ encontró que de los 303 neonatos evaluados, 37 (12,2%) obtuvieron un Coombs directo positivo. Paralelamente, en el actual proyecto se obtuvo un total de 95 (44,9%) del total de pacientes evaluados obtuvieron un Coombs positivo. Lo anterior puede ser explicado debido a que la frecuencia de madres con tipo sanguíneo 0 es altamente frecuente en nuestro medio lo que colabora al aumento de la frecuencia de incompatibilidad ABO, a diferencia del estudio citado donde hay un predominio del grupo B.

Schutzman *et al*²⁸ mostraron que los pacientes que tenían Coombs positivo mostraron que 53,8% en zona de bajo riesgo, 19,6% en intermedio bajo, 14,6% en intermedio alto y 12% en alto riesgo; mientras que los que tenían Coombs negativo mostraron que 74,6% en zona de bajo riesgo, 16,7% en intermedio bajo, 6,7% en intermedio alto y 2% en alto riesgo. Comparado con la actual investigación, en donde la mayoría de los neonatos (57,9%) se ubicaron en zona de riesgo alto seguido de bajo riesgo con un 15,8%. Esto puede ser explicado ya que en nuestro

estudio se incluyeron pacientes con incompatibilidades ABO y Rh, mientras que Schutzman *et al*²⁸ solo se incluyó ABO.

Respecto al tratamiento 86,4% (185) de los neonatos con EHRN recibieron fototerapia, mientras que en el estudio de Gudlaugsson *et al* se encontró que 24,2% de los neonatos recibió este tratamiento. La discrepancia entre ambos datos resulta de la cantidad de pacientes que fueron tratados en el estudio de Gudlaugsson *et al*, pues tan solo fueron 35 neonatos; por el contrario, la muestra de este estudio fue mucho más grande. Pero en el estudio de Routray *et al*,²⁴ concuerda con los datos con los de este estudio pues el 94,1% de los neonatos recibieron fototerapia.

Slootweng *et al*²⁹ reportaron que el 56% (49) de los pacientes evaluados recibieron transfusiones intrauterinas (48;52%) o transfusión neonatal (1;1%), comparado con este estudio en el 10,3% (19) de los pacientes recibieron transfusión posnatal.

De la misma manera, en el estudio de Ree *et al*³⁰ se reportó una mediana de número de transfusiones de 2 (2-4), dato semejante al encontrado en este estudio, media de $1,5 \pm 0,6$.

En este estudio la media de transfusiones fue de $1,5 \pm 0,6$ y en el estudio de Sainio *et al*³¹ reportó una mediana de 3 (1-11); esto va en concordancia con la gravedad de cada uno de los neonatos con EHRN. Ree *et al*, expone una mediana del volumen de transfusiones de 56ml (37-80) ml; en contraste en este estudio se encontró una media de $168,4 \pm 137,6$ ml.

Adicionalmente para los valores de bilirrubina total inicial obtuvieron una media de $11,23 \pm 11,19$, $18,85 \pm 6,75$, y $14,64 \pm 7,52$ mg/dl, para los grupos de incompatibilidad Rh, incompatibilidad ABO y otros grupos, respectivamente.²⁷ Comparado la bilirrubina total de los pacientes en este estudio que lo tenían reportado, sin dis-

tinción del tipo de incompatibilidad, se obtuvo una media de $13 \pm 6,6$ mg/dl. Niveles elevados dada la hemólisis de la patología.

CONCLUSIÓN

La EHRN en este estudio muestra datos claves que orientan a la identificación y su respectivo tratamiento de manera oportuna, entre estos datos se pudo evidenciar que la incompatibilidad ABO es frecuente en nuestra población por los tipos de grupos ABO que tienen tanto la madre como el feto. Así mismo, la ictericia se caracterizó por ser el signo más frecuente al examen físico de estos pacientes al momento de nacimiento y que en este sentido el diagnóstico por lo general se realiza en las primeras 48 horas posparto, lo cual permite la intervención de los neonatos de manera efectiva y oportuna. Por otro lado, se identificó que gran parte de la población de neonatos requirió para su tratamiento la fototerapia y las transfusiones de glóbulos rojos con el fin de evitar complicaciones posteriores. Por todo lo anterior, la clínica y el diagnóstico acertado se hace indispensable para impactar en los desenlaces de esta patología, pues como se muestra en este estudio la necesidad de intervención hospitalaria fue de casi el 100% de los pacientes por las múltiples complicaciones que se presentan, para finalmente dar tratamientos efectivos.

En cuanto a la información disponible con estos pacientes, se hace indispensable las historias clínicas completas, debido a que como se evidenció en este estudio la falta de disponibilidad algunos datos limitan el análisis de estos.

REFERENCIAS

1. Jackson ME, Baker JM. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Historical and Current State. *Clin Lab Med.* 2021;41(1):133-151. doi: 10.1016/j.cl.2020.10.009.
2. Esan AJ. Hemolytic Disorders of the Newborn, Current Methods of Diagnosis and Treatment: A Review Study. *J Hematol Blood Transfus Disord.* 2016;(3)1: 2-18. doi: 10.24966/HBTD-2999/100008

3. Yépez CS, Barrera MA, Achina LO, Juma JP. Enfermedad Hemolítica del recién nacido. *Rev. Sinapsis*. 2017; 1(10). doi: 10.37117/s. v1i10.107
4. Insunza A, Behnke E, Carrillo J. Enfermedad hemolítica perinatal: manejo de la embarazada RhD negativo. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2011; 76(3): 188- 206.
5. Fuenzalida J, Carvajal JA. Manejo de la embarazada con isoimmunización por anticuerpos irregulares. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2014; 79(4): 315 – 322
6. Rets A, Clayton AL, Christensen RD, Agarwal AM. Molecular diagnostic update in hereditary hemolytic anemia and neonatal hyperbilirubinemia. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(1): 95-101. doi: 10.1111/ijlh.13014
7. Da Costa L. Anémies hémolytiques du nouveau-né. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-002-R-40, 011.*
8. Ree IMC, Smits-Wintjens VEJ, Van der Bom JG, Van Klink JMM, Oepkes D, Lopriore E. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. *Expert Rev Hematol* 2017; 10(7):607-16. doi: 10.1080/17474086.2017.1331124
9. Li S, Mo C, Huang L, Shi X, Luo G, Ji Y, Fang Q. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to alloanti-M: three Chinese case reports and a review of the literature. *Transfusion*. 2019;59(1):385-395. doi:10.1111/trf.15054
10. Pegoraro V, Urbini D, Visser GHA, Di Renzo GC, Zipursky A, Stotler BA, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: A preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children. *PLoS ONE*. 2020;15(7): e0235807. Doi: 10.1371/journal.pone.0235807
11. Vizueta-Chávez CA, López Silva BO, Balon-Benavides JE, Zambrano-Bonilla RH. Incompatibilidad Rh en el embarazo. *Dominio de las Cienc*. 2017. 3(4): 32-46. Doi: 10.23857/dc.v3i4
12. Webb J, Delaney M. Red Blood Cell Alloimmunization in the Pregnant Patient. *Transfus. Med. Rev*. 2018; 32: 213–219. Doi: 10.1016/j.tmr.2018.07.002
13. López-Catzín J, Bolado-García P, Gamboa-López G, Medina-Escobedo C, Cambranes-Catzim L. Disminución de transfusiones en prematuros con anemia tratados con Eritropoyetina. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(5):576-80
14. Ohls RK, Christensen RD, Kamath-Rayne BD, Rosenberg A, Wiedmeier SE, Roohi M, et al. A Randomized, Masked, Placebo Controlled Study of Darbepoetin Alfa in Preterm Infants. *Pediatrics* 2013; 132(1): e119-e127. doi: 10.1542/peds.2013-0143.
15. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 200; 114 (1) 297-316; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.297>
16. Gudlaugsson B, Hjartardottir H, Svansdottir G, Gudmundsdottir G, Kjartansson S, Jonsson T, et al. Rhesus D alloimmunization in pregnancy from 1996 to 2015 in Iceland: a nation-wide population study prior to routine antenatal anti-D prophylaxis. *Transfusion*. 2020;60(1):175-83. doi: 10.1111/trf.15635.
17. Villegas D, Duran R, Davila AA, Lopez, MR, Cortina L, Vilar M, et al. Enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO. *Rev cubana Pediatr*. 2007; 79 (4): 1-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034_75312007000400002&Ing=es
18. Iztetbegovic S. Occurrence of ABO And RhD Incompatibility with Rh Negative Mothers. *Mater Sociomed*. 2013; 25(4):255-8. doi: 10.5455/msm.2013.25.255-258
19. Pan J, Zhan C, Yuan T, Chen X, Ni Y, Shen Y, et al. Intravenous immunoglobulin G in the treatment of ABO hemolytic disease of the newborn during the early neonatal period at a tertiary academic hospital: a retrospective study. *J Perinatol*. 2021; 41(6):1397-1402. doi: 10.1038/s41372-021-00963-5
20. Jerković M, Šumanović D, Brzica J, Gruica T. The Incidence and Effects of Alloimmunization in Pregnancy During the Period 2000-2013. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017; 77(7):780-785. doi: 10.1055/s-0043-109867
21. Ree IMC, van 't Oever RM, Jansen L, Lopriore E, de Haas M, van Klink JMM. School performance and behavioral functioning in children after intrauterine transfusions for hemolytic disease of the fetus and newborn. *Early Hum Dev*. 2021; 157:105381. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2021.105381
22. Tewari VV, Kumar A, Singhal A, Pillai N, Prakash A, Varghese J, et al. Evaluation of Rh-Hemolytic Disease in Neonates and Management with Early Intensive Phototherapy in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Trop Pediatr*. 2020;66(1):75-84. doi: 10.1093/tropej/fmz033.
23. Zwiers C, Koelewijn JM, Vermij L, van Sambeeck J, Oepkes D, de Haas M, et al. ABO incompatibility and RhIG immunoprophylaxis protect against non-D alloimmunization by pregnancy. *Transfusion*. 2018; 58(7):1611-1617. doi: 10.1111/trf.14606
24. Routray SS, Behera R, Mallick B, Acharya D, Sahoo JP, Kanungo et al. The Spectrum of Hemolytic Disease of the Newborn: Evaluating the Etiology of Unconjugated Hyperbilirubinemia Among Neonates Pertinent to Immunohematological Workup. *Cureus*. 2021; 13(8): e16940. doi: 10.7759/cureus.16940
25. Vallejo Lewis V. Impacto en el diagnóstico temprano de la enfermedad hemolítica del recién nacido en neonatos mayores de 2kg mediante el tamizaje de las bilirrubinas por método transcutáneo. *Pediatr*.2018; 47(1): 20-31
26. Raguz MJ, Prce Z, Bjelanovic V, Bjelanovic I, Dzida S, Mabic M. 20 Years of Follow-up Alloimmunization and Hemolytic Disease in Newborn: ¿Has Anything Changed in the Field Over the Years? *Klin Padiatr*. 2020; 232(6):314-320. doi: 10.1055/a-1248-2329
27. Shin KH, Lee HJ, Song D, Lee SM, Kim IS, Kim H, et al. Characteristics of Bilirubin According to the Results of the Direct Antiglobulin Test and Its Impact in Hemolytic Disease of the Newborn. *Lab Med*. 2019;50(2):138-144. doi: 10.1093/labmed/lmy050.

28. Schutzman DL, Sekhon R, Hundalani S. Hour-Specific Bilirubin Nomogram in Infants with ABO Incompatibility and Direct Coombs-Positive Results. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(12):1158–1164. doi:10.1001/archpediatrics.2010.242
29. Slootweg YM, Lindenburg IT, Koelewijn JM, Van Kamp IL, Oepkes D, De Haas M. Predicting anti-Kell-mediated hemolytic disease of the fetus and newborn: diagnostic accuracy of laboratory management. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(4): 393.e1-393.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.07.020
30. Ree IMC, Lopriore E, Zwiers C, Böhringer S, Janssen MWM, Oepkes D, et al. Suppression of compensatory erythropoiesis in hemolytic disease of the fetus and newborn due to intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(1): 119.e1-119.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2020.01.028
31. Sainio S, Nupponen I, Kuosmanen M, Aitokallio-Tallberg A, Ekholm E, Halmesmäki E, et al. Diagnosis and treatment of severe hemolytic disease of the fetus and newborn: a 10-year nationwide retrospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015; 94(4):383-90. doi: 10.1111/aogs.12590



Characterization of transfused neonates in a hospital institution in Medellín, Colombia. Cases series.

Caracterización de neonatos transfundidos en una institución hospitalaria de Medellín, Colombia. Serie de casos.

Yulis Fernanda Lobo-Salas,^a Lina Maria Martínez-Sánchez,^b Lucelly López-López,^c Ana Paulina Pamplona-Sierra,^d Laura Isabel Jaramillo-Jaramillo,^e Juan Diego Villegas-Álzate,^f Mabel Dahiana Roldan-Tabares,^g Alejandro Hernandez-Martinez,^h Laura Herrera-Almanza,ⁱ Juan Pablo Orozco-Forero^j

Abstract

OBJECTIVE: To characterize clinical and epidemiological aspects of transfused neonates in Intensive and Special Care Units of a high-complexity Institution in Medellín, Colombia.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective descriptive study that included hospitalized neonates in intensive or special care units between 2017 and 2018 who received transfusions during their hospital stay. For data collection information from medical records was used. The data analysis was done in the SPSS software, average and standard deviation were calculated for quantitative variables, and for qualitative variables, proportions were estimated. This study had ethical approval.

RESULTS: 175 patients were included, with an average gestational age at birth of 31 weeks and an average weight of 1610 grams. 52.9% of the population was female. The main diagnoses were prematurity 127 (72.6%), respiratory distress syndrome 93 (53.1%), sepsis 75 (42.8%), and unspecified anemia 53 (30.3%). 94.4% of the neonates were hospitalized in the intensive care unit, with a median hospital stay of 35 days. Discharge was the main outcome with 83.7%, followed by death with 11.6%.

CONCLUSIONS: Red blood cell transfusion in the neonatal population was frequently used in those admitted to intensive and special care units, this intervention showed favorable results but the lack of data in the medical records as a retrospective study limits the establishment of further associations.

KEYWORDS: Newborn infant, Blood transfusion, Premature infant, Newborn infant diseases.

Resumen

OBJETIVO: Caracterizar clínica y desde la perspectiva epidemiológica a los neonatos transfundidos en la Unidad de cuidados intensivos y especiales de una institución de alta complejidad en Medellín Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo retrospectivo que incluyó neonatos hospitalizados en servicios de cuidados intensivos o especiales entre 2017 y 2018, que durante su estancia hospitalaria hayan recibido transfusión de algún hemoderivado. Para la recolección de información se emplearon datos de la historia clínica. El análisis de los datos se realizó en el programa SPSS, a las variables cuantitativas se les calculó el promedio y la desviación estándar y a las cualitativas se les estimaron proporciones. Este trabajo contó con aprobación ética.

RESULTADOS: Se incluyeron 175 pacientes, el promedio de edad gestacional al nacimiento fue de 31 semanas y un peso de 1610 gramos. El 52.9% de la población fue de sexo femenino. Los principales diagnósticos subyacentes fueron prematuridad 127 (72.6%), síndrome de dificultad respiratoria 93 (53.1%), sepsis 75 (42.8%) y anemia no

ORDICD

<http://orcid.org/0000-0002-0500-9405>
<http://orcid.org/0000-0002-9555-0843>
<http://orcid.org/0000-0002-1534-520X>
<https://orcid.org/0000-0001-5042-626X>
<http://orcid.org/0000-0002-2123-0847>
<http://orcid.org/0000-0002-7544-9801>
<http://orcid.org/0000-0001-5226-2393j>
<http://orcid.org/0000-0001-6577-9666>
<http://orcid.org/0000-0003-1898-1268>
<http://orcid.org/0000-0002-4166-4773>

Received: 18th November 2021

Accepted: 3th January 2023

Correspondence

Yulis Fernanda Lobo Salas
 yulis.lobos@upb.edu.co

This article should be cited as:

Acta Pediatr Méx 2023; 44 (2): 120-126.

especificada 53 (30.3%). El 94.4% de los neonatos estuvo hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos, con una mediana de estancia hospitalaria de 35 días. El alta fue el desenlace principal con un 83.7% seguido de muerte con un 11.6%.

CONCLUSIONES: La transfusión de glóbulos rojos fue muy usada en la población neonatal admitida a unidades de cuidados intensivos y especiales, esta fue una intervención que mostró ser una intervención favorable, pero como estudio retrospectivo la falta de datos en la historia clínica limita realizar más asociaciones.

PALABRAS CLAVE: recién nacido, transfusión de componentes sanguíneos, recién nacido prematuro, enfermedades del recién nacido.

INTRODUCTION

Transfusion of blood components, especially red blood cells, is one of the most common "life-saving" interventions in clinical practice, and neonatal services are no exception.¹⁻³ Neonatal patients, with their relatively lower blood volume and immature hematopoietic system, are among the most transfused populations.^{4,5} The smaller the newborns, the more likely they are to receive transfusions, with 50% to 94% of very low birth weight infants (birth weight <1500 g) and up to 95% of extremely low birth weight infants (birth weight <1000 g) reported to receive at least one transfusion, with an average of up to 8 to 10 transfusions during their hospital stay.^{6,7}

Transfusion rates differ over time and between populations due to variation in clinical practice and transfusion criteria at each institution. For example, in New South Wales (Australia), neonatal transfusion is performed in approximately 5.4 per 1000 births, and red blood cell transfusion rates remain constant at 4.8 per 1000 of them.^{8,9} On the other hand, in Colombia, current information on the number of transfusions in this population is limited, however, in the bulletin of the blood network in Bogotá for 2017, they reported a total of 3796 transfused patients in neonatal intensive

care units, corresponding to 5% of all newborns hospitalized during that year.¹⁰

The blood components that are regularly transfused are red blood cells, platelets, fresh frozen plasma, and cryoprecipitate; red blood cells concentrate being the most frequently used component in neonatal intensive care units.¹¹⁻¹³ The indication for red blood cell transfusion will depend on the goals to be achieved, the patients underlying pathology and clinical status, however, the main indications are hyperbilirubinemia and anemia of prematurity, followed by hemorrhagic events. As for platelet transfusion the main cause is thrombocytopenia which can be a common hematologic disturbance in neonates, especially in those born preterm result of multiple factors such as fetal growth restriction, neonatal sepsis or be the only manifestation of alloimmune thrombocytopenia.^{14,15} Finally, fresh frozen plasma and cryoprecipitate are mainly used in coagulopathies.¹⁶

The highest incidence of transfusions occurs in the first 14 days of life, with a second peak after 28 days of age, probably due to late complications and special conditions in the preterm group of newborns.¹⁷ Each transfusion may produce a transfusion reaction that most of the time is as

expected according to its indication, however, a small number of patients, 0.5% to 3.0%, may experience some adverse effect that may be immediate or delayed.¹⁸

Premature infants who receive multiple transfusions are not only exposed to different donors but also the risk of exposure to infections and iron overload from blood product components, increasing the risk of retinopathy of prematurity, necrotizing enterocolitis, metabolic and hydro electrolytic disorders, among others.^{3,19,20}

OBJECTIVE

To characterize clinical and epidemiological aspects of transfused neonates in the intensive and special care unit of a high complexity institution in Medellín, Colombia.

MATERIALS AND METHODS

Design and study population

An observational, cross-sectional, descriptive case series study was conducted including medical records of patients who met the following eligibility criteria: newborn patients hospitalized in intensive or special care services who during their hospital stay had received some type of blood product, in the period from January 2017 to December 2018. A non-probabilistic sampling of consecutive cases was performed.

Data collection process

The source of the information was secondary, through clinical records. For the collection, a form was designed by the research group where the clinical, sociodemographic, and laboratory variables were collected to comply with the objectives.

Statistical analysis

The information collected was entered into a database with variable validation to reduce possible biases. A periodic review of the records was carried out to verify the quality of the information obtained. The analysis was carried out using the SPSS Version 24 software, estimating absolute and relative frequencies for qualitative variables, and mean with deviation or median with interquartile ranges for quantitative variables, as appropriate.

Ethical considerations

According to resolution 008430 of 1993 of the Colombian Ministry of Health, this work constitutes research without risk, since no interventions were performed on the study sample. In addition, ethical approval was obtained from the participating hospital for the execution of this research.

RESULTS

A total of 175 neonates were included in this study, with a female predominance of 52.9% (92). The median of gestational age was 31.5 weeks, with a 25th percentile (P25) of 29 weeks and a 75th percentile (P75) of 36 weeks. Regarding weight, the median was 1610 grams with a P25 of 1110 grams and a P75 of 2620.

Concerning the general condition of the neonates, 34.3% (60) and 58.8% (103) had a normal APGAR at 1 minute and 5 minutes, respectively.

In relation to the most frequent clinical characteristics of the neonates who received transfusions, 72.6% (127) of the patients were premature, 68.6% (120) had anemia, and 53.1% (93) presented respiratory distress syndrome.

Among other clinical characteristics identified in the population, the blood type and Rh found

were 52.6% (96) O positive, followed by 33.1% (58) A positive, and 8% (14) B positive.

As for the records, structural congenital anomalies with 38.3% (67) and ventilatory support with 48% (84) were the most frequent, follow by history of surgical intervention with 17.1% (30) and history of bleeding with 10.9% (19); it is worth noting that these findings are non-exclusive.

Regarding hospitalization, 94.9% (166) were in the neonatal intensive care unit (NICU), 4% (7) in the neonatal special care unit (NSCU), and 1.1% (7) in the neonatal basic care unit; the median number of hospitalization days was 35 days with a P25 of 18 days and a P75 of 58 days.

The main diagnoses that the neonates had were unspecified anemia with 32.6% (57) followed by hyaline membrane disease with 14.3% (25), bronchopulmonary dysplasia with 13.7% (24), and thrombocytopenia with 9.7% (17). These diagnoses were not exclusive and there were others with non-representative percentages. **Table 1** shows the hematological variables evaluated in these patients.

A total of 539 transfusions were reported in the 175 patients included, with a median of 5 transfusions per neonate, finding that the 25th and 75th percentile was 1 to 4 transfusions; the maximum range of transfusions received was between 18 and 22, this only occurred in one patient for each case (2.9%).

The main indications for transfusion were low Hb and/or HCT levels with 70.3% (396) and coagulopathy with 14.9% (84), followed by hypovolemic shock with 3% (17), and other causes represented the remaining percentage (they are not exclusive, with a total of 563 indications). Fluid overload was the most common early complication, see **Table 2**.

As to the first transfusion of the patients included in this study, the frequency of use of each blood

product was: 160 times the packed red blood cells, 6 times fresh frozen plasma, 9 times platelets. In most cases the transfused volume was below 40 cubic centimeters (cc) in 147 occasions and above 40 cc only in 28.

The most frequently used dose was 30 cc for any of the blood products, followed by 10 cc.

For the total number of transfusions (539), packed red blood cells were the most frequently used blood products with 82.5% (444), followed by platelets 12.2% (66) and fresh frozen plasma with 5.3% (29). The use of cryoprecipitate was not reported.

About the clinical outcomes, 83.7% (144) of the patients were discharged, 11.6% (20) died, 2.9% (5) were referred to another institution and 3 patients, corresponding to the remaining 1.7%, did not have this information in their medical records because this was a retrospective study.

DISCUSSION

Blood transfusions are an important part of modern medicine and neonates are the most fragile and labile patients facing changes, so among their treatments are the transfusion strategies of packed red blood cells for the treatment of neonatal anemia.⁵

In the study carried out by Bowen et al in Australia in neonates admitted to the NICU who received some blood product, the male sex predominated with 55.4% (2952), compared to the present study in which the female sex predominated with 52.9% (92), in a similar population.⁸

In relation to gestational age, the median age was 31.5 weeks, with a median birth weight of 1610 g, compared to the study conducted by Escolan and Eguigurems in which they reported a gestational age of 37 weeks and a mean weight in grams of 2257.¹² While in the study performed

Table 1. Hemoleucogram before the blood product transfusion

Parameter	Median	25 th percentile	75 th percentile
Erythrocyte count 10 ⁶ /μL	3.1	2.7	3.5
Hemoglobin (Hb) g/dL	10.5	9.5	11.8
Hematocrit (HCT) %	30.3	27.5	33.8
VCM [†] fL	101.8	96.3	107.8
HCM [‡] pg	35.6	33.8	37.1
CHCM [§] g/dL	34.9	34.1	35.7
ADE [†] %	17.2	16.0	18.8
Leukocyte count 10 ³ /μL	11.0	8.3	15.1
Neutrophils 10 ³ /μL	4.7	2.5	7.7
Neutrophils %	44.3	31.6	57.5
Eosinophils 10 ³ /μL	0.29	0.13	0.54
Eosinophils %	2.6	1.2	4.6
Basophils 10 ³ /μL	0.020	0.010	0.040
Basophils %	0.2	0.1	0.4
Lymphocytes 10 ³ /μL	3.9	2.3	5.2
Lymphocytes %	33.5	23.7	48.9
Monocytes 10 ³ /μL	1.5	1.0	2.1
Monocytes %	14.3	10.8	17.8
Platelets 10 ³ /μL	213	138	312

[†] Mean corpuscular volume

[‡] Mean corpuscular hemoglobin

[§] Mean corpuscular hemoglobin concentration

[†] Red blood cell distribution width

Table 2. Complications after transfusion

Early	n (%)	Delayed	n (%)
Fluid overload	64 (11.8%)	Delayed hemolysis	1 (0.2%)
Metabolic complications	22 (4.1%)	DIC [†]	1 (0.2%)
Acute lung injury	5 (0.9%)		
Cardiac arrest	3 (0.6%)		
Non-hemolytic febrile reaction	2 (0.4%)		
Hypothermia	2 (0.4%)		
Infection	2 (0.4%)		
Allergic reaction	1 (0.2%)		

[†]Disseminated Intravascular Coagulation

by dos Santos et al in Brazil in 126 neonates with a mean gestational age of 29.0 ± 2.8 weeks, they reported a mean weight of 1046 ± 288 g.²¹

With respect to APGAR in the Australian study performed by Bowen et al they obtained values <4 at 1 minute in 24.5% (1305) and <7 at 5 minutes in 26.7% (1263), compared to the data of the present study of 18.22% (32) and 23.3% (41) for 1 minute and 5 minutes, respectively.⁸

Dos Santos et al reported respiratory distress syndrome in 82.1% of the study population and sepsis in 41.9%, lower data were found at the present study in which 53.1% and 42.8% were reported for both pathologic states, respectively.²¹

In the present study, Hb levels before transfusion had a median of 10.5 g/dL, compared to the study by Ghirardello et al that reported a median of 9.6 g/dL.²²

In this study, a total of 539 transfusions were reported in the 175 patients included, giving a median of 5 transfusions per neonate, compared to the study by dos Santos et al with 126 neonates in which the median number of transfusions was 2.²¹

In a study carried out in Honduras by Escolan and Eguigurems, they reported that the most used blood product was red blood cell concentrate in 50% of the cases, followed by platelets with 33.3% and plasma with 14.7%, data comparable with the present study in which the packed red blood cells, platelets and fresh frozen plasma were used in 82.5%, 12.2% and 5.3%, respectively.¹²

The main indication for transfusion was low Hb and/or HCT levels with 70.3%. De Leon and Szallasi in a study carried out in the United States reported that 96% of the indications were low Hb/HCT levels.¹⁸

As for mortality in the present study a figure of 11.6% was reported (20), while Ghirardello et al for this same variable reported 9%.²²

The main limitation of this retrospective study is the lack of information in the medical records, which prevents the analysis of some clinical variables that may be important in the management of transfused neonates. In addition, there is evidence of the need to develop standardized management guidelines to obtain better clinical results with the use of blood products in this population.

CONCLUSION

In neonates admitted to intensive and special care units was frequently used the red blood cells transfusion, this intervention showed favorable results and was used on numerous occasions in each patient. However, as a retrospective study the lack of data in the medical records limits the establishment of a cause-effect association, for which reason it is suggested that new studies needs to be carried out.

REFERENCES

1. Banerjee J, Leung TS, Aladangady N. Blood transfusion in preterm infants improves intestinal tissue oxygenation without alteration in blood flow. *Vox Sang.* 2016;111(4):1-10.
2. Fontana C, Raffaelli G, Pesenti N, Boggini T, Cortesi V, Manzoni F, et al. Red blood cell transfusions in preterm newborns and neurodevelopmental outcomes at 2 and 5 years of age. *Blood Transfus.* 2020. doi: 10.2450/2020.0207-20.
3. Villeneuve A, Arsenault V, Lacroix J, Tucci M. Neonatal red blood cell transfusion. *Vox Sang.* 2020. doi: 10.1111/vox.13036.
4. Wang YC, Chan OW, Chiang MC, Yang PH, Chu SM, Hsu Jf et al. Red Blood Cell Transfusion and Clinical Outcomes in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants. *Pediatr Neonatol.* 2017; 58(3):216-22. doi:10.1016/j.pedneo.2016.03.009.
5. Dogra K, Kaur G, Basu S, Chawla D. Fresh Frozen Plasma and Platelet Transfusion Practices in Neonatal Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2020; 36(1):141-48. doi: 10.1007/s12288-019-01164-z.

6. Whyte RK., Kirpalani H., Asztalos EV., Andersen C., Blajchman M., Heddle N., *et al.* Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics* 2009; 123:207-13.
7. Zerra PE, Josephson CD. Transfusion in Neonatal Patients: Review of Evidence-Based Guidelines. *Clin Lab Med.* 2021; 41(1):15-34. doi: 10.1016/j.cll.2020.10.002.
8. Bowen JR, Patterson JA, Roberts CL, Irving DO, Ford JB. Red cell and platelet transfusions in neonates: a population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; 100:F411-5.
9. Flores CJ, Lakkundi A, McIntosh J, Freeman P, Thomson A, Saxon B, *et al.* Embedding best transfusion practice and blood management in neonatal intensive care. *BMJ Open Qual.* 2020; 9(1):e000694. doi: 10.1136/bmjopen-2019-000694.
10. Bogotá. Secretaría Distrital de Salud. Boletín estadístico anual: red distrital de sangre y terapia celular 2017 [Internet]. Bogotá: Secretaría Distrital de Salud; 2018 [cited on May 28, 2020]. Available at: http://www.saludcapital.gov.co/DDS/Boletin%20Estadistico/Boletin_Estadistico_Red_Sangre_2017.pdf.
11. Saldaña-Casas O, De la Torre-Fernández A, Guzmán-García M, Blas-Mendiola C, Gómez-Gómez M, Saltigeral-Simental P. Transfusión de componentes sanguíneos en un hospital privado para niños. *Rev Mex Pediatr.* 2005; 72(2); 65-9.
12. Escolan K, Eguigurems I. Transfusión de componentes sanguíneos en el servicio de recién nacidos del hospital escuela: perfil epidemiológico y seguimiento de los estándares internacionales para su uso. *Honduras Pediátrica.* 2004; 24(1):1-6.
13. Sun Y, Ma T, Wang WH, Zhang Q, Jin ZA, Yang JC. Transfusion rates and disease spectrum in neonates treated with blood transfusion in China. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(18):e19961. doi: 10.1097/MD.00000000000019961.
14. Liu D, Wu J, Xiong T, Yue Y, Tang J. Platelet transfusion for neonates with thrombocytopenia: protocol for a systematic review. *BMJ Open.* 2020; 10(10):e039132. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039132.
15. Kasap T, Takçı Ş, Erdoğan Irak B, Gümüşer R, Sönmezgöz E, Gül A, *et al.* Neonatal Thrombocytopenia and the Role of the Platelet Mass Index in Platelet Transfusion in the Neonatal Intensive Care Unit. *Balkan Med J.* 2020; 37(3):150-156. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2019.7.47.
16. United Kingdom Blood Services, Norfolk D. Effective transfusion in paediatric practice [Internet]. In: United Kingdom Blood Services, Norfolk D. Handbook of transfusion medicine. London: Stationery Office; 2013 [cited on May 28, 2020]. Available at: <https://www.transfusinguidelines.org/transfusion-handbook/10-effective-transfusion-in-paediatric-practice.pdf>.
17. Alcantara B, Castro S. Fatores associados à transfusão de concentrado de hemácias em prematuros de uma unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2012; 24:224-9.
18. De Leon EM, Szallasi A. "Transfusion indication RBC (PBM-02)": gap analysis of a Joint Commission Patient Blood Management Performance Measure at a community hospital. *Blood Transfus.* 2014; 12 Suppl 1(Suppl 1):s187-s190. doi:10.2450/2012.0088-12.
19. Mohamed A, Shah P. Transfusion associated NEC; a meta-analysis of observational data. *Pediatr.* 2012; 129(3):529-40.
20. Kalteren WS, Verhagen EA, Mintzer JP, Bos AF, Kooi EMW. Anemia and Red Blood Cell Transfusions, Cerebral Oxygenation, Brain Injury and Development, and Neurodevelopmental Outcome in Preterm Infants: A Systematic Review. *Front Pediatr.* 2021; 9:644462. doi: 10.3389/fped.2021.644462.
21. dos Santos AM, Guinsburg R, de Almeida MF, Procianny RS, Leone CR, Marba ST, *et al.* Brazilian Network on Neonatal Research. Red blood cell transfusions are independently associated with intra-hospital mortality in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr.* 2011; 159(3):371-76. e1-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.02.040.
22. Ghirardello S, Dusi E, Cortinovis I, Villa S, Fumagalli M, Agosti M. Effects of Red Blood Cell Transfusions on the Risk of Developing Complications or Death: An Observational Study of a Cohort of Very Low Birth Weight Infants. *Am J Perinatol.* 2017; 34(1):88-95. doi: 10.1055/s-0036-1584300.

Formación de fístula gastroyeyunocolónica secundaria a la ingesta de múltiples imanes

Gastrojejuncolic fistula caused by multiple magnets ingestion.

Claudia Inés Reséndiz-Carbajal,¹ Iván Dorado-García,² José Rafael Rico-Tafoya,³ Luis Manuel García-Cabello,⁴ Jorge Marino Vidal-Medina,⁴ Vicente Alfonso Herrera-del Prado⁴

Resumen

INTRODUCCIÓN: La ingestión accidental de cuerpos extraños magnéticos se ha vuelto más común debido a la mayor disponibilidad de juguetes con estos elementos, es un problema clínico entre los 6 meses y los 3 años de edad que debe atenderse oportunamente, ya que pueden ocasionar complicaciones gastrointestinales potencialmente mortales.

CASO CLÍNICO: Niño de 4 años de edad que presentó dolor abdominal de 4 días de evolución, tipo cólico, intermitente, sin más síntomas; el abdomen clínicamente estable y sin datos de irritación peritoneal. Se realizó radiografía de abdomen en proyección anteroposterior (AP) y lateral de pie, la cual mostró imágenes de cuerpos extraños radiopacos (cadena de imanes) en cámara gástrica y neumatización parcial intestinal. Se realizó endoscopia en la que se visualizaron 4 imanes esféricos incrustados en la mucosa gástrica que condicionaban perforación transmural. Se realizó laparotomía exploradora, en la que se encontró una perforación de cara posterior del cuerpo gástrico que creo una fistula hacia yeyuno y otra perforación en espejo en colon. Se extrajo de cavidad gástrica una cadena de 15 imanes circunferenciales.

CONCLUSIÓN: La ingesta de imanes debe diagnosticarse oportunamente a través de un interrogatorio dirigido, apoyándonos en una radiografía simple de abdomen, ya que ésta definirá el diagnóstico y tratamiento endoscópico y/o quirúrgico temprano y así evitar mayores complicaciones gastrointestinales secundaria a la carga electromagnética de los imanes, el tiempo de ingesta, localización y número de cuerpos extraños.

PALABRAS CLAVES: cuerpos extraños, imanes, fístulas, urgencias medicas

Abstract

INTRODUCTION: Accidental ingestion of magnetic foreign bodies has become more common due to the greater availability of toys with these elements, being a clinical problem between 6 months and 3 years of age, which must be treated promptly since they could cause life-threatening gastrointestinal complications.

CLINICAL CASE: A 4-year-old male schoolboy, who presented abdominal pain of 4 days of evolution, colic type, intermittent, without other symptoms; clinically stable, the abdomen without data of peritoneal irritation. An AP and lateral standing X-ray of the abdomen is performed, which shows images of radiopaque foreign bodies (chain of magnets) in the gastric chamber and partial intestinal pneumatization. An endoscopy was performed where 4 spherical magnets embedded in the gastric mucosa that conditioned transmural perforation were visualized. An exploratory laparotomy was performed, finding a perforation in the posterior face of the gastric body that fistulized towards the jejunum and another mirror perforation in the colon, and a chain of 15 circumferential magnets was extracted from the gastric cavity.

CONCLUSION: The ingestion of magnets must be diagnosed in a timely manner through a directed questioning, based on a simple abdominal X-ray, since this will define the

¹ Médico residente de cuarto año de la subespecialidad de cirugía pediátrica.

² Médico residente de tercer año de la subespecialidad de cirugía pediátrica.

³ Médico residente de segundo año de la subespecialidad de cirugía pediátrica.

⁴ Médico Cirujano Pediatra, servicio de Cirugía pediátrica.

Hospital Pediátrico Moctezuma, Secretaría de Salud de la Ciudad de México, México.

Recibido: 09 de junio de 2022

Aceptado: 18 de noviembre de 2022

Correspondencia

Claudia Inés Reséndiz Carbajal
klauzrizen@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

diagnosis and early endoscopic and/or surgical treatment and thus avoid greater gastrointestinal complications secondary to the electromagnetic charge of the magnets, time of ingestion, location and number of foreign bodies.

KEYWORDS: Foreign body, Magnet, fistula, medical emergency

INTRODUCCIÓN

La ingestión accidental de cuerpos extraños magnéticos se ha incrementado debido a la mayor disponibilidad de objetos y juguetes con estos elementos, es un problema clínico de alto impacto en pediatría. Los niños de 6 meses a 3 años de edad son el grupo etario más vulnerable.¹

La ingesta de solo un imán puede manejarse de manera conservadora, pero si se ingieren dos o más imanes o bien un imán y un segundo cuerpo extraño metálico, debe considerarse como una urgencia médica, ya que puede provocar múltiples problemas gastrointestinales como: isquemia, necrosis por presión, perforación, obstrucción intestinal y formación de fístulas.²⁻⁴

CASO CLÍNICO

Niño de 4 años previamente sano, que presentó cuadro clínico de 4 días de evolución, con dolor abdominal generalizado, tipo cólico, intermitente, sin predominio de horario y sin factores agravantes. A la exploración física presentó buen estado de hidratación, hemodinámico estable, sin datos de irritación peritoneal ni visceromegalias. Se tomó radiografía de abdomen AP y lateral de pie la cual mostró imágenes de cuerpos extraños radiopacos (cadena de imanes) en cámara gástrica y neumatización parcial intestinal. (**Figura 1a y 1b**)

Se realizó endoscopia en la que se visualizaron 4 imanes esféricos incrustados en la mucosa gástrica que condicionaban perforación transmural. (**Figura 2**)

Con estos hallazgos se decidió realizar laparotomía encontrando perforación en la cara posterior del cuerpo gástrico (**Figura 3a**), creando una fistula hacia yeyuno a 20 cm del ángulo de Treitz (**figura 3b**) y dos perforaciones en colon transversal localizadas en los bordes mesentérico y anti mesentérico (perforación en espejo). **Figura 3c**

Se extrajo de la cavidad gástrica una cadena de imanes (15 imanes circunferenciales) (**Figura 3d**), se realiza cierre primario de las lesiones gástricas y yeyuno colónicas. Se manejó ayuno por 3 días con adecuada evolución clínica y se egresó al quinto día la cirugía, se da seguimiento en la consulta externa y hasta el momento no presenta complicaciones.

DISCUSIÓN

En los niños, la ingestión de cuerpos extraños es una condición común y en su mayoría pasan el tracto gastrointestinal espontáneamente sin causar lesiones graves. Existe información de ingestión de varios tipos de cuerpos extraños, sin embargo, la ingestión de múltiples imanes que condicionan alta carga electromagnética aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad.^{4,5} Dicha morbimortalidad se ha visto exacerbada

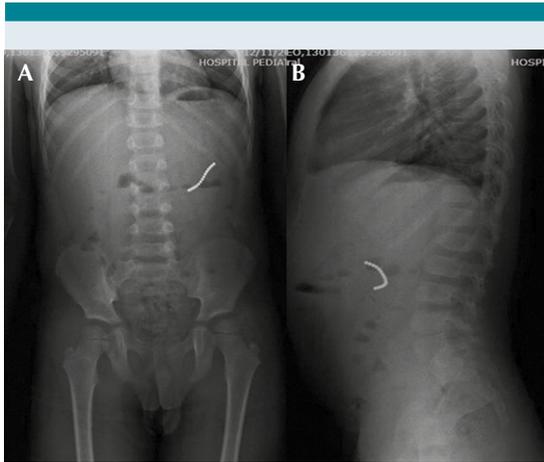


Figura 1. A) y B): Rx de Abdomen de pie AP y lateral. Se observa cuerpos extraños radiopacos (imanes en cadena) localizados en cámara gástrica y neummatización parcial intestinal.



Figura 2. Endoscopía con visualización de 4 imanes esféricos incrustación en la mucosa gástrica que condicionaba perforación transmural.

por la disponibilidad comercial de imanes de nueva ingeniería que contienen hierro, boro y neodimio que son de 5 a 10 veces más potentes que los imanes comunes.⁶

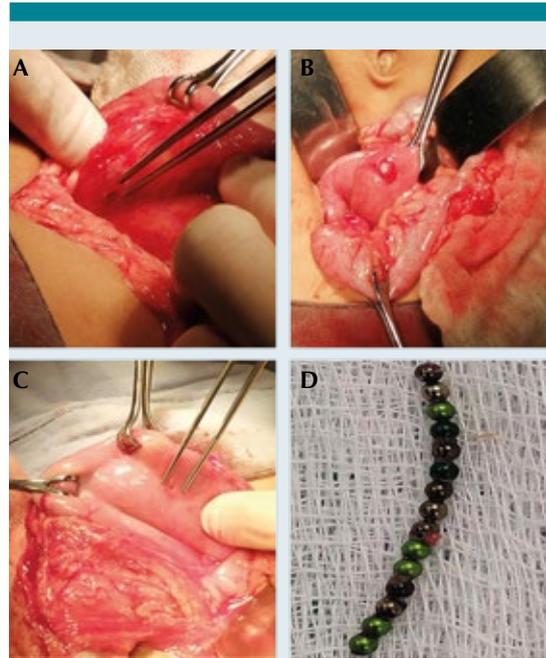


Figura 3. A) Perforación en la cara posterior del cuerpo gástrico. **B)** Fístula yeyunal a 20cm del ángulo de Treitz y **c)** dos perforaciones en colon transverso localizadas en los bordes mesentérico y anti mesentérico (perforación en espejo) y **d)** Extracción completa de 15 imanes circunferenciales.

La ingesta de imanes debe considerarse una atención médica de urgencia, ya que solo el 40% de los pacientes presentan síntomas y de ellos, el dolor abdominal es el más común.⁷⁻⁹

El abordaje médico inicial idealmente incluye la toma de una radiografía de abdomen, ya que su importancia radica en la visualización de la ingesta de cuerpos extraños (imanes), localización y complicaciones asociadas, como lo son aire libre, oclusión intestinal, asa fija dilatada, mala neummatización intestinal, entre las más comunes.⁸

El poder identificar el número de imanes ingeridos, su localización y el tiempo transcurrido entre su ingestión y la atención médica, es de

suma importancia, ya que esto marcará el algoritmo de manejo propuesto por la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHN).³

Si solo es un imán, el manejo puede ser conservador, vigilando datos de alarma abdominal y evitar el contacto o la cercanía con botones, barandales y cinturones de metal, ya que condiciona mayor morbilidad para el desarrollo de las complicaciones gastrointestinales, debido a la atracción magnética que pueda existir entre ellos. Deben tomarse radiografías seriadas para evidenciar localización y progresión del cuerpo extraño (imanes), y según el caso, valorar la administración de laxantes, si en 48 horas no los evacua, se debe valorar su extracción. En caso de que sean más de 2 imanes y el tiempo de evolución sea mayor a 12 horas, deben extraerse por el riesgo de lesión gastrointestinal, por medio de una endoscopia y si en este procedimiento no logran la extracción, se debe considerar la intervención quirúrgica.³

El paciente de nuestro caso, por el tiempo de evolución, se originó una fistula gastrointestinal que condicionó perforaciones gastro-yeyuno-colónica, que se lograron reparar de manera primaria sin mayores complicaciones y con la extracción completa de los imanes. Quien en su seguimiento esta sin complicaciones y con un pronóstico favorable.

CONCLUSIÓN

Ante los riesgos potenciales y posibles complicaciones por la ingestión de cuerpos extraños

tipo imanes, los profesionales de la salud deben estar capacitados para diagnosticar y tratar de manera oportuna este tipo de patología debido a su alta morbilidad, recordando que es de suma utilidad e importancia el tomar una radiografía de abdomen como protocolo inicial del abordaje del dolor abdominal en los niños que ingieren este tipo de objetos y llevar a cabo el tratamiento más adecuado como se refiere en la literatura actual.

REFERENCIAS

1. Muhammad A, Abbas AH, Ghulam AA, Ahmed T. Laparoscopic-assisted removal of multiple ingested magnets: An unusual and unique operative finding. *J Pediatr Surg Case Reports*. 2021;74:1-4.
2. Hernández AE, Gutiérrez SC, Barrios FJ, Ayuso GL, Valdés DE, *et al*. Intestinal perforation caused by magnetic toys. *J Pediatr Surg*. 2007; 42: E13-6.
3. Kramer RE, Lerner DG, Lin T; Manfredi M, Sha M, Stephen TC, *et al*. Management of Ingested Foreign Bodies in Children: A Clinical Report of the NASPGHAN Endoscopy Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(4): 562-74.
4. Altokhais T. Magnet Ingestion in Children Management Guidelines and Prevention. *Front Pediatr*. 2021;4:9.
5. Voulgarelis S, Stucke A. Retrieving multiple magnetic foreign bodies from the glottic entrance and stomach: a case report. *Saudi J Anaesth*. 2021;15:56-8
6. Brown JC, Otjen JP, Drugas GT. Pediatric magnet ingestions: the dark side of the force. *Am J Surg*. 2014; 207: 754-59.
7. Martínez CI, Sánchez DP, Herrera N, Ortiz C, Mosquera-Klinger G. Ingestión de múltiples imanes en pediatría: ¿emergencia endoscópica o quirúrgica? *Rev Gastroenterol, Perú*. 2021; 41(1): 33-6.
8. Han Y, Youn JK, Oh C, Lee S, Seo JM, Kim HY. Ingestion of multiple magnets in children. *J Pediatr Surg*. 2020 Oct; 55 (10): 2201-5.
9. Sola R Jr, Rosenfeld EH, Yu YR, Yangyang R. Yu, St Peter SD, Shah SR. Magnet foreign body ingestion: rare occurrence but big consequences. *J Pediatr Surg*. 2018 Sep; 53 (9):1815-19.

SARS-CoV-2 y metahemoglobinemia en el periodo neonatal. Reporte de casos

SARS-CoV-2 and methemoglobinemia in the neonatal period. Case report.

Dillan D. Izaguirre-Alcántara,¹ Héctor A. Baptista-González,² Diana V. Reyes-García,¹ Yahaira G. Zapiain-Merino¹

Resumen

INTRODUCCIÓN: La metahemoglobinemia (MetaHb) es una condición donde el eritrocito es incapaz de liberar oxígeno hacia los tejidos, causando de manera secundaria hipoxia tisular y acidosis metabólica con lactato elevado. En pacientes adultos con infección por SARS-CoV2 se han reportado algunos casos de coexistencia de MetaHb e hipoxemia refractaria; aunque no hay reportes de esta asociación en la etapa neonatal.

CASOS CLÍNICOS: Presentamos dos casos en recién nacidos prematuros con infección por SARS-CoV-2, que presentaron deterioro multisistémico y MetaHb en la segunda a tercera semana de vida, sin aislamiento microbiológico, ni relación temporal con desencadenantes conocidos de MetaHb, niveles normales de G6PD y con respuesta parcial a la exanguinotransfusión o infusión de azul de metileno.

CONCLUSIONES: La relación de MetaHb e infección por SARS-CoV-2 es aún desconocida, pero se ha documentado recientemente su actividad proinflamatoria, que puede incrementar la tormenta de citocinas y empeorar la evolución y el pronóstico del paciente con infección moderada a severa. Por lo anterior, son necesarios más estudios de dichas asociaciones para poder realizar intervenciones oportunas.

PALABRAS CLAVE: SARS-Cov2, COVID-19 neonatal, Recién nacido, metahemoglobinemia neonatal

Abstract

INTRODUCTION: Methemoglobinemia (MetaHb) is a condition where the erythrocyte is unable to release oxygen into tissues causing tissue hypoxia and metabolic acidosis with high lactate. In adult patients with SARS-CoV2 infection, some cases of coexistence of MetaHb and refractory hypoxemia have been reported; although there are no reports of this association in the neonatal stage.

CLINICAL CASES: We show two cases of premature newborns with SARS-CoV-2 infection who had multisystemic deterioration and MetaHb in the second to the third week of life, without microbiological isolation, or temporary relationship with known MetaHb triggers, normal G6PD levels, and partial response to exchange transfusion or infusion of methylene blue.

CONCLUSION: The relationship between MetaHb and SARS-CoV-2 infection is still unknown, but its pro-inflammatory activity has recently been documented, which can increase cytokine storm and worsen the evolution and prognosis of the patient with moderate to severe infection. Further studies of these associations are therefore necessary to enable timely interventions.

KEYWORDS: SARS-Cov2, Neonatal COVID-19, Newborn, Neonatal Methemoglobinemia

¹ Departamento de Cuidados intensivos neonatales

² Coordinación de Hematología Perinatal.
Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa Reyes, CDMX, México.

Recibido: 01 de diciembre de 2021

Aceptado: 31 de enero de 2023

Correspondencia

Dillan David Izaguirre-Alcántara
dillan161@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Acta Pediatr Méx 2023; 44 (2): 131-137.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad causada por la infección por SARS-CoV-2 en el periodo neonatal muestra amplia variabilidad en su expresión clínica, desde asintomática, en la mayoría de los casos, hasta afección severa en menos del 2% de los recién nacidos afectados, quienes cursan con hipoxemia, síndrome de dificultad respiratoria e inflamación sistémica grave.¹⁻³ El aumento de las concentraciones sanguíneas de metahemoglobina (MHb) ha sido reportada en pacientes con infección por SARS-CoV2, con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD),⁴ aunque en la mayoría de los casos no se ha documentado la deficiencia de esta enzima eritrocitaria.⁵ Así, la MHb es un marcador potencial de gravedad de la enfermedad; aunque la evidencia disponible proviene de reportes de casos y estudios transversales en población adulta.⁶

En individuos sanos, no fumadores, el valor sanguíneo está en el rango de 0.40 a 1.5 % de la hemoglobina total o de 0,06 a 0.24 g/dL o 9.3 a 37.2 $\mu\text{mol/L}$, dependiendo de la unidad de medida⁷ y el método empleado para su medición.⁸⁻¹⁰

Se presentan dos casos clínicos de recién nacidos con infección por SARS-CoV2, en los que hubo deterioro de sus condiciones clínicas con aumento en las concentraciones sanguíneas de MHb y se discute la hipótesis sobre su relevancia en estos pacientes.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Recién nacido femenino de 29 semanas de gestación, con peso al nacimiento de 750 g. Madre de 28 años, con hipertensión arterial sistémica crónica de 5 años de evolución, primigesta con control prenatal adecuado, preeclampsia severa e infección por SARS-CoV-2 en tercer trimestre, membranas amnióticas íntegras.

El nacimiento fue por vía abdominal, con prueba RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 a las 24 horas de vida en muestra orofaríngea y rectal. Cursó con sepsis temprana tratada 7 días con ampicilina y amikacina. A los 16 días de vida cursó con sepsis tardía tratada con piperacilina/tazobactam y vancomicina por 7 días, presentando leucopenia y plaquetopenia (Hb 12.8 g/dl, Hto 34.6%, leucocitos 6,000/mm³, segmentados 44%, linfocitos 42%, monocitos 9%, eosinófilos 4%, sin bandas, neutrófilos totales 2,640/mm³, 43,000 plaquetas), proteína C reactiva negativa.

A los 23 días de vida presentó fiebre e hipoglucemia, mayor requerimiento de soporte ventilatorio y deterioro multisistémico, se cambió antibiótico a meropenem, y fluconazol por presentar factores de riesgo para dicha infección, se documentó: pancitopenia (Hb 12.2 g/dl, Hto 35.3%, leucocitos 4,900/mm³, segmentados 48%, linfocitos 40%, monocitos 6%, eosinófilos 1%, bandas 4%, bandas totales 94, neutrófilos totales 2,352/mm³, índice banda neutrófilo 0.04, 43,000 plaquetas), proteína C reactiva negativa, deshidrogenasa láctica en 483 UI/L, RT-PCR para SARS-CoV-2 semanal persistente positiva, cultivos de orina y sangre sin desarrollo, acidosis metabólica con hiperlactatemia (máximo de 18 mmol/L); además, de hallazgo de MetaHb con cifra máxima en 7.3% sin causa asociada (**Cuadro 1**). El reporte de tamiz metabólico con G6PD normal de 5 U/gHb. Requirió aplicación de paracetamol para control térmico y manejo del dolor a 15 mg/kg/dosis cada 6 horas de los 3 a los 12 días de vida y posteriormente los 21 a 24 días de vida, con un total de 12 días acumulados.

A los 25 días de vida se realizó exanguinotransfusión parcial en 5 horas sin complicaciones, logrando disminuir cifra de MetaHb a 3.2%; por los datos de síndrome inflamatorio multisistémico se aplicó una dosis de gammaglobulina a 1 g/kg/dosis y esteroide con dexametasona 1 mg/kg/día. A los 26 días de vida presentó hemorragia pulmonar con posterior defunción.

Caso 2

Recién nacido masculino de 31.6 semanas de gestación, con peso al nacimiento de 1290 g. Madre de 33 años de edad, gesta 4 (una muerte fetal en 2011 por hipertensión gestacional y desprendimiento placentario, además de dos abortos en 2018 y 2019), control prenatal irregular. Cursó con preeclampsia con datos de severidad, cultivo positivo para *Ureaplasma spp* tratada, diabetes mellitus tipo 2 descontrolada (manejada con dieta de 1,800 kcal e insulina), obesidad e infección por SARS-CoV-2 en el tercer trimestre (31.3 semanas de gestación), cultivos sistémicos negativos, membranas amnióticas íntegras. El nacimiento fue por vía abdominal.

Se realizó prueba RT-PCR para SARS-Cov-2 a las 24 horas de vida en muestra orofaríngea y rectal, con resultado positivo. A los dos días de vida se inició tratamiento antibiótico con ampicilina y amikacina, a los 4 días de vida con datos de sepsis tardía laboratorios con reporte de Hb 11.8 g/dl, Hto 37.9%, leucocitos 14,300/mm³, segmentados 53%, linfocitos 38%, monocitos 8%, eosinófilos 1%, sin bandas, neutrófilos totales 7,579/mm³, 195,000 plaquetas, proteína C reactiva normal, se escaló antibiótico a piperacilina/tazobactam y vancomicina.

Al día 17 de vida presentó dificultad respiratoria y datos de bajo gasto requiriendo uso de aminas. Sin reporte inicial de citopenias Hb 15.9 g/dl, Hto 44.9%, leucocitos 10,300/mm³, segmentados 55%, linfocitos 35%, monocitos 10%, sin bandas, neutrófilos totales 5,665/mm³, 163,000 plaquetas, proteína C reactiva normal, pero con hipofibrinogenemia en 83 mg/dl y dímero D en 32,406 ng/ml, además de deshidrogenasa láctica en 831 UI/L. Se escaló tratamiento antibiótico a meropenem. RT-PCR para SARS-CoV-2 semanal persistentemente positiva, cultivos de orina y sangre sin desarrollo. Por datos de síndrome inflamatorio

multisistémico se administró dexametasona 1 mg/kg/día y una dosis de gamaglobulina a 1 g/kg/dosis. Gasometría con acidosis metabólica hiperlactatémica con lactato máximo reportado en 7.6 mmo/L y MetaHb en 17.8%, sin causa asociada (**Cuadro 1**).

El reporte del tamiz metabólico con G6PD normal de 7.9 U/gHb. Se administró azul de metileno a 2 mg/kg/dosis con disminución progresiva de cifras hasta 9.4%, sin disminución posterior. Requirió paracetamol para control térmico/dolor y cierre de conducto arterioso a 15 mg/kg/dosis cada 6 horas durante 10 días acumulados. A los 28 días de vida presentó nuevamente acidosis metabólica sin respuesta y con posterior defunción.

DISCUSIÓN

La metaHb se forma cuando el hierro ferroso (Fe²⁺) del grupo hem de la hemoglobina (Hb) se oxida a hierro férrico (Fe³⁺). El hierro férrico de MHb no puede unirse al oxígeno (O₂), por lo tanto, la curva de disociación de O₂ se desplaza hacia la izquierda, lo que dificulta la liberación de O₂ y proporciona una oxigenación tisular inadecuada.

La formación de MHb también da como resultado una menor cantidad de Hb disponible para la unión y el transporte de O₂.¹⁰ Lo anterior ocurre principalmente por autooxidación, reacciones de radicales libres endógenos y sustancias químicas exógenas.¹¹ La regulación de los niveles de MHb es necesaria para evitar su acumulación y mantener un equilibrio entre la formación y reducción, lo anterior se logra convirtiendo nuevamente el hierro a su estado ferroso mediante la participación de la enzima citocromo-b5-reductasa (CYBR5).

La MetaHb puede ser un proceso congénito o adquirido.¹² La forma adquirida ha sido reportada en pacientes gravemente enfermos por

Cuadro 1. Variables de laboratorio

Variable	Intervalo de referencia para la edad *	Caso 1	Caso 2
Edad de aparición (días)		23	17
Hemoglobina (g/dL)	13.4-16.6	12.2	15.9
Hematocrito (%)	41-53	35.3	44.9
Cuenta leucocitaria (mm ³)	5000-20000	4900	10300
Neutrófilos totales (mm ³)	2200-4800	2352	5665
Bandas totales (mm ³)	< 1000	94	
Índice bandas/neutrófilos	< 0.2	0.43	
Cuenta de plaquetas (x10 ³)	15000-350000	43000	163000
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	180-430	483	831
pH	7.25-7.35	7.13-7.32	7.19-7.51
pCO ₂ (mmHg)	40-50	20.8-31.1	21.6-79.9
PO ₂ (mmHg)	35-50	33-88.3	25.5-102
HCO ₃ (mmol/L)	18-24	8.3-16.9	11.1-21.1
Valor máximo de Lactato (mmol/L)	< 2	18	7.6
G6PD (u/g Hb)	> 2.6	5.0	7.9
MetaHb basal (%)	0.4 a 1.5	7.3	17.8
MetaHb final (%)	0.4 a 1.5	3.2	9.4

*Lamia M. Soghier, et al. Reference Range Values for Pediatric Care, 2nd Ed. 2019

choque séptico, tanto en edades pediátricas¹³ como en adultos.¹⁴ La MetaHb congénita es debida a una condición autosómica recesiva en la enzima CYB5R y es la forma principal de MetaHb congénita,¹⁵ o bien, por mutaciones autosómicas dominantes en los genes que codifican las proteínas globínicas, en las múltiples variantes de la hemoglobina M, por mutaciones principalmente en las cadenas de alfa-globina¹⁶ y con menos frecuencia en las cadenas beta. En condiciones normales, la MHB se produce continuamente en cantidades limitadas debido a la autooxidación y se convierte rápidamente de nuevo en Hb principalmente por la citocromo-b5-reductasa dependiente de nicotinamidaadenina dinucleótido (NADH) (también conocida como MetaHb reductasa) y en cantidades limitadas también por el efecto del ascorbato y glutatión. La Carboxihemoglobina (COHb) se forma cuando la Hb y el

monóxido de carbono (CO) interactúan; el CO se une a las moléculas de hemo 240 veces más que el O₂. La COHb resultante limita la capacidad de transporte de O₂ de la sangre.¹⁰

El desarrollo de MetaHb en pacientes con deficiencia de G6PD se explica por la existencia de la vía alternativa para la reducción de la MHB mediante la NADPH MHB reductasa. En esta vía, la conversión del grupo hemo se efectúa por el NADPH que es generado por la G6PD.^{11,5} Sin embargo, normalmente no hay un aceptor de electrones presente en los glóbulos rojos para interactuar con NADPH, el método de reducción que ha sido aplicado es mediante el empleo del azul de metileno.¹⁷ Lo anterior explica porque la terapia con azul de metileno puede disminuir la concentración de MHB, siendo una terapia ineficaz en neonatos con deficiencia de G6PD y por el contrario, puede actuar como oxidante

y causar hemólisis grave^{18,19}. En su lugar, se puede utilizar ácido ascórbico.²⁰ La MetaHb adquirida neonatal, tiene múltiples causas, que van desde la exposición materna o neonatal a sustancias tóxicas como las perlas de naftaleno,²¹ azul de metileno,²² contenido de nitratos en el agua;²³ diversas complicaciones como la sepsis neonatal tardía,²⁴ así como una amplia lista de medicamentos empleados en la etapa neonatal, varios como la aplicación local de lidoicaina/prilocaina,^{25,26} antibióticos sistémicos como meropenem o vancomicina,²⁷ metoclopramida,²⁸ o es secundaria a la administración de otros medicamentos como el paracetamol, ácido valproico, fenitoína,²⁰ así como procedimientos especializados como la oxigenación extracorpórea transmembrana (ECMO)²⁹ o la terapia con óxido nítrico.³⁰

La asociación de MetaHb en pacientes con infección con SARS-CoV-2 es en su mayoría en adultos,^{5,6,31} incluyendo aquellos con deficiencia de G6PD⁴ que recibieron cloroquina.³² En esos casos, los reportes de MetaHb son de más de 30%, las características de los pacientes son heterogéneas, aunque todos comparten la infección por SARS-CoV-2 con curso moderado a severo.^{6,10} Además, se demostró en un estudio realizado en adultos que los pacientes con COVID-19 presentan valores de MetaHb más altos en comparación con los individuos sanos,³² así mismo se observa que los valores aumentan conforme progresa la enfermedad y la respuesta inflamatoria. Lo anterior, pudiera explicarse por la actividad proinflamatoria de la MetaHb, pues activa la vía NF-κB en las células endoteliales asociada con la producción de IL-8 e IL-6, siendo relevante al considerar la tormenta inflamatoria que se acompaña en la infección por SARS-CoV-2 sobre todo cuando la enfermedad tiene un curso severo.^{33,34}

Una hipótesis de esta asociación sugiere que los pacientes con infección por SARS-CoV-2 presentan unión de proteínas virales a sitios es-

pecíficos de las cadenas beta de hemoglobina, alterando su estructura y afectando la entrega de oxígeno a los tejidos.^{35,36} Por otro lado, los patrones moleculares asociados al daño (DAMP) son moléculas endógenas que se originan a partir de células y tejidos dañados con la capacidad de desencadenar o modificar respuestas inmunes innatas. Tras la hemólisis, la hemoglobina (Hb) liberada hacia la circulación da lugar a la producción de diferentes estados redox de la Hb y Hem que pueden actuar como DAMP. El Hem es un DAMP derivado de la Hb y es el mejor caracterizado y se dirige a diferentes células inmunes y no inmunes. El Hem es un quimio atrayente, activa el sistema del complemento, modula los mecanismos de defensa del huésped mediante la activación de los receptores inmunes innatos y el sistema hemo-oxigenasa-1/ferritina e induce la memoria inmunitaria innata. La contribución de las formas oxidadas de Hb se ha estudiado mucho menos, pero podrían desempeñar funciones distintas en las patologías asociadas a la hemólisis intravascular independientemente de la liberación de Hem.³⁶

El riesgo de MetaHb asociado a uso de medicamentos es mayor en pacientes con deficiencia de G6PD, edad avanzada y prematuridad. Los pacientes en los casos presentados cuentan con niveles normales de G6PD, y aunque son prematuros, no se documentó la relación en cuanto a la posología y temporalidad con los medicamentos reportados en la literatura desencadenantes de MetaHb. Se han documentado casos recién nacidos de MetaHb con uso concomitante de benzocaína y paracetamol, en nuestros pacientes no fue utilizado benzocaína.³⁷ Hay reportes en los que se observa disminución de niveles de MetaHb con ciertas medidas terapéuticas, tales como azul de metileno, ácidos ascórbico y exanguinotransfusión.³¹ La respuesta a los manejos habituales de MetaHb fue parcial en ambos pacientes, lo que hace pensar que hay otros mecanismos fisiopatológicos involucrados.

CONCLUSIONES

Se destaca la importancia de la medición de MHB en pacientes que cursan con COVID moderado a severo, por su potencial aplicación como marcador de severidad de la enfermedad,¹⁰ además Vigilancia en las concentraciones de MetaHb, ya que podrían indicar el curso de la enfermedad. Lo anterior indica que se requieren mayores investigaciones para poder justificar intervenciones terapéuticas oportunas. Debido a que la MetaHb es un evento que ocurre en diversas condiciones de gravedad extrema en el recién nacido, se plantea la hipótesis de la existencia de una relación entre la MetaHb y la infección neonatal grave por SARS-Cov-2. Sin embargo, es un tema que deberá evaluarse en el impacto que tiene en la fisiopatología de la enfermedad, así como su posible aplicación como biomarcador blanco terapéutico.

REFERENCIAS

- De Bernardo G, Giordano M, Zollo G, Chiatto F, Sordino D, De Santis R, *et al*. The clinical course of SARS-CoV-2 positive neonates. *J Perinatol*. 2020 Oct;40(10):1462-1469.
- Trevisanuto D, Cavallin F, Cavicchiolo ME, Borellini M, Calgaro S, Baraldi E. Coronavirus infection in neonates: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021 May;106(3):330-335.
- Vardhelli V, Pandita A, Pillai A, Badatya SK. Perinatal COVID-19: review of current evidence and practical approach towards prevention and management. *Eur J Pediatr*. 2021 Apr;180(4):1009-1031.
- Palmer K, Dick J, French W, Floro L, Ford M. Methemoglobinemia in Patient with G6PD Deficiency and SARS-CoV-2 Infection. *Emerg Infect Dis*. 2020 Sep;26(9):2279-81.
- Faisal H, Bloom A, Gaber AO. Unexplained Methemoglobinemia in Coronavirus Disease 2019: A Case Report. *A A Pract*. 2020 Jul;14(9):e01287.
- Naymagon L, Berwick S, Kessler A, Lancman G, Gidwani U, Troy K. The emergence of methemoglobinemia amidst the COVID-19 pandemic. *Am J Hematol*. 2020 Aug;95(8):E196-E197.
- Pagana K, Pagana T. *Mosby's diagnostic and laboratory test reference*. 15. ed. 2020, Philadelphia: Elsevier, Inc. pages cm.
- Rechetzki KF, Henneberg R, da Silva PH, do Nascimento AJ. Reference values for methemoglobin concentrations in children. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(1):14-6.
- Gong AK. Near-patient measurements of methemoglobin, oxygen saturation, and total hemoglobin: evaluation of a new instrument for adult and neonatal intensive care. *Crit Care Med*. 1995 Jan;23(1):193-201.
- Scholkmann F, Restin T, Ferrari M, Quaresima V. The Role of Methemoglobin and Carboxyhemoglobin in COVID-19: A Review. *J Clin Med*. 2020 Dec 25;10(1):50.
- Ludlow JT, Wilkerson RG, Nappe TM. Methemoglobinemia. 2021 Sep 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
- Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Sep;83(5):265-273.
- Krafte-Jacobs B, Brilli R, Szabó C, Denenberg A, Moore L, Salzman AL. Circulating methemoglobin and nitrite/nitrate concentrations as indicators of nitric oxide overproduction in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med*. 1997 Sep;25(9):1588-93.
- Ohashi K, Yukioka H, Hayashi M, Asada A. Elevated methemoglobin in patients with sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998 Jul;42(6):713-6.
- Kugler W, Pekrun A, Laspe P, Erdlenbruch B, Lakomek M. Molecular basis of recessive congenital methemoglobinemia, types I and II: Exon skipping and three novel missense mutations in the NADH-cytochrome b5 reductase (diaphorase 1) gene. *Hum Mutat*. 2001 Apr;17(4):348.
- Shin C, Hong M, Kim M, Lee JH. Exon sequencing of the alpha-2-globin gene for the differential diagnosis of central cyanosis in newborns: a case report. *BMC Pediatr*. 2019 Jul 3;19(1):221.
- McDonagh EM, Bautista JM, Youngster I, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: methylene blue pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2013 Sep;23(9):498-508.
- Gala HC, Madave A. An Unusual Case of Neonatal Methemoglobinemia. *Indian Pediatr*. 2017 Feb 15;54(2):163.
- Zenk KE. Use of methylene blue to treat methemoglobinemia in infancy. *Neonatal Netw*. 2001 Aug;20(5):62-8.
- Skold A, Cosco DL, Klein R. Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. *South Med J*. 2011 Nov;104(11):757-61.
- Shafer G, Arunachalam A, Lohmann P. Newborn with Perinatal Naphthalene Toxicity after Maternal Ingestion of Mothballs during Pregnancy. *Neonatology*. 2020;117(1):127-130.
- Allegaert K, Miserez M, Lerut T, Naulaers G, Vanhole C, Devlieger H. Methemoglobinemia and hemolysis after enteral administration of methylene blue in a preterm infant: relevance for pediatric surgeons. *J Pediatr Surg*. 2004 Jan;39(1):E35-7.
- Avery AA. Infantile methemoglobinemia: reexamining the role of drinking water nitrates. *Environ Health Perspect*. 1999 Jul;107(7):583-6.
- Schier IAM, Pinello G, Piro E, Giuffrè M, Corsello G. Methemoglobinemia Associated with Late-Onset Neonatal

- Sepsis: A Single-Center Experience. *Am J Perinatol*. 2019 Dec;36(14):1510-1513.
25. Kjellgard C, Westphal S, Flisberg A. *[Intoxication with prilocaine/lidocaine can cause serious methemoglobinemia]*. *Lakartidningen*, 2019. 116.
 26. Bayat A, Kosinski RW. Methemoglobinemia in a newborn: a case report. *Pediatr Dent*. 2011 May-Jun;33(3):252-4.
 27. Andrade SJ, Raj KA, Lewis LE, Purkayastha J, Aiyappa G. Neonatal Acquired Methemoglobinemia - Can Broad Spectrum Antibiotics be Implicated? *Indian J Pediatr*. 2019 Jul;86(7):663.
 28. Mérieau E, Suc AL, Beau-Salinas F, Norbert K, Saliba E, Cantagrel S. *[Metoclopramide and neonatal methaemoglobinemia]*. *Arch Pediatr*, 2005. 12(4): p. 438-41.
 29. Lien YH, Lin YC, Chen RJ. A case report of acquired methemoglobinemia rescued by veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 16;100(15):e25522.
 30. Centorrino R, Shankar-Aguilera S, Foligno S, De Luca D. Life-Threatening Extreme Methemoglobinemia during Standard Dose Nitric Oxide Therapy. *Neonatology*. 2019;116(3):295-298.
 31. Choo SY. Rapidly rising methemoglobinemia in a patient with severe COVID-19 treated successfully with red cell exchange transfusion. *Ther Apher Dial*. 2021 Oct;25(5):710-711.
 32. Kuipers MT, van Zwieten R, Heijmans J, Rutten CE, de Heer K, Kater AP, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency-associated hemolysis and methemoglobinemia in a COVID-19 patient treated with chloroquine. *Am J Hematol*. 2020 Aug;95(8):E194-E196.
 33. Kreis NN, Ritter A, Louwen F, Yuan J. A Message from the Human Placenta: Structural and Immunomodulatory Defense against SARS-CoV-2. *Cells*. 2020 Jul 25;9(8):1777.
 34. Suratannon N, Dik WA, Chatchatee P, Hagen PMV. COVID-19 in children: Heterogeneity within the disease and hypothetical pathogenesis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020 Sep;38(3):170-177.
 35. Lopes DV, Lazar Neto F, Marques LC, Lima RBO, Brandão AAGS. Methemoglobinemia and hemolytic anemia after COVID-19 infection without identifiable eliciting drug: A case-report. *IDCases*. 2021;23:e01013.
 36. Bozza MT, Jeney V. Pro-inflammatory Actions of Heme and Other Hemoglobin-Derived DAMPs. *Front Immunol*. 2020 Jun 30;11:1323.
 37. José L. Lepe-Zúñiga, Luis E. Aguilar-Gómez, Noemí C. Godínez-Téllez, Metahemoglobinemia adquirida en el recién nacido asociada con benzocaína y paracetamol, *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2015;72(4): 271-275

Lactante con deformación de la caja torácica

Rib cage deformity in a lactating patient.

Rosalía Garza-Elizondo,¹ Marcos Sarmiento-Abril,² Armando De Uña-Flores,² Cecilia Ridaura-Sanz³

INTRODUCCIÓN

Niño de un año de edad al fallecimiento con daño neurológico por asfixia perinatal y malformaciones esqueléticas (pecho excavado y pie varo equino), que cursó con numerosos cuadros de infección respiratoria y broncoaspiración, lo que requirió atención hospitalaria en múltiples ocasiones. Fue visto por múltiples especialistas logrando solamente una muy leve recuperación en tratamiento en rehabilitación y falleció de forma inesperada en su domicilio.

RESUMEN CLÍNICO

Paciente que llegó al Instituto a los 12 meses de edad, referido después de una hospitalización por bronconeumonía con broncoaspiración y crisis convulsivas por hiponatremia de 122 mmol/L. La nota de envío mencionaba que el paciente nació a las 39 semanas de gestación por cesárea iterativa con un Apgar de 0-6, tratado con ventilación con presión positiva y posteriormente por O₂ por casco cefálico por 48 horas. Su peso al nacer fue de 3,100 g con talla de 47 cm. Fue egresado a las 72 horas de vida extrauterina.

La historia familiar no aportó datos relevantes. Originario de Zacatlán, Puebla, producto de la segunda gesta, de padres jóvenes y sanos y una hermana sana. La madre cursó con infecciones de vías urinarias y cervicovaginitis durante el embarazo y comentó que al octavo mes se le administró, por vía intramuscular, un producto para propiciar la maduración pulmonar.

¹ adscrita al Departamento de Consulta Externa de Pediatría

² adscrito al Departamento de Radiología

³ adscrita al Departamento de Patología Instituto Nacional de Pediatría, México.

Correspondencia

Cecilia Ridaura Sanz
cridaura@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Al mes de edad se le practicó tenotomía por pie equino varo bilateral. Durante su primer año fue hospitalizado varias veces por cuadros respiratorios manifestados por tos productiva de predominio a la alimentación, emetizante, disneizante, no cianozante, con sensación de ahogo, quejido al dormir y vómitos de contenido alimentario. Presentaba pobre ganancia de peso, reflujo gastroesofágico y retraso en los hitos de neurodesarrollo con fijación de la mirada y sonrisa social a los 2 meses, sostén cefálico a los 9 meses, sedestación con apoyo a los 10 meses, no gateaba ni caminaba, pinza gruesa a los 8 meses, balbuceo a los 7 meses, monosílabos 11 meses. En los estudios radiológicos durante ese año apareció cardiomegalia y se notó una escoliosis dextroconvexa.

Ingresó al Instituto Nacional de Pediatría al año de edad. La exploración física a su ingreso a este Instituto consignó: Frecuencia respiratoria: 48 por minuto; Frecuencia cardíaca: 106 por minuto; Saturación de O₂ (79-81%) con una fracción inspirada de O₂ (FiO₂) 21%. TA 86/54 mmHg, Temperatura 36.5°C. Peso 6.080 Kg. (p<1, z -2.42), Talla 70 cm. (p1, < -2.42), perímetro cefálico 45.5 cm. (p33, < -0.44), perímetro braquial: 11.5 cm (z -4.06), Peso/Edad: 61% (-4.3 DE). Talla/Edad 91% (-2.85 DE), Peso/Talla 72% (-4.2 DE). Desnutrición severa con afección de la talla.

Mostro cabeza con caída en gota, *pectus excavatum* con cifoescoliosis y tono disminuido en extremidades. Vino con botas ortopédicas, reflejos de estiramiento muscular (REM) + sin clonus y mostró una respuesta plantar extensora. El precordio es normodinámico, sin soplos, con reforzamiento del segundo ruido y en campos pulmonares se consignan sibilancias espiratorias de predominio izquierdo y roncus bilateral. El abdomen era blando y depresible, con borde hepático a 2 cm por debajo del reborde costal. El bazo no es palpable.

Ingresó al Servicio de neumología para estudio de neumopatía crónica. La tomografía de alta resolución (TACAR) pulmonar se interpretó como indicativa de neumonía de focos múltiples y en el ecocardiograma (ECOTT) se apreció dilatación de cavidades derechas y del anillo pulmonar, datos que se interpretaron como sugestivos de hipertensión arterial pulmonar atribuibles a la patología pulmonar. El ultrasonido renal no reveló anomalías y en la serie ósea se apreció escoliosis dorsal de convexidad derecha de tipo idiopático infantil. El examen de mecánica de la deglución mostró incompetencia velopalatina y reflujo gastroesofágico hasta el tercio distal esofágico. Un electroencefalograma informó: lentificación generalizada. Sin actividad epileptiforme.

La hipoxemia mejoró con oxígeno por puntas nasales, pero persistió la tos productiva, no cianozante, ni emetizante, y apoyado por biometría con leucocitosis y neutrofilia se inició ceftriaxona 100 mg/kg/día y nistatina 400 000 UI por candidiasis oral. Una química sanguínea extensa no mostró alteraciones significativas y las determinaciones de electrolitos en sudor y de inmunoglobulinas séricas resultaron normales.

El paciente se estabilizó y dos semanas después de su ingreso, se le practicó gastrostomía y funduplicatura tipo Nissen abierta y se dio de alta a la semana siguiente, tras un mes de hospitalización, en la que participaron los servicios de cardiología, gastroenterología, neurología, genética y rehabilitación, para ser seguido como externo por neumología y rehabilitación.

A lo largo del año siguiente presentó cuadros respiratorios manejados fuera del Instituto y en una ocasión, al año y 10 meses de edad, se hospitalizó en urgencias durante 48 horas por exacerbación de neumopatía; se manejó con nebulizaciones con fluticasona. 250 mcg. cada 12 horas, salbutamol 2 disparos cada 8 horas y prednisona 1 mg/kg/día (ver comentario radiológico).

El seguimiento por rehabilitación, a la edad de 2 años, 3 meses, logró sostén cefálico, gateo, y bipedestación con apoyo. Pronuncia 5 bisílabos. La nota de seguimiento por gastroenterología, en esa misma fecha, consignó: Peso 10 kg (<1P, -2.61z), Talla 81.5 cm (1P, -2.32z), IMC 15.1 (13P, -1.15z).

Dos meses después es llevado al Servicio de Urgencias del INP sin respuesta, sin esfuerzo respiratorio con palidez generalizada y pulsos no palpables. No respondió a maniobras de reanimación cardiopulmonar. La madre refirió que una semana antes inició con síntomas respiratorios con aumento de la dificultad respiratoria en día anterior. El paciente falleció a la edad de 2 años y cinco meses.

COMENTARIO RADIOLOGICO (Dr. Sarmiento Abril)

El paciente cuenta con los siguientes estudios de imagen:

1.- Radiografía panorámica de columna en donde se observa: Escoliosis idiopática infantil de probable origen neuromuscular. Roto-escoliosis de inicio temprano curvatura principal superior dextroconvexa con vértice en T6, vertebra apical C7, vertebra distal T10, ángulo de Cobb 32° y curvatura secundaria inferior levoconvexa con vértice en L2 ángulo de Cobb 24° Equilibrio coronal positivo. Método de medición del ángulo de Cobb con método directo. **Figura 1**

2., 3 y 4.- Tomografía axial computada de pulmón de alta resolución: Áreas de opacificación por ocupación alveolar múltiple, patrón en vidrio despolido, consolidación alveolar difusa en las porciones dependientes de los pulmones como en lóbulos inferiores posteriores, neumonía de focos múltiples, escoliosis dextroconvexa y aparente cardiomegalia: Índice de Haller 2.4.

Figuras 2, 3 y 4

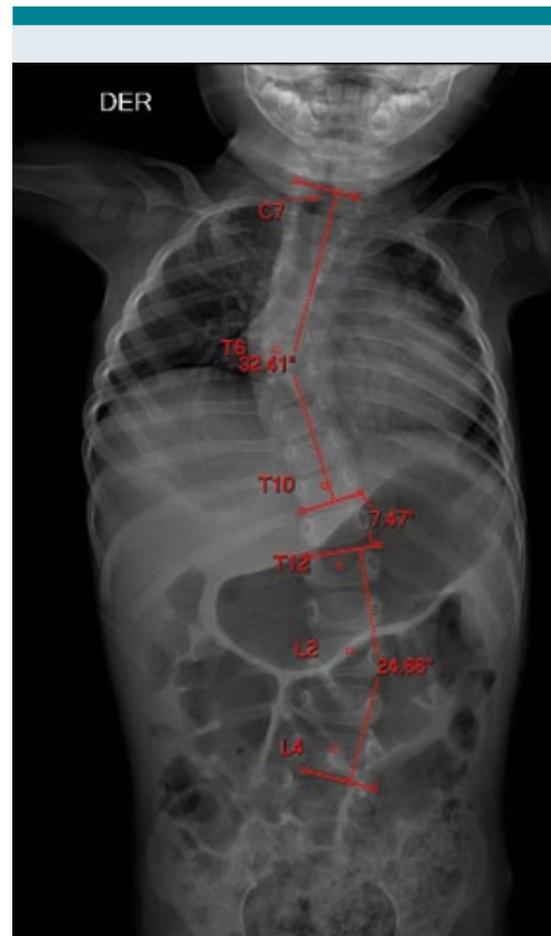


Figura 1.

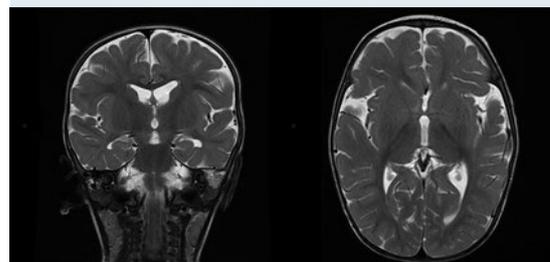


Figura 2.



Figura 3.



Figura 4.

5. Resonancia magnética cerebral simple: Disminución del volumen cerebral cortico-subcortical, probable gliosis peritrigonal en relación con leucomalacia leve, discreta ventriculomegalia y leve asimetría ventricular supratentorial de mayor volumen del ventrículo lateral izquierdo,

mayor amplitud del espacio subaracnoideo hacia la convexidad y las cisuras Silvianas de manera proporcional. Hiperintensidad difusa en T2 de la sustancia blanca peritrigonal que contacta los bordes ventriculares. **Figuras 5 y 6**

COMENTARIO CLÍNICO (Dra. Garza Elizondo)

Lactante masculino con deformación torácica importante, dada por la presencia de *pectum excavatum*, que suele presentarse en el tercio inferior del esternón y con los cartílagos centrales hundidos, que en muchas ocasiones pueden estar presentes desde el nacimiento, el 21% presentan escoliosis y el 11% tienen historia familiar.¹

La presencia de *pectum excavatum* favorece la presencia de patrones respiratorios de tipo restrictivo, lo que ocasiona, junto con el resto de los síntomas respiratorios, manifestaciones de mayor compromiso ventilatorio. Esta

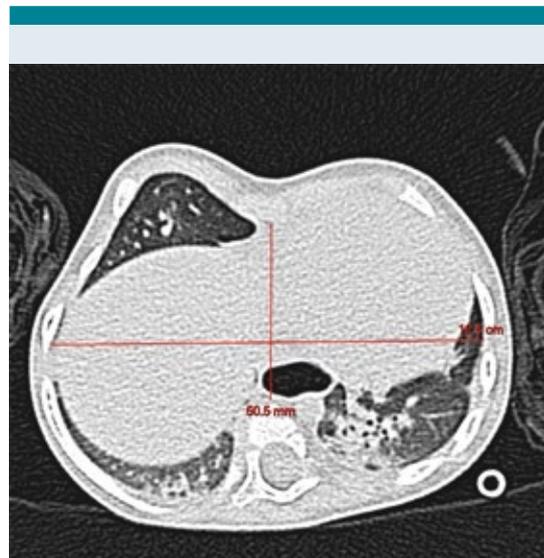


Figura 5.



Figura 6.

deformación torácica afecta, a su vez, a los músculos respiratorios, impidiendo que alcancen su máxima contractilidad, reduciendo de manera significativa (hasta menos del 50% del valor esperado) de las presiones máximas inspiratorias y espiratorias, además de que no se presenta la movilidad torácica normal durante los movimientos respiratorios, mostrando mayor respiración de tipo abdominal. Se ha demostrado que esta deformidad torácica, en forma conjunta con la escoliosis, repercute sobre la función pulmonar generando un patrón restrictivo y/u obstructivo, resultando en un incremento en el volumen residual (VR), generando “atrapamiento aéreo”, disminuyendo así las presiones inspiratoria y espiratoria máxima y alterando la mecánica respiratoria.²

La escoliosis y su relación con las anomalías de la caja torácica pueden restringir aún más la capacidad del sistema pulmonar para desarrollarse y crecer, favoreciendo la presencia anomalías de tipo restrictivo por la compresión sobre parénquima pulmonar y la progresiva disminución de los volúmenes pulmonares.^{3,4}

La deformidad de la caja condiciona un tórax rígido donde observamos disminución de la distensibilidad pulmonar o *compliance*, además de

que también disminuye debido a la presencia de micro atelectasias secundarias a la misma inmovilidad torácica. El tipo de alteración observado habitualmente es el restrictivo, lo que genera un volumen pulmonar pequeño que requiere mayor trabajo respiratorio, hipertensión arterial pulmonar, limitación del desarrollo del parénquima pulmonar, así como anómala relación entre función pulmonar y mecánica muscular respiratoria.

Existen métodos para cuantificar la severidad de esta deformidad torácica. El más utilizado es el método de Haller, un resultado de 3,25 o más es indicación de tratamiento quirúrgico. Actualmente hay controversia sobre la corrección quirúrgica en lactantes y preescolares, recomendando el retraso en la reparación quirúrgica en niños pequeños hasta por lo menos a los 6 a 8 años de edad, por el riesgo de una condrodistrofia torácica adquirida (tórax asfixiante).⁵

En el contexto de este paciente con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) como causa importante de daño cerebral y alto riesgo de déficit neurológico, así como la presencia de trastornos en la alimentación oral, reflujo gastroesofágico (RGE) y neumonías por aspiración, contribuyeron a su malnutrición, con todos los efectos deletéreos que esta acarrea y graves consecuencias para la vida.

En pacientes con retraso psicomotor, así como con trastornos neurológicos o musculares, se tiene que evaluar, asimismo, la presencia de trastornos de la deglución; cuando se sospechan trastornos de la fase faríngea el niño tiene un alto riesgo de aspiración, lo que pudo contribuir a la neumopatía. Las neumonías de repetición pueden ser secundarias a la aspiración crónica, aunque estas se describen con más frecuencia en bases y en el pulmón derecho, como es el caso que nos ocupa. En el paciente pediátrico, la aspiración crónica también se asocia con frecuencia a retraso en la ganancia de peso.

La neumopatía crónica es reflejada en pacientes por la presencia de síntomas respiratorios continuos por lapsos mínimos de 3 meses o por evoluciones recurrentes con 6 o más recidivas en un lapso de 12 meses,⁶ que en este paciente de 1 año de edad se presentó con manifestaciones obstructivas, infecciosas, probable supuración pulmonar, digestivas, intersticiales e hipoxemia.

Finalmente, se deberá de considerar que la hipotonía periférica mostrada en el paciente, probablemente esté relacionada desde etapa prenatal, apoyado por datos de contracturas desde el nacimiento, deformidad de la caja torácica, dada por el *pectum excavatum* y la escoliosis, debilidad muscular, dificultad para la alimentación y la ausencia de REM, tomando en cuenta que ante la posibilidad de que la misma debilidad muscular sea la condicionante de asfixia perinatal. Además, la debilidad muscular puede actuar, posteriormente, como responsable, también, de neumonías de repetición.

COMENTARIO ANATOMOPATOLÓGICO (Dra. Ridaura Sanz)

Se practicó la autopsia al menor de sexo masculino con talla y peso menor a lo esperado, que muestra deformidad de la caja torácica por depresión del esternón en su porción inferior (*Pectus excavatum*) y desviación acentuada de la columna vertebral por cifoescoliosis. En la pared del abdomen había una cicatriz media supra umbilical y en el cuadrante superior izquierdo está el orificio de gastrostomía.

Las alteraciones más importantes se encontraron en el encéfalo y en el bloque cardiopulmonar. El encéfalo ligeramente disminuido de peso presentó atrofia de circunvoluciones cerebrales en ambos hemisferios, algunas de ellas mostraban la sustancia blanca deprimida y de aspecto esponjoso, que histológicamente corresponden a zonas de leucomalacia subcortical con gliosis. Había disminución de la población neuronal

y las restantes muestran daño hipóxico con retracción del citoplasma predominantemente en núcleos basales, puente, cerebelo y bulbo raquídeo. **Figura 6 y 7**

A la apertura del tórax se hacía más evidente la cifoescoliosis con adherencias pleuropulmonares bilaterales de predominio derecho. La pleura parietal era gruesa en forma focal.

El corazón en *situs solitus*, estaba aumentado de tamaño y de peso (102 g VS 70 g). En los cortes transversales se apreciaba la pared del ventrículo derecho engrosada con prominencia de los músculos papilares y disminución de la cavidad. El tronco de la arteria pulmonar esta dilatado. **Figura 8**

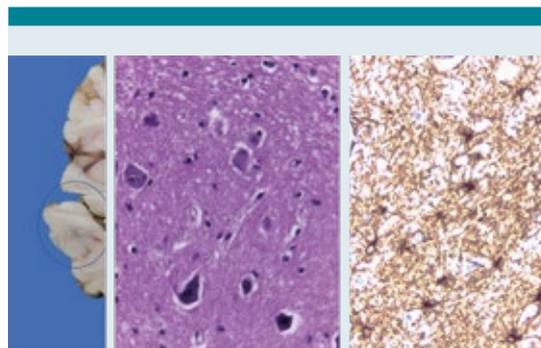


Figura 7.



Figura 8.

Las válvulas cardiacas eran normales. Desde la perspectiva histológica el miocardio del ventrículo derecho había miofibrillas aumentadas de espesor con nucleomegalia.

Ambos pulmones estaban poco aireados y con áreas sólidas. En el lóbulo superior derecho se apreciaron depresiones transversales paralelas que le dan un aspecto de hiperlobulación y al corte muestran atelectasia. **Figura 9**

En el resto del parénquima pulmonar había extensas áreas con exudado inflamatorio en la luz alveolar y en bronquiolos. Había además bulas subpleurales y en los septos. **Figura10**

Las ramas medianas y arteriolas de la arteria pulmonar tenían hipertrofia de la capa media muscular y algunas mostraban edema endotelial. Había arterialización de los capilares de los septos alveolares. **Figura 11**

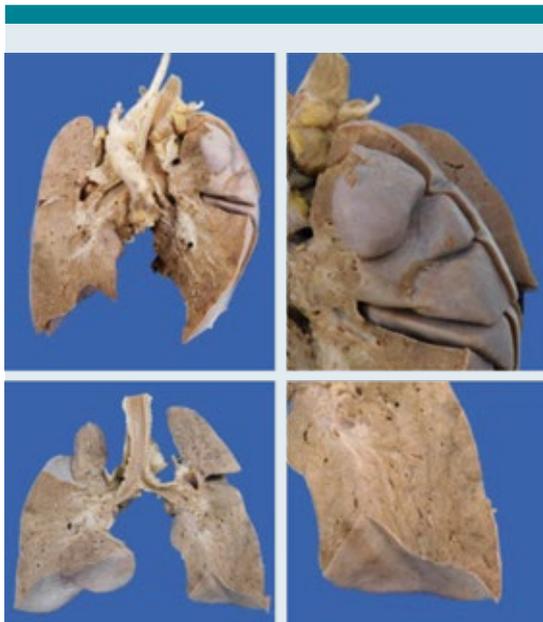


Figura 9.

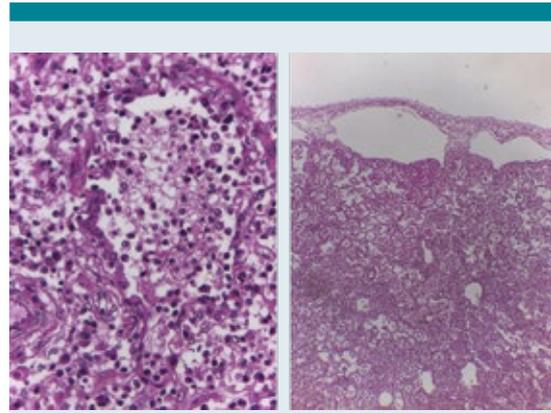


Figura 10.

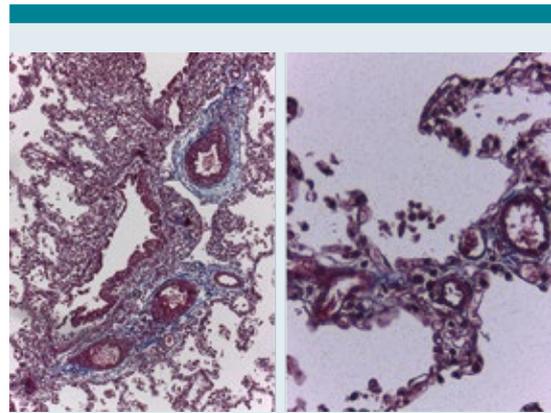


Figura 11.

Otras alteraciones relacionadas con la enfermedad principal son la desnutrición con esteatosis hepática y la hiperplasia del tejido linfohematopoyético que, además de descartar una inmunodeficiencia congénita, puede ser la respuesta secundaria a las infecciones pulmonares repetidas. El timo era de peso normal con extensión a los tejidos blandos del cuello. **Figura 12**

Es importante señalar que el músculo esquelético, los nervios raquídeos y las neuronas de las astas anteriores de la medula espinal no muestran alteraciones lo que descartó otras causas de

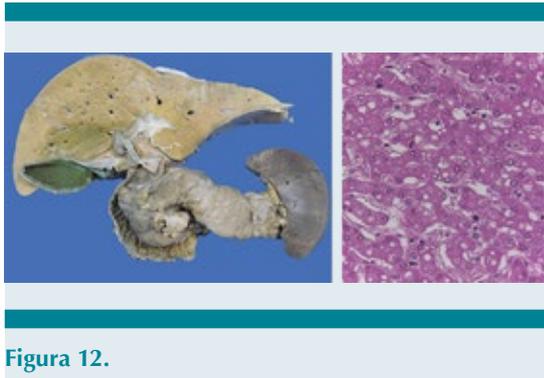


Figura 12.

síndrome hipotónico como son atrofia espinal y miopatías congénitas.

Diagnósticos anatómicos

- **Encefalopatía hipóxico-isquémica (historia clínica de asfixia neonatal)**
 - Neuronas con retracción angular.
 - Atrofia cerebral con leucomalacia subcortical y gliosis en sustancia blanca.
 - (Historia clínica con retraso psicomotriz (daño neurológico avanzado con hipotonía.)
 - Estatus post gastrostomía y funduplicatura esofágica (alteración del mecanismo de la deglución)
- **Deformidad de la caja torácica adquirida**
 - Pecho excavado y cifoescoliosis.
 - Lóbulo pulmonar superior derecho con deformación por compresión.
- **Neumopatía crónica**
 - Bronconeumonía de focos múltiples.
 - Adherencias pleuropulmonares predominante en lado derecho.
 - Historia clínica de neumonías repetidas
 - Alteraciones vasculares de hipertensión pulmonar grado 1

clasificación de Heatl and Edwards

- Cardiomegalia global (102 gramos) con hipertrofia de ventrículo derecho
- Dilatación del tronco de la arteria pulmonar
- **Desnutrición**
 - Talla y peso bajos para la edad
 - Esteatosis hepática grado III
 - Hiperplasia linfoide generalizada
- **Muerte extrahospitalaria**

CONCLUSIÓN

Se trata de un caso ilustrativo de las complicaciones de la deformidad de la caja torácica, que provocan graves alteraciones cardiopulmonares y muerte inesperada. En el caso que presentamos no se consideró candidato a reparar la deformidad esquelética, ya que esta fue probablemente postural por postración prolongada debido a daño neurológico tan acentuado e irreversible.

REFERENCIAS

1. Mak SM, Bhaludin BN, Naaseri S, Di Chiara F, Jordan S, Padley S. Imaging of congenital chest wall deformities. *Br J Radiol.* 2016;89:20150595.
2. Sienna C, Giannini G, Ormaechea M. Repercusiones pulmonares en pacientes con pectus excavatum: Puesta al día. *Arch Pediatr Urug* 2022; 93(2):e604
3. Karol LA, Johnston C, Mladenov K, Schochet P, Walters P, Browne RH: Pulmonary function following early thoracic fusion in non-neuromuscular scoliosis. *J Bone Joint. Surg Am.* 2008;90(6): 1272-81.
4. Smiljanić I, Kovac V, Cimić M: Changes in pulmonary functional parameters after surgical treatment of idiopathic scoliosis. *Coll Antropol.* 2009; 33(Suppl 2): 145-52.
5. Haller JA Jr, Colombani PM, Humphries CT, Azizkhan RG, Loughlin GM: Chest wall constriction after too extensive and too early operations for pectus excavatum. *Ann Thorac Surg.* 1996; 61: 1618-25.
6. Pérez-Fernández L, Cuevas, F, Alva, A. Primer Consenso Nacional para el Estudio del Niño con Neumopatía Crónica. Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax. *Acta Pediatr Mex.* 2004;25(3):193-200.

Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (MIS-C/PIMS): bases inmunológicas que sustentan el tratamiento

Immunological basis that supports the treatment of Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C /PIMS).

Carla Toledo-Salinas,¹ Lina María Castaño-Jaramillo,² Alonso Gutiérrez-Hernández,³ Selma Cecilia Scheffler-Mendoza³

Resumen

El síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico, temporalmente asociado a COVID-19 (MIS-C/PIMS), es una nueva condición post-infecciosa secundaria a la infección por SARS-CoV2. Se ha caracterizado por una respuesta inflamatoria con afección multisistémica, con involucro de varios mecanismos de daño inmunológico como el incremento exagerado de citocinas y el daño epitelial. El tratamiento inmunomodulador está dirigido a controlar las manifestaciones de hiperinflamación, para estabilizar y prevenir secuelas a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, tratamiento inmunomodulador, inmunología, gammaglobulina, Enfermedad de Kawasaki, SARS-CoV-2, síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (MIS-C /PIMS)

Abstract

Pediatric inflammatory multisystemic syndrome temporarily associated with COVID-19 (MIS-C/PIMS) is a new post-infectious condition, secondary to SARS-CoV2 infection. It has been characterized by an inflammatory response with multisystem involvement, involving several mechanisms of immune damage such as an exaggerated increase in cytokines and epithelial damage. Immunomodulatory treatment is aimed at controlling the manifestations of hyperinflammation, to stabilize and prevent long-term sequelae.

KEYWORDS: COVID-19, immunomodulatory therapy, immunology, Kawasaki-disease, SARS-CoV2, Multi-system inflammatory Syndrome in Children.

¹ Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, Ciudad de México, México

² Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia, Bogota, Colombia

³ Servicio de Inmunología Clínica, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

Recibido: 28 de junio de 2021

Aceptado: 15 de agosto de 2022

Correspondencia

Selma Cecilia Scheffler-Mendoza
selmaschefflerm@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Acta Pediatr Méx 2023; 44 (2): 146-160.

INTRODUCCIÓN

El síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico, temporalmente asociado a COVID-19, (MIS-C /PIMS) es una nueva condición descrita a inicios de la pandemia por SARS-CoV2 en abril del 2020. Los primeros países en describirlo fueron Inglaterra, Estados Unidos de América, Francia e Italia. Hasta el momento se ha calculado una incidencia de 2 de cada 200 000 en personas menores de 21 años. Una característica fundamental de este síndrome es la afección multisistémica, por lo que es importante determinar los órganos afectados, la gravedad de estos e iniciar el tratamiento en el momento óptimo.

El tratamiento inmunomodulador está dirigido a controlar las manifestaciones de hiperinflamación, así como estabilizar, prevenir secuelas a largo plazo como aneurismas coronarios, fibrosis miocárdica, alteraciones en la conducción cardíaca y disminuir la mortalidad. Hasta el momento se ha recomendado que la toma de decisiones acerca del tratamiento se lleve a cabo por un equipo multidisciplinario. **Figura 1**

Las opciones de tratamiento inmunomodulador se han basado en esquemas utilizados en otras entidades como enfermedad de Kawasaki (EK), choque asociado a EK, síndrome de choque tóxico (SCT), fiebre reumática aguda y síndrome de activación de macrófagos (SAM) o linfocitosis hemofagocítica (HLH); incluso, algunos autores le han dado el término a este síndrome como *Kawashocky* o *Coronasaki*. Entre los principales tratamientos inmunomoduladores utilizados por varios grupos internacionales se encuentran la inmunoglobulina intravenosa, metilprednisolona y, en casos refractarios, terapia biológica.^{1,2} **Figura 2**

Es importante que antes de iniciar, y durante el tratamiento inmunomodulador, se haga un abordaje diagnóstico completo, para descartar otras posibles causas infecciosas o no infecciosas

sobregregadas, que pudieran ser determinantes en la elección de los fármacos, así como en el pronóstico a largo plazo.

Bases inmunológicas para el tratamiento

Un aspecto para resaltar es que la mayoría de los casos se encuentran en un período posterior a la infección aguda por SARS-CoV2, por lo general 2 a 6 semanas después del contacto con una persona positiva para SARS-CoV2 o después la fase aguda de la enfermedad. Dentro de la fisiopatología, el sistema inmune se encuentra sobre activado con un estado de hiperinflamación, por lo que el tratamiento inmunomodulador, además de las medidas de soporte, la atención del paciente crítico, así como la tromboprolifaxis, serán fundamentales para la mejoría clínica y paraclínica, restaurar la función de órganos, disminuir la mortalidad y el riesgo de secuelas a largo plazo.

Entre los mecanismos más importantes implicados en la fisiopatología y con repercusión en el tratamiento son los siguientes:

1. Mecanismo inflamatorio post-infeccioso provocado por el fenómeno de amplificación de la infección dependiente de anticuerpos (ADE), por presencia de anticuerpos IgG no neutralizantes.³
2. El virus SARS-CoV2 puede contener fragmentos de superantígenos que se unen directamente al TCRab y es capaz de inducir un estado de hiperinflamación similar a la enterotoxina B del estafilococo, que está implicada en el SCT.⁴
3. Tormenta de citocinas, debido a que se ha encontrado que el SARS-CoV2 bloquea de la respuesta de interferones tipo I y III, el sistema inmune no es capaz de detener la replicación viral, lo que provoca una tormenta de citocinas exagerada, con

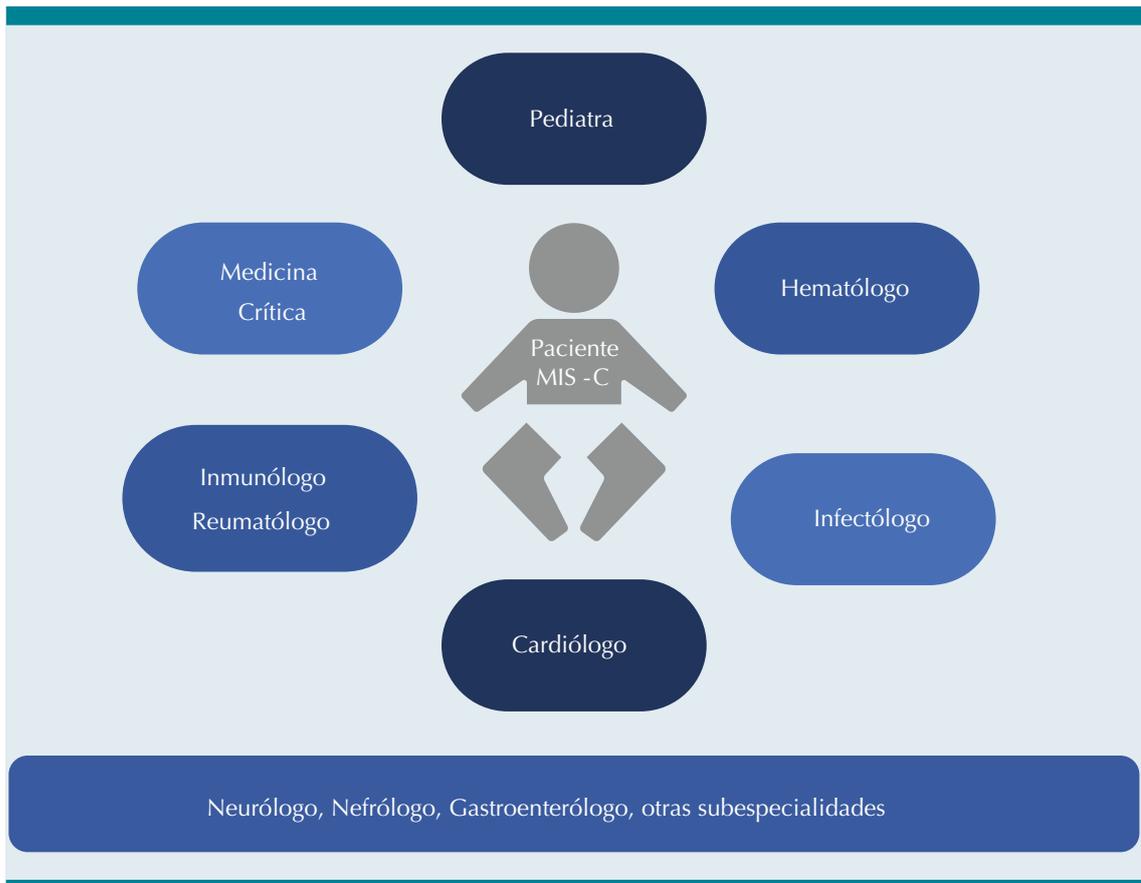


Figura 1. El Equipo multidisciplinario de primera línea estará conformado por el pediatra en conjunto con especialistas en Medicina crítica de acuerdo a la gravedad, de manera inicial por Inmunólogo, Cardiólogo, Infectólogo y Hematólogo; en caso de tener otros órganos afectados se solicitarán valoración los servicios correspondientes.

- incremento en la inflamación, que puede ser multisistémico y desencadenar una falla multiorgánica.^{3,5}
4. El daño epitelial por SARS-CoV2 puede inducir una endotelitis local secundaria, lo cual ocasiona un fenotipo de vasculitis con regulación a la alta de interleucina-1 β (IL-1 β) o interleucina-6 (IL-6); además, en las células endoteliales infectadas se ha encontrado un acumulo de células inflamatorias, apoptosis y piroptosis.⁵
 5. Se ha reportado la producción de autoanticuerpos y depósito de complejos inmunes. Además de lesiones tipo vasculitis y obstrucción a nivel de vasos sanguíneos e infartos.⁶
 6. Dentro de los marcadores inflamatorios más reportados se encuentra un aumento en las citocinas séricas como IL-6, IL-1 β , factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), así como incremento en reactantes de fase aguda como leucocitos, neutrófilos, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, y ferritina.⁵

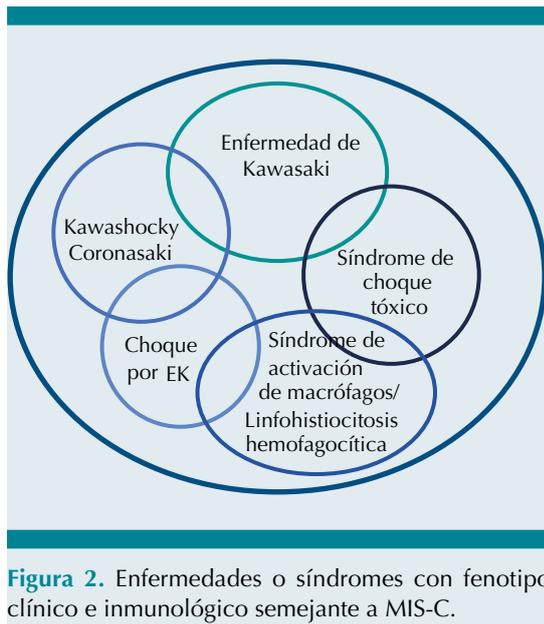


Figura 2. Enfermedades o síndromes con fenotipo clínico e inmunológico semejante a MIS-C.

Clasificación de MIS-C /PIMS

Hasta el momento se han propuesto varios criterios diagnósticos para definir un paciente con MIS-C /PIMS, los más utilizados y recomendados son los de la CDC, (Centro de Control y Prevención de Enfermedades), OMS (Organización Mundial de la Salud) y del RCPCH (*Royal College of Paediatrics and Child Health*).

De acuerdo con el espectro de la enfermedad, los pacientes pueden presentar diferentes estadios clínicos y necesidades de tratamiento inmunomodulador según la gravedad, describiendo los siguientes fenotipos clínicos.⁷ **Figura 3**

- a) Enfermedad de *Kawasaki-Like*: cumpliendo criterios de EK variedad completa o incompleta.
- b) No específico o MIS-C /PIMS: pacientes con datos de choque, fiebre, o ambos, y síntomas que pueden incluir dolor abdominal, síntomas gastrointestinales,

respiratorios o neurológicos; sin cumplir criterios de EK. Este grupo se puede dividir en dos subgrupos, los pacientes que presentan MIS-C /PIMS sin choque o MIS-C /PIMS con evidencia de choque cardiogénico y/o distributivo o miocarditis.

- c) Otra categoría propuesta es el grupo de pacientes con fenotipo de SAM.

Además, se ha propuesto una clasificación de gravedad (**Cuadro 1**) basada en una combinación de la escala de vasoactivos inotrópicos (VIS), el cual se calcula con base a la cantidad de aminas que requiere un paciente, incluyendo, dopamina, dobutamina, epinefrina, milrinona, vasopresina y norepinefrina; a esta escala se agregan también la necesidad de soporte ventilatorio y evidencia de daño a diversos órganos, pero siempre se debe de tener en cuenta el panorama completo de la presentación clínica para tomar una decisión en el tratamiento:⁸

- Leve: no requiere fármacos vasoactivos, soporte respiratorio mínimo y / o signos de mínimo daño a órganos.
- Moderado (VIS menor o igual a 10), requiere oxígeno suplementario y /o leve daño a órgano aislado.
- Grave (VIS mayor a 10), requiere soporte ventilatorio no invasivo o invasivo y/o daño a órgano moderado o grave, incluyendo disfunción ventricular moderada o grave.

Tratamiento inmunomodulador

El tratamiento que se ha utilizado en los pacientes durante la evolución de la pandemia se ha modificado y adaptado de acuerdo con la experiencia adquirida a los resultados obtenidos en los grupos de pacientes tratados hasta ahora. En particular para MIS-C /PIMS se debe considerar el espectro de manifestaciones en cada paciente,

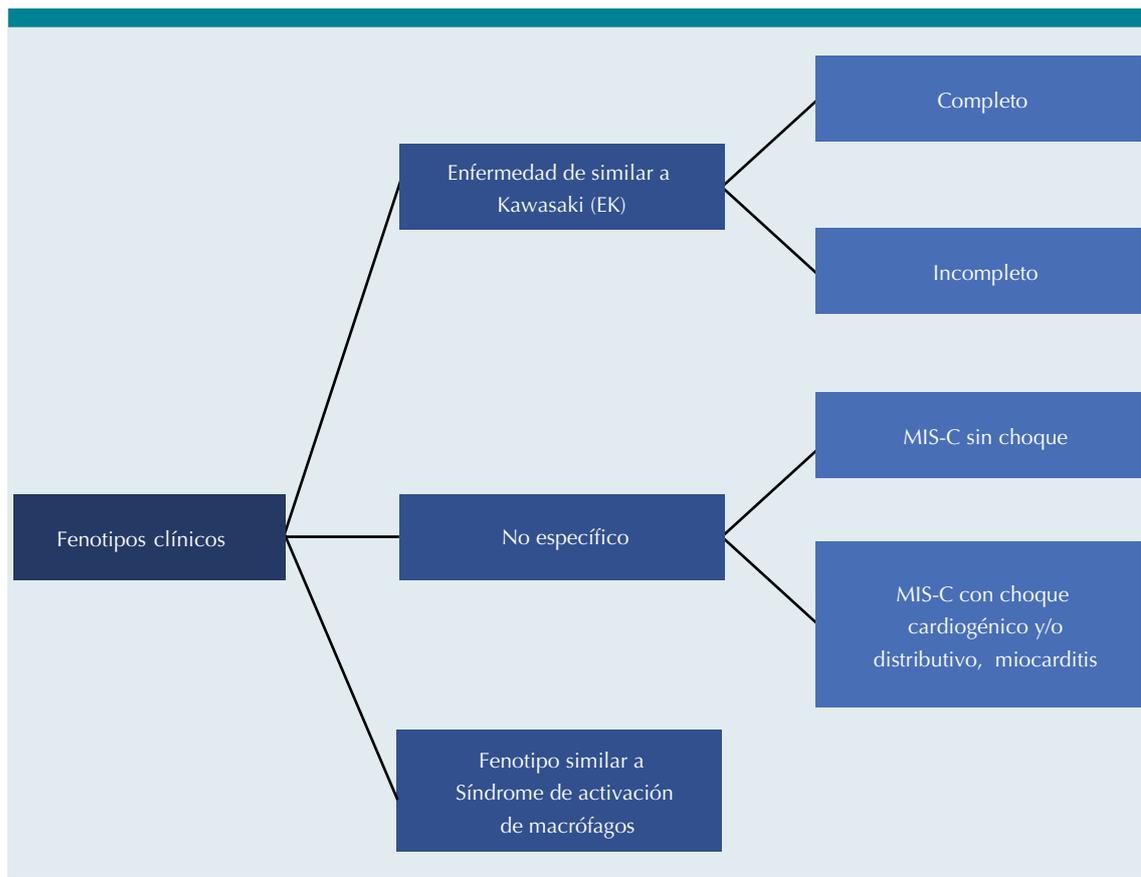


Figura 3. Clasificación de MIS-C.

Cuadro 1. Escala de gravedad en MIS-C /PIMS

Gravedad	Fármacos vasoactivos	Soporte respiratorio	Daño a órganos	Puntaje de VIS
Leve	No	Mínimo	Mínimo	Menor a 10
Moderado	No	Oxígeno suplementario	Leve	Menor o igual a 10
Grave	Sí	Soporte ventilatorio no invasivo o invasivo	Moderado o grave, incluyendo disfunción ventricular moderada o grave	Mayor a 10

por lo que el tratamiento debe ser individualizado. En estos momentos no hay disponibilidad de estudios de superioridad o comparativos entre tratamientos y aún hacen falta estudios para decidir el tratamiento óptimo.⁹ De acuerdo a

los estudios multicéntricos y experiencia de centros hospitalarios, el uso de medicamentos inmunomoduladores va de un 56% a 78%, en algunos centros alcanzando hasta un 100% de los casos, con resultados variables.^{9,10}

En la experiencia reportada por Felsenstein y cols., del Reino Unido, describen que la totalidad de sus pacientes recibieron algún tratamiento inmunomodulador, la mayoría asociado con agentes antimicrobianos y medidas de soporte.⁶

De manera general, el tratamiento tendrá varias etapas y deben de ser considerados los factores ya mencionados, por lo que se ha propuesto algunas medidas iniciales para decidir la hospitalización de los pacientes.

1. Algunos autores sugieren que un determinado grupo de pacientes con MIS-C /PIMS puede ser evaluado y tratado de manera ambulatoria, siempre y cuando se garantice un seguimiento estrecho, buena apariencia clínica, signos vitales estables y exploración física en parámetros normales. Además de mínimos signos de inflamación sistémica, sin evidencia de afección cardíaca; por lo que el paciente debe contar con niveles normales o ligeramente elevados de troponina y/o N-terminal pro-hormona del péptido cerebral natriurético (NT-proBNP), electrocardiograma y ecocardiograma normal.^{8,11}
2. Otro grupo de pacientes que se encuentran en abordaje por MIS-C /PIMS, deben ser hospitalizados si presentan los siguientes datos:
 - a) Signos vitales anormales, elevación de frecuencia cardíaca y/o respiratoria.
 - b) Datos de dificultad respiratoria.
 - c) Alteraciones en el estado mental, o déficit neurológico.
 - d) Evidencia de daño renal o hepático.
 - e) Marcadores de inflamación elevados, como una PCR mayor o igual a 10.0 mg/dL.

- f) Alteraciones en electrocardiograma, NT-proBNP, o troponina T.
3. Finalmente, los pacientes que debe ser ingresados de inmediato si presentan: estado de gravedad mayor y/o que presenten datos de choque, dificultad respiratoria grave, cambios neurológicos, deshidratación, o características de EK.

Otro concepto importante para el seguimiento y decisiones terapéuticas es el de MIS-C /PIMS refractario, el cual ha sido definido cuando el niño presenta fiebre persistente y/o involucro a órgano blanco a pesar de un tratamiento inmunomodulador inicial. También se ha planteado el concepto de falla a tratamiento como la persistencia de fiebre 48 horas posteriores al inicio del tratamiento de primera línea, o la recrudescencia de la fiebre 7 días después del inicio de la primera línea de tratamiento.^{11,12}

A continuación, revisaremos los principales fármacos inmunomoduladores empleados (**Cuadro 2 y Figura 4**):

A) Glucocorticoides

Los glucocorticoides esteroideos tienen una variedad de efectos antiinflamatorios, como lo son el bloqueo de vías de señalización de señales inflamatorias y la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias. También tienen efecto a nivel de la inmunidad celular, en la señalización y activación de linfocito T; por lo que debe ser utilizado en el momento adecuado para evitar un efecto inhibitorio de la respuesta inmune para controlar la replicación viral inicial.¹³

El uso de esteroides está basado en la experiencia para el tratamiento de las enfermedades con estado de hiperinflamación ya mencionadas; además de que se ha utilizado en pacientes adultos con COVID-19 grave y complicaciones hiper inflamatorias, como pacientes con hipoxe-

Cuadro 2. Resumen de fármacos utilizados en inmunomodulación de MIS-C /PIMS (continúa en la siguiente página)

Fármaco	Indicaciones	Dosis	Reacciones adversas	Precauciones
Inmunoglobulina humana intravenosa	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a SARS-CoV-2 e hiperinflamación en COVID-19 (MIS-C / PIMS). • Enfermedad de Kawasaki (relacionado o no a SARS-CoV-2) • Signos clínicos de enfermedad sistémica. • Miocarditis, choque distributivo/cardiogénico • Enfermedad de Kawasaki-like con evidencia de inflamación excesiva (ferritina > 700 ng/mL, PCR mayor 30g/dL, falla orgánica multisistémica) 	2 g/kg/dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Asociados a la velocidad de infusión • Cefalea • Urticaria • Dolor torácico • Elevación de la presión arterial • Anafilaxia 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar estado hídrico y función cardíaca en pacientes con choque • Valorar premedicación en caso de reacción adversa leve a moderada, con paracetamol o antihistamínico • Realizar infusión de acuerdo a peso
Esteroides	<ul style="list-style-type: none"> • MIS-C /PIMS leve • MIS-C /PIMS con choque distributivo o cardiogénico, especialmente en pacientes con altas dosis o múltiples inotrópicos o vasopresores • Pacientes con enfermedad de Kawasaki-like y datos de alto riesgo (menores de 1 año, PCR > 130 g/dL, Z-score > 2.5) 	<p>0.8-2 mg/kg/día</p> <p>Pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/dosis, con dosis máxima de 1 g (3 días)</p> <p>Pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/dosis, con dosis máxima de 1 g (3 días)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elevación de Frecuencia cardíaca • Incremento de glucemia • Hipokalemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Vigilar niveles de glucosa • Vigilar la velocidad de infusión
Tocilizumab	En pacientes con evidencia de síndrome de liberación de citocinas, con refractariedad a IGIV, esteroides y anticoagulación Pacientes gravemente enfermos con falla multiorgánica asociado a SARS-CoV-2	<p>Dosis ajustada a peso**:</p> <p><30kg: 12 mg/kg/dosis vía intravenosa. Diluir en 50 ml con solución salina al 0.9%, administrar durante 1 hora</p> <p>>30kg: 8 mg/kg/dosis vía intravenosa. Diluir en 100 ml con solución salina al 0.9%, administrar durante 1 hora</p>	<p>Neutropenia</p> <p>Trombocitopenia</p> <p>Riesgo incrementado de infecciones bacterianas y fúngicas.</p>	<p>Monitorizar pruebas de función hepática, biometría hemática completa y niveles de triglicéridos</p> <p>Se sugiere tener niveles de IL-6 antes de la administración y 24 hrs después</p>

** Dosis máxima por infusión 800 mg

Cuadro 2. Resumen de fármacos utilizados en inmunomodulación de MIS-C /PIMS (continuación)

Fármaco	Indicaciones	Dosis	Reacciones adversas	Precauciones
Infliximab	En pacientes con evidencia de síndrome de liberación de citocinas. Pacientes con MIS-C / PIMS similar a enfermedad de Kawasaki, con refractariedad al tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa	10 mg/kg vía intravenosa en dosis única	Anafilaxia Anemia Riesgo incrementado de infecciones bacterianas y fúngicas.	Se recomienda descartar infección por tuberculosis previo al inicio del medicamento Contar con biometría hemática basal y panel metabólico completo

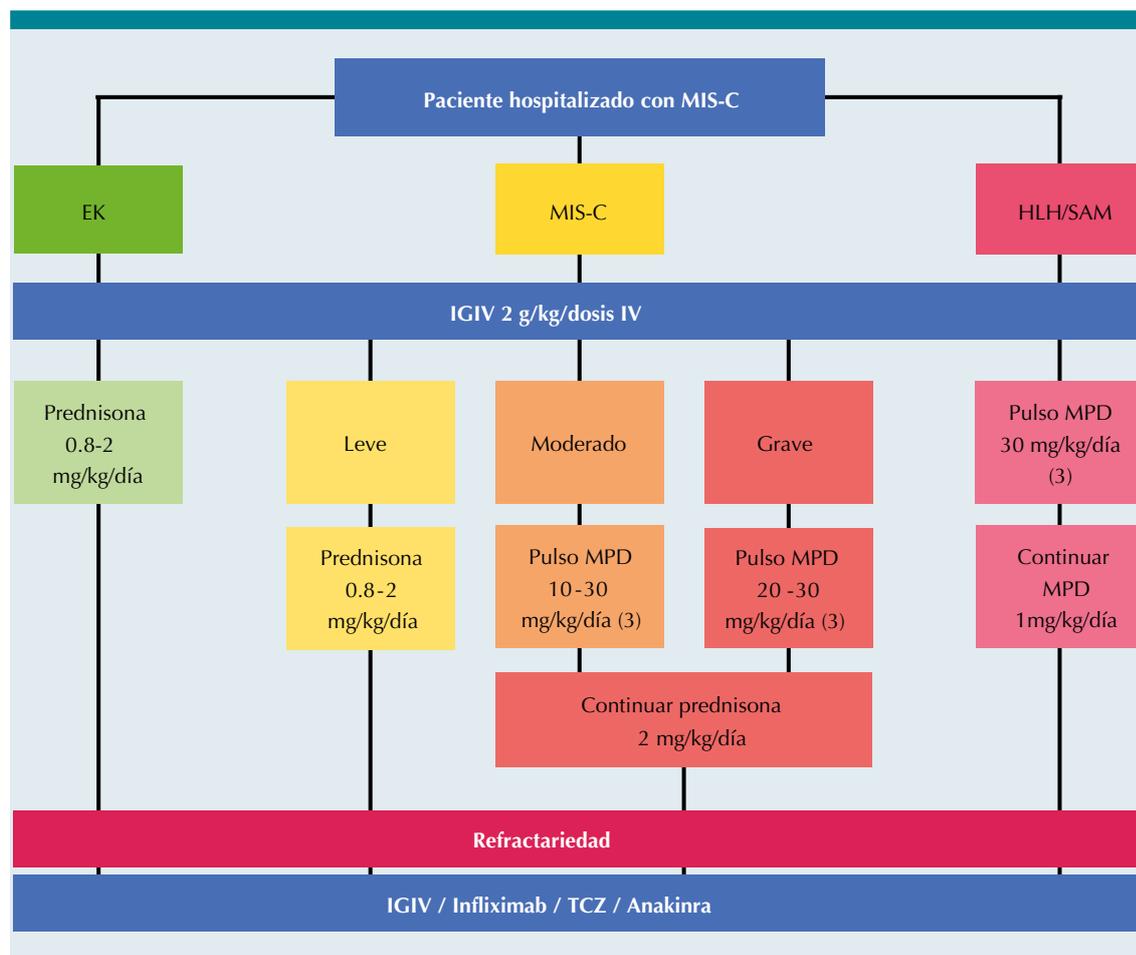


Figura 4. Flujograma de Tratamiento para MIS-C IGIV; Inmunoglobulina Intravenosa, MPD; Metilprednisolona, TCZ; Tocilizumab, Anti-TNF; anti-Factor de Necrosis Tisular.

mia y síndrome de dificultad respiratoria aguda, donde ha contribuido a disminuir la mortalidad y disminuir la progresión a ventilación mecánica y menor estancia hospitalaria.^{8,13}

El uso de esteroides en la población pediátrica, como parte del tratamiento de MIS-C /PIMS, se ha empleado en el 93% de los protocolos en EUA, pero sobre todo para los casos moderados o graves.¹⁴

En los pacientes con una presentación de EK grave o con alto riesgo de resistencia al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV), se recomienda la administración conjunta de esteroides. Esta asociación terapéutica se ha utilizado previamente en pacientes con alto riesgo de resistencia a la IGIV, en los casos de EK grave, con fiebre persistente o recrudescente después de 48 horas de la administración de IGIV, datos de SAM con hiperferritinemia mayor a 500 ng/mL, en pacientes con edad menor a 1 año, en pacientes con score de Kobayashi mayor o igual a 5, o la presencia de aneurismas coronarios o periféricos.¹⁵

Algunos factores que se han descrito como factores asociados a una presentación grave de EK asociada a COVID19 son la edad mayor de 5 años y niveles de Ferritina >1400 ng/ml, con un riesgo de progresión a falla cardíaca.⁵

En los pacientes con afección cardíaca hay una tendencia a utilizar esteroides, sobre todo en los pacientes con mayor compromiso clínico o en los que existe evidencia de daño cardíaco, ya que la resolución de los síntomas en estos pacientes fue más rápida.⁶

Los esquemas de esteroides utilizados son diversos, pero mencionaremos los más utilizados:

- Los pacientes con un fenotipo leve de MIS-C /PIMS, deben recibir esteroides, ya sea prednisona o prednisolona a dosis de

0.8-2mg/kg/día (máximo 60 mg/día), con un esquema de 5-7 días o hasta normalizar PCR; una vez normalizada la PCR se recomienda continuar con prednisona o prednisolona con descensos progresivos durante 2-3 semanas y suspender.

- En los pacientes con fenotipo moderado se recomienda el uso de al menos un pulso de metilprednisolona a dosis de 10-30 mg/kg/dosis, máximo 1 gramo al día. Si el paciente no mejorara se puede continuar la administración diaria hasta 3 pulsos de metilprednisolona y posteriormente continuar prednisona o prednisolona a dosis de 2mg/kg/día (máximo 60 mg/día), una vez que tengamos mejoría clínica, mejoría en los parámetros de laboratorio, normalización de PCR y estabilización cardíaca, se debe empezar el con descenso progresivo durante 6 a 8 semanas, hasta su suspensión.
- En los pacientes con fenotipo grave se recomienda el uso de pulsos de metilprednisolona a dosis de 20-30mg/kg/dosis durante 3 días consecutivos, máximo 1 gramo al día; posteriormente continuar prednisona o prednisolona a 2mg/kg/día, con descensos progresivos de esteroide de acuerdo a la evolución.
- Pacientes con fenotipo de HLH o SAM se recomienda el uso de pulsos de metilprednisolona a dosis de 30mg/kg por 3 días consecutivos, con una dosis máxima 1 gramo/ día y posteriormente continuar con metilprednisolona a 1 mg/kg vía intravenosa, que se irá disminuyendo de acuerdo a la respuesta clínica y paraclínica, en base a la valoración médica por Reumatología, Inmunología y/o Hematología.

Algunos efectos adversos para considerar con el uso de glucocorticoides son hipertensión arterial sistémica, retención de líquidos, hiperglicemia,

supresión adrenal, gastritis y sangrado gastrointestinal. Es importante monitorizar electrolitos y niveles de glucosa, así como cifras de presión arterial y vigilancia de otros procesos infecciosos.¹³

Una recomendación reciente en los pacientes con MIS-C /PIMS, bajo tratamiento con esteroides por más de 8 semanas, es el inicio de antibióticos empíricos profilácticos para evitar el riesgo de infecciones bacterianas sobreagradadas.¹²

B) Inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV)

La inmunoglobulina humana a dosis altas tiene un efecto inmunomodulador en estados de hiper-inflamación, con efectos a nivel de sistema inmune innato y adaptativo. Previamente se había demostrado su uso y beneficio en infecciones por otros coronavirus como SARS y MERS. Múltiples mecanismos anti-inflamatorios pueden modular la respuesta en pacientes con COVID-19, incluyendo unión y supresión de citocinas inflamatorias, unión a anticuerpos anti-idiotipo y unión a FcγR en células efectoras, inhibición de la activación del complemento, inducción de la expansión de linfocitos T reguladores, y regulación a la baja de células TH 17.^{13,16} Otro efecto benéfico de la IGIV es el bloqueo o neutralización del efecto inmuno patológico de autoanticuerpos, que se han descrito con potencial patogénico en pacientes con MIS-C /PIMS y EK, de acuerdo a lo reportado por Consiglio y col.¹⁷

Dove y col. describen que, en Estados Unidos de América, se recomienda la IGIV en el 98% de los centros, en 60% independiente de la gravedad del MIS-C /PIMS. En el 53% de los centros recomiendan una segunda dosis en casos de refractariedad, o persistencia de la fiebre a pesar de una dosis inicial de IGIV.⁵ En los pacientes que cumplen criterios de EK, la primera línea de tratamiento es IGIV a dosis altas (2g/kg/do), así como aspirina.²

En el caso de que los pacientes no cumplan criterios de EK, pero cumplan criterios de MIS-C /PIMS, la IGIV, está indicada como medicamento inmunomodulador a una dosis de 2 g/kg por vía intravenosa.² La duración de la fiebre después de la dosis de IGIV ha tenido un rango de 1-12 días, con mediana de 5 días, de acuerdo a lo reportado por Toubiana y cols.¹⁸

A pesar de la primera dosis de IGIV, algunos centros reportan que hasta el 62% requieren otro tratamiento inmunomodulador. En la serie de Felsenstein y cols. reportaron que solamente el 31% permaneció afebril después de una dosis de IGIV, el resto recibió una segunda dosis en combinación con esteroides o agentes biológicos.^{5,6} Existe ya evidencia que la combinación de IGIV con metilprednisolona a 0.8 mg/kg/día, en pacientes con miocarditis asociada a MIS-C /PIMS, presentan una recuperación de la función cardíaca más rápida y requieren menor tiempo en terapia intensiva, en comparación con los que se administra IGIV como monoterapia.¹¹

De manera general, de acuerdo al protocolo de Nueva York, se recomienda la IGIV en todo paciente hospitalizado con criterios de MIS-C /PIMS, EK completo e incompleto; por el beneficio anti inflamatorio y prevención de aneurismas coronarios, aunado al perfil de seguridad durante la administración del fármaco.⁸

Dentro de los efectos a vigilar son las reacciones de hipersensibilidad inmediatas y las reacciones secundarias asociadas a la velocidad de infusión, como cefalea, enrojecimiento, malestar, fiebre, y escalofríos. Estos efectos pueden ser corregidos con premedicación, así como disminuyendo la velocidad de infusión.¹³

Recientemente fue publicado un estudio retrospectivo en 111 niños con MIS-C /PIMS, en el cual se compararon los esquemas de tratamiento de IGIV como monoterapia vs la combinación de IGIV con metilprednisolona, encontrando una

falla al tratamiento del 51% en el grupo de monoterapia y de un 9% en el grupo combinado; en ambos grupos la dosis de IGIV fue de 2 g/kg. La dosis de esteroide osciló entre metilprednisolona de 0.8 a 1 mg/kg cada 12 horas; cuatro pacientes recibieron bolos de metilprednisolona de 15 a 30 mg/kg/día por 3 días. Basado en lo anterior se sugiere el tratamiento combinado con IGIV y esteroides, para más rápida disminución de la fiebre y mejor pronóstico, con menor riesgo de complicaciones agudas graves, como disfunción ventricular izquierda o necesidad de soporte hemodinámico.¹²

C) Terapia Biológica

Las terapias biológicas representan en este momento una alternativa de solución a diferentes problemas médicos, no solo desde el área diagnóstica, sino también desde el punto de vista terapéutico, los objetivos terapéuticos pueden ser muy diversos y adaptables, desde el bloqueo de citocinas y receptores extracelulares hasta lisis celulares inducidas.

Desde finales de los años 90's se han autorizado diferentes monoclonales con actividades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, con diferentes objetivos y que, inicialmente demostraron su seguridad y eficacia en modelos autoinmunes, principalmente artritis reumatoide y Artritis idiopática juvenil, pero que poco a poco han encontrado un lugar importante para el manejo de diferentes enfermedades en un contexto de autoinflamación o de autoinmunidad.

En modelos teóricos se ha propuesto el uso de diferentes grupos de estos fármacos, ya sea por mecanismo teórico o por uso incidental al tratar otras patologías, entre los que se incluyen:

1. Anti-IL-1, anakinra.
2. Bloqueadores de IL-6, siendo el principal representante tocilizumab.

3. Los anti-TNF, como el Infliximab y el Adalimumab.
4. Inhibidores de complemento, como eculizumab.
5. Y, de las terapias inmunomoduladoras no biológicas, los inhibidores de Janus kinasa (JAKs).¹⁹

En el metaanálisis realizado por Sood y cols. reportaron que el 19%, 141 de 752 de los pacientes recibieron medicamentos biológicos para el bloqueo de citocinas específicas. En los países de menor ingreso *per cápita* se utilizaron menos medicamentos biológicos en comparación con países desarrollados.²⁰

1) Anti IL-1, Anakinra

Anakinra es un fármaco monoclonal antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1). La familia de citocinas de IL-1 participan en una variedad de estados proinflamatorios, tanto en eventos infecciosos como inflamatorios. Entre las funciones de IL-1 β se incluyen el reclutamiento de expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, regulación al alza de prostaglandinas y de óxido nítrico, contribuyente a la hipotensión, fiebre, neutrofilia y elevación de reactantes de fase aguda. El tratamiento que inhibe IL-1, se utiliza para el manejo de síndromes autoinflamatorios, artritis idiopática juvenil sistémica, SAM y también se ha utilizado en pacientes con EK refractaria.^{5,13}

El uso de Anakinra está reservado para pacientes con MIS-C /PIMS refractario a IGIV y esteroide, con un estado de gravedad de moderado a grave. La dosis recomendada es de 6 a 8 mg/kg/día, e incluso, se ha propuesto la administración subcutánea en pacientes con cuadros leves. En algunos pacientes que han recibido Anakinra se ha demostrado la disminución de niveles de IL-1b. De la experiencia en EUA presentada por Dove y cols, se administró en el 70% de los

protocolos de pacientes con presentación grave y en el 13 % de los protocolos de pacientes con presentación moderada.^{14,21}

2) Anti-IL-6: Tocilizumab (TCZ)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de IL-6. Ésta es una citocina producida por células no hematopoyéticas y células mieloides, durante infecciones y en respuesta a daño tisular. Probablemente es un fármaco que sobresale por su uso en esta pandemia, realizando una búsqueda en PUB-MED con las palabras claves TOCILIZUMAB y COVID 19, en esta fecha, arrojó un total de 5704 resultados. Muchos de estos estudios realizados en población adulta (1125 resultados agregando como palabra clave PEDIATRIC).

El bloqueo de esta citocina se ha empleado en el tratamiento de artritis idiopática de inicio febril sistémico, así como para el tratamiento de síndrome de liberación de citocinas y SAM; los cuales presentan algunas características clínicas y fisiopatológicas compartidas con MIS-C /PIMS. En los pacientes con MIS-C /PIMS se ha descrito que del 80 a 100% de los pacientes estudiados tienen un incremento en los niveles de IL-6.^{5,13,22,23}

Las publicaciones son muy diversas, reportes de casos, series de casos y metaanálisis, con muchas variables como la dosis ponderal, el número de dosis, las variables de resultado consideradas y por tanto las conclusiones de los mismos. Si bien, algunas publicaciones tempranas consideraban pocos los beneficios cuantitativos, otros defienden los beneficios observados, y finalmente, aún más, se ha puesto en duda la validez de los resultados de revisiones sistemáticas y metaanálisis, por lo que la postura de algunos autores, incluyéndonos, los consideramos aún en proceso de investigación para definir el mejor escenario para considerar su uso.²⁴

Hasta el momento, en pocos pacientes con MIS-C /PIMS se ha utilizado el TCZ; la serie más grande reportada fue en Nueva York por Kaushik y colaboradores, quienes la aplicaron a 12 de 33 pacientes con niveles elevados de IL-6, los cuales fueron egresados por mejoría 32.²⁵

La experiencia en Latinoamérica reportada por Niño-Taravilla y cols, fue un caso con buena respuesta. El TCZ fue administrado en asociación con prednisona a 1 mg/kg/día, los autores sugieren su uso en los pacientes con un incremento en los marcadores bioquímicos de inflamación, y rápido empeoramiento.²⁶ Feldstein y cols, reportaron 14 aplicaciones de TCZ, que representa el 8% de los pacientes con inmunomodulación.¹⁰

Las dosis de TCZ recomendadas son las convencionales para población pediátrica en artritis idiopática juvenil de inicio febril sistémica; en caso de que haya una respuesta inadecuada se puede considerar aplicar una segunda dosis 12 horas después.²⁷

- 1) Menores de 30 kg: dosis de 12 mg/kg vía intravenosa diluido en 50 ml de solución salina, administrado en 1 hora.
- 2) Mayores de 30 kg: dosis de 8 mg/kg vía intravenosa diluido en 100 ml de solución salina y administrar en 1 hora.

Dosis Máxima: 800 mg.

Es importante vigilar y monitorizar los efectos del fármaco, ya que uno de los efectos secundarios más reportados son la neutropenia y trombocitopenia, así como elevación de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa o el incremento de infecciones.¹³

Nuestra sugerencia, sería considerar la aplicación a los pacientes clasificados como Graves

(como en los casos de tormenta de citocinas) o con evolución rápidamente progresiva o con pobre respuesta al uso de esteroides, GGIV y terapia anticoagulante.

3) Anti-Factor de Necrosis Tumoral (TNF)

El Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une con gran afinidad al TNF- α y se utiliza para pacientes pediátricos con artritis Idiopática juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras. La recomendación del Infliximab está basada en la experiencia de los fármacos utilizados en casos de EK graves o resistentes a IGIV, ya que está demostrado que los pacientes con EK tienen niveles elevados de citocinas proinflamatorias como TNF- α . También se han encontrado mayores niveles en pacientes con aneurismas y el uso en ese grupo de pacientes refractarios ha tenido una buena respuesta clínica.^{8,28}

Recientemente Abdel-Haq y cols. reportaron la experiencia con Infliximab en MIS-C /PIMS, en 12 pacientes de un total de 33 niños. La dosis fue administrada en casos con fiebre persistente y estado de inflamación grave con incremento de marcadores inflamatorios, disfunción miocárdica grave y 5 de los pacientes tenían dilatación coronaria. Un punto importante para considerar es que la dosis de Infliximab fue administrada de manera temprana entre el día 2 a 6 después de la primera dosis de IGIV, con un fenotipo clínico de EK en el 46% de estos pacientes. La dosis utilizada fue de 10 mg/Kg, además de tratamiento con aspirina a dosis de 30-50mg/kg hasta remisión de la fiebre durante 48 a 72 hrs, continuando con dosis baja de aspirina de 3 a 5mg/kg. Todos los pacientes tuvieron una evolución favorable con remisión de la fiebre, mejoría de función cardiaca y mejoría de la dilatación de arterias coronarias; todos los pacientes fueron egresados estables, sin eventos adversos reportados secundarios al uso del monoclonal.²⁹

Estudios de seguimiento y tratamiento al egreso

De acuerdo con la información reportada, aun no hay un plan estandarizado para el seguimiento de los pacientes. En algunos centros se ha establecido hacer un seguimiento de acuerdo a las recomendaciones para la EK. Es recomendable hacer un seguimiento y monitorización constante durante el tratamiento inmunomodulador por lo que se recomienda lo siguiente:⁸

Durante la estancia en terapia intensiva pediátrica:

- Niveles de NT-proBNP y troponina T cada 48 horas.
- Electrocardiograma y ecocardiograma cada semana.

Durante la estancia en sala general:

- Niveles de NT-proBNP y troponina cada semana.
- Electrocardiograma semanal.
- Ecocardiograma cada 2 semanas.

Recomendaciones de egreso:

Al egreso, la mayoría de los pacientes debe continuar con ácido acetil salicílico a 5 mg/kg/día, máximos 80mg diarios, a excepción de los pacientes que estén en algún otro esquema de anticoagulación o que tengan contraindicación para el uso del medicamento.

Es importante tener una cita de seguimiento en período de 2 semanas después del alta con cardiólogo, reumatólogo o inmunólogo pediátra, infectólogo y hematólogo. Algunos centros proponen cita de control a la semana o incluso hasta 1 mes después del egreso; todo dependerá de la estabilidad del paciente, sus condiciones al egreso y la gravedad de la enfermedad. En esa cita de seguimiento inicial se debe hacer

una valoración clínica, ajuste de tratamiento y programar citas subsecuentes.¹⁴

CONCLUSIONES

Actualmente sigue siendo un reto el tratamiento para esta nueva entidad MIS-C /PIMS, con hiperinflamación secundaria al virus SARS-CoV2, por lo que el conocimiento de la fisiopatología y las repercusiones a nivel del sistema inmune son fundamentales para lograr controlar estas manifestaciones. El diagnóstico y la sospecha clínica temprana son la clave para el inicio oportuno de los medicamentos inmunomoduladores. Se requiere un equipo multidisciplinario para tomar la mejor decisión terapéutica y evitar complicaciones. El uso de fármacos inmunomoduladores de manera oportuna ha ayudado a que el ingreso y la necesidad de terapia intensiva sea menor, así como estancias hospitalarias más cortas, sobre todo en los pacientes que se ha iniciado de manera temprana la IGIV. Es importante tener en cuenta el espectro de manifestaciones y alteraciones en el sistema inmune que han repercutido en esta entidad, por lo que aún se podría explorar y proponer el bloqueo de otras vías de inflamación con el fin de detener la tormenta de citocinas y la hiperinflamación; estamos todavía frente a un panorama con muchas preguntas por resolver, tratando de lograr el control de las manifestaciones y disminuir la morbimortalidad secundaria.

REFERENCIAS

- Buonsenso D, Riitano F, Valentini P. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Related With SARS-CoV-2: Immunological Similarities With Acute Rheumatic Fever and Toxic Shock Syndrome. *Front Pediatr*. 2020;8(September):1-5.
- Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C /PIMS) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children*. 2020;7(7):69.
- Lawrensia S, Henrina J, Wijaya E, Suciadi LP, Saboe A, Cool CJ. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2: a New Challenge amid the Pandemic. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(11):2077-85.
- Cheng MH, Zhang S, Porritt RA, Arditi M, Bahar I. An insertion unique to SARS-CoV-2 exhibits superantigenic character strengthened by recent mutations. *bioRxiv*. 2020;1:1-6.
- Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): A multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):999-1006.
- Felsenstein S, Willis E, Lythgoe H, McCann L, Cleary A, Mahmood K, et al. Presentation, Treatment Response and Short-Term Outcomes in Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS). *J Clin Med*. 2020;9(10):3293.
- Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a. 2020;(January):19-21.
- Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, Geneslaw AS, Zachariah P, Shah A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City. *Pediatr Crit Care Med*. 2020 Sep 29;Publish Ah:1-14.
- Elias MD, McCrindle BW, Larios G, Choueiter NF, Dahdah N, Harahsheh AS, et al. Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19: A Survey From the International Kawasaki Disease Registry. *CJC Open*. 2020;2(6):632-40.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):334-46.
- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. Vol. 72, *Arthritis and Rheumatology*. 2020. 1791-1805 p.
- Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrrot M, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA*. 2021;1-10.
- Dulek DE, Fuhlbrigge RC, Tribble AC, Connelly JA, Loi MM, El Chebib H, et al. Multidisciplinary Guidance Regarding the Use of Immunomodulatory Therapies for Acute Coronavirus Disease 2019 in Pediatric Patients. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Dec 31;9(6):716-37.
- Dove ML, Jaggi P, Kelleman M, Abuali M, Ang JY, Ballan W, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Survey of Protocols for Early Hospital Evaluation and Management Matthew. *J Pediatr*. 2021;229(February):33-40.

15. De Graeff N, Groot N, Ozen S, Eleftheriou D, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease-the SHARE initiative. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2019;58(4):672-82.
16. Nguyen AA, Habiballah SB, Platt CD, Geha RS, Chou JS, McDonald DR. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! *Clin Immunol*. 2020 Jul;216:108459. doi: 10.1016/j.clim.2020.108459
17. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968-981.e7.
18. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. 2020;1-7.
19. Shukur Wasman Smail, Muhammad Saeed, Twana alkasalias, Zhikal Omar Khudhur Delan Ameen Younus, Mustafa Fahmi Rajab, Wayel Habib Abdulahad, Hafiz Iftikhar Husain, Kamal Niaz MS. Inflammation, immunity and potential target therapy of SARS-COV-2: a total scale analysis review. *Food Chem Toxicol*. 2021
20. Sood M, Sharma S, Sood I, Sharma K, Kaushik A. Emerging Evidence on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection: a Systematic Review with Meta-analysis. *SN Compr Clin Med*. 2021;3(1):38-47.
21. Calò Carducci FI, De Ioris MA, Agrati C, Carsetti R, Perrotta D, D'Argenio P, et al. Hyperinflammation in Two Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Infected Adolescents Successfully Treated With the Interleukin-1 Inhibitor Anakinra and Glucocorticoids. *Front Pediatr*. 2020;8(November):1-6.
22. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C /PIMS) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020 May 23;101232. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232.
23. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(18):1824-36.
24. Wurth R, Hajdenberg M, Barrera FJ, Shekhar S, Gharib OAM, Porter F, et al. Scoping review of COVID-19- related systematic reviews and meta- analyses : can we really have confidence in their results ? *Postgr Med J Epub*. 2021;1-8.
25. Shubhi Kaushik, MBBS1,* , Scott I. Aydin, MD1, 2,* , Kim R. Derespina, MD3, PrernaB.Bansal, MD2, Shanna Kowalsky D, Rebecca Trachtman, MD5, JenniferK.Gillen, MD1, Michelle M. Perez, MD3, Sara H. Soshnick, DO, MS3, Edward E. Conway, Jr., MD6, Asher Bercow, MD6, HowardS.Seiden, MD2, Robert H.Pass, MD2, Henry M. Ushay, MD, PhD3, George Ofori-Amanfo, MD1, 2, and Shivanand 7, Objective. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C / PIMS): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr*. 2020;224:24-9.
26. Niño-Taravilla C, Espinosa-Vielma YP, Otaola-Arca H, Poli-Harlowe C, Tapia LI, Ortiz-Fritz P. Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 treated with tocilizumab. *Pediatr Rep*. 2020;12(3):142-8.
27. Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig*. 2020 Jun 26;40(6):511-8.
28. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.
29. Abdel-Haq N, Asmar BI, Deza Leon MP, McGrath EJ, Arora HS, Cashen K, et al. SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. *Eur J Pediatr*. 2021; 180(5):1581-1591

Rinitis alérgica: a propósito de la llegada de la primavera

Allergic rhinitis: regarding the arrival of spring.

Gerardo T. López-Pérez,¹ Laura Díaz-Narváez²

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas son definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como las principales epidemias no infecciosas que afectan a una tercera parte de la población mundial. Son padecimientos de afección sistémica, en general no son mortales, con excepción de la anafilaxia o la crisis asmática grave; sin embargo, afectan seriamente la calidad de vida de los individuos de todas las edades.

DEFINICIÓN

La rinitis alérgica (RA), parte de las enfermedades alérgicas, es una respuesta de hipersensibilidad tipo I a un alérgeno inhalado, que se caracteriza por rinorrea, estornudos, prurito y congestión nasal. Se define como una inflamación de la mucosa nasal mediada por IgE, después de la exposición a un determinado alérgeno, en personas previamente sensibilizadas.

EPIDEMIOLOGÍA

La rinitis alérgica afecta al 10 a 20% población general y hasta el 40% población infantil, manifestándose en el 80% de los casos antes de los 20 años de edad. La rinitis alérgica generalmente se ha subdiagnostica-

¹ Jefe del servicio de Alergia.

² Residente de la especialidad de Alergia e Inmunología Clínica
Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Correspondencia

Gerardo T. López Pérez
apiger3@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

do, ya que se considera inocua, sin embargo, se estima que en México se otorgan 16.7 millones de consultas al año, que puede ocasionar 3.5 millones de días de ausentismo laboral y 2 millones de días de ausentismo escolar, llegando a tener altos costos por atención.

Sinonimia y factores de riesgo

Tiene diversas sinonimias confusoras: “catarro crónico”, “gripa constipada”, “gripa recurrente”, entre las más usuales. La mayoría de los niños evaluados con infecciones respiratorias recurrentes y/o que se ha considerado que causan con algún tipo de inmunodeficiencia, tienen en realidad este padecimiento.

Los factores de riesgo son: historia familiar de alergia (atopia), ser del género masculino, tener otras alergias, vivir en un lugar con alta exposición a alérgenos (ácaros de polvo casero, pólenes de árboles, pastos y malezas), contaminación o que exista tabaquismo en los familiares (fumadores pasivos), entre otras.

Comorbilidades

Es muy importante considerar la presencia de comorbilidades o padecimientos que se encuentran simultáneamente con la rinitis alérgica (RA) por lo que se debe poner particular atención en la historia clínica:

- 60% pueden cursar con conjuntivitis alérgica.
- 40% pueden padecer asma.
- 80% de los pacientes asmáticos se asocian a rinitis alérgica.
- 40% presentarán dermatitis atópica.
- 10% tendrán alergia alimentaria.
- 40% sinusitis crónica.
- 20%. otitis media serosa.
- 15% hipertrofia adenoidea y amigdalina.

Otras patologías son la mal posición dental, mal oclusión dental, que representan hasta el 60% de los casos cuando inician antes de los 5 años de edad.

Fisiopatogenia

En el siguiente esquema se resumen los mecanismos inmunológicos que fundamentan la sintomatología del padecimiento y la intervención terapéutica esencial. **Figura 1**

CUADRO CLÍNICO

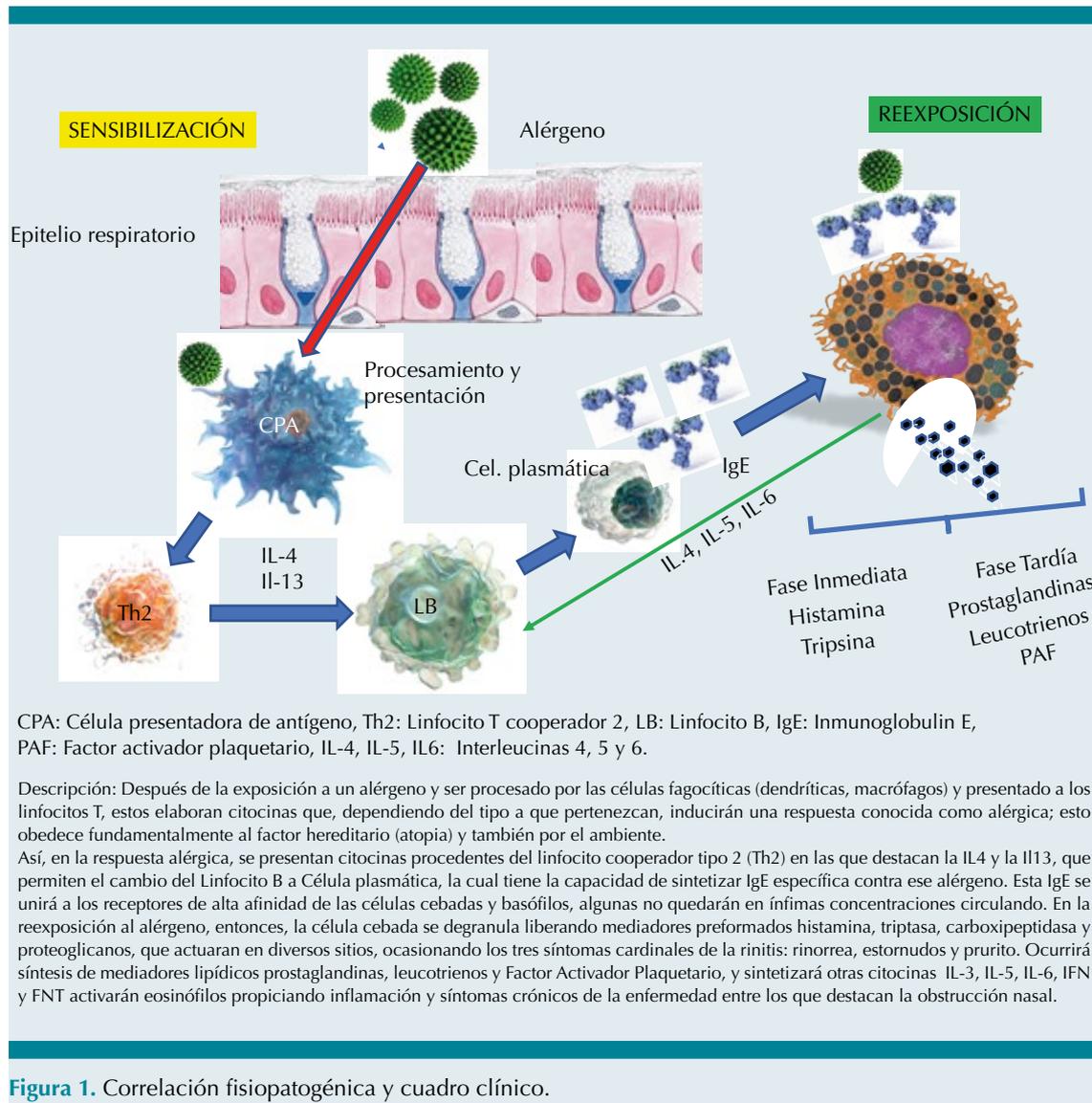
- Síntomas cardinales: rinorrea, estornudo, prurito, obstrucción nasal.
- Síntomas asociados: prurito en paladar, prurito ocular, hiposmia, cefalea, hipoacusia, carraspera, tos, halitosis, epistaxis.
- Signos frecuentes: facies adenoidea, respiración oral, labios secos, lengua geográfica, faringe hiperémica, descarga retranasal, ojeras, hiperemia conjuntival, pliegue de Dennie-Morgan (arrugas acen tuadas su palpebrales que corresponden a edema de la zona) surco nasal, resequedad de mucosa nasal o hipertrofia de cornetes.

Instrumentación para la exploración

Se realiza mediante un rinoscopio para ampliar el campo de visión, una fuente de luz y un espejo frontal. El especialista puede hacer una rinolaringoscopia, rinomanometría, reto nasal con alérgenos y pruebas cutáneas. Los estudios de imagen (RX y TAC de Senos paranasales) no se recomiendan de manera inmediata.

Clasificación

- **Intermitente:** síntomas cuando menos de cuatro días por semana y durante cuatro semanas máximo.



- **Persistente:** síntomas por más de cuatro días por semana y por más de cuatro semanas consecutivas.
 - **Leve:** no existe afectación en la calidad de vida en ninguna de las dos siguientes situaciones: sin afectación durante el sueño o sin afectación durante las actividades diarias, ocio o deportes, escuela o trabajo.
 - **Moderada-grave:** existe afectación en la calidad de vida en una de las dos siguientes situaciones: afectación durante el sueño o durante actividades diarias y sobre la calidad de vida.
- Es importante hacer énfasis que en México en la mayoría de los pacientes sus manifestaciones son perennes y no estacionales.

TRATAMIENTO

El control del ambiente del paciente con el objetivo de disminuir la exposición hacia alérgenos, como retirar alfombras, peluches y hasta mascotas, entre otros, es controversial y puede contribuir en generar mayor angustia en los padres.

El tratamiento farmacológico se sustenta, de manera primaria, en el uso de antihistamínicos de segunda generación (cetirizina, loratadina, rupatadina, entre otros) y de la aplicación de esteroides tópicos con baja biodisponibilidad (fluticasona, mometasona). El uso de antagonistas de receptores de leucotrienos (montelukast) queda reducido en algunos casos y el uso de fenilefrina combinada con antihistamínicos solo deben ser usados por no más de 5 días; en el caso de los esteroides orales (prednisolona, deflazacort), solo en ciclos cortos y casos graves. El uso de antimicrobianos es limitado y la dexametasona tópica no debe emplearse por sus efectos adversos. Los biológicos y la inmunoterapia específica con alérgenos queda para el manejo de los especialistas. Siempre deberá existir valoración al tratamiento establecido periódicamente, que puede ser cada 4 o 12 semanas.

Impacto del ambiente en la Rinitis Alérgica

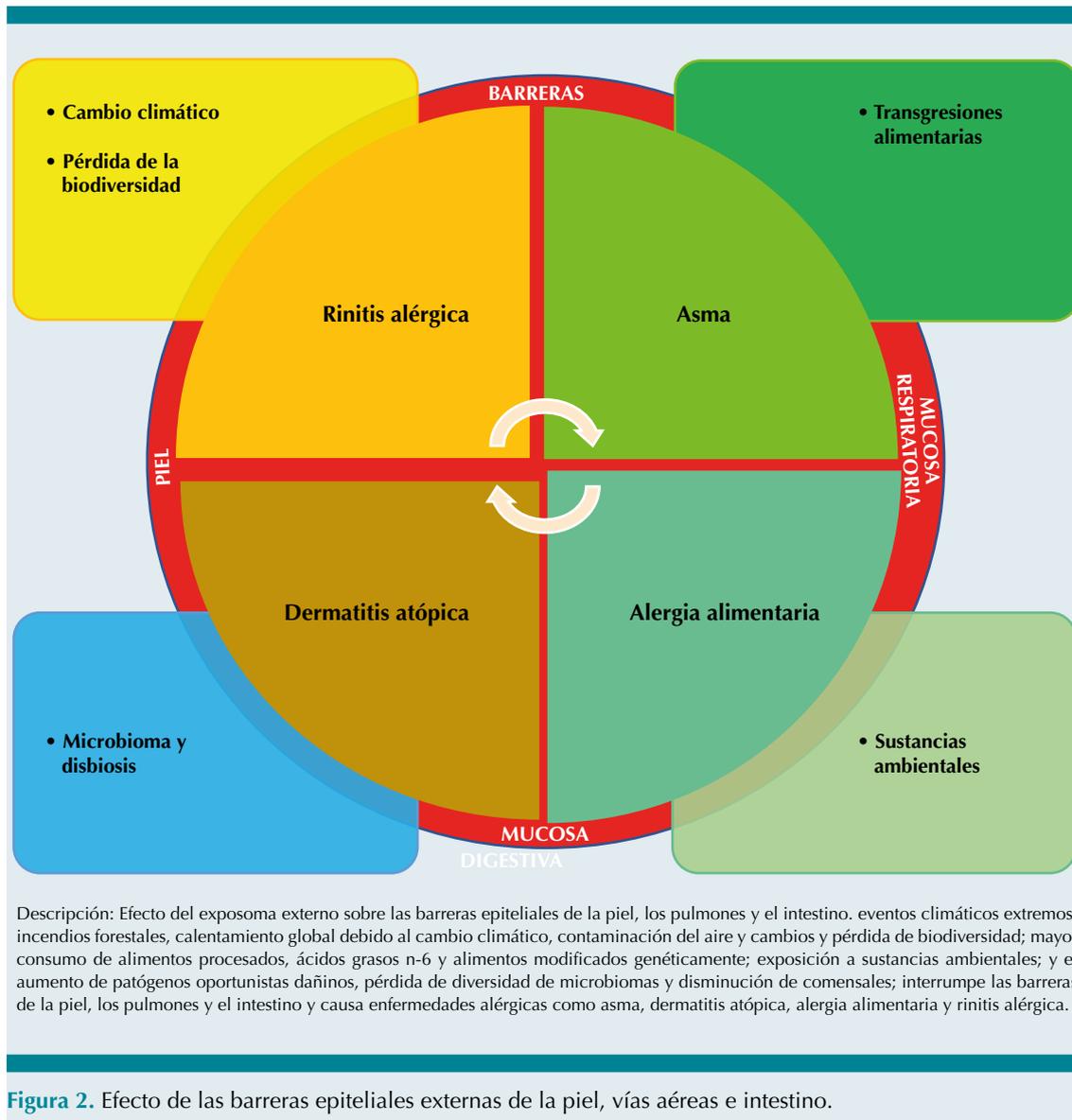
La exposición ambiental juega un papel importante en el desarrollo de enfermedades alérgicas. El exposoma (definida como la totalidad de las exposiciones recibidas por una persona durante

la vida) se puede clasificar en dominios internos (p. ej., envejecimiento, hormonas y procesos metabólicos), externos específicos (p. ej., contaminantes químicos o factores del estilo de vida) y externos generales (p. ej., contextos socioeconómicos y psicológicos más amplios), los cuales están interrelacionados. Todos los factores a los que estamos expuestos, desde el momento de la concepción hasta la muerte, forman parte del exposoma externo.

Se han introducido varios cientos de miles de nuevos productos químicos en la vida moderna, sin que tengamos una comprensión completa de sus efectos tóxicos para la salud y las formas de mitigar estos efectos. El cambio climático, la contaminación del aire, los plásticos, el humo del tabaco, los cambios y la pérdida de la biodiversidad, las alteraciones en los hábitos alimentarios y del microbioma por la modernización, la urbanización y la globalización constituyen nuestro entorno circundante y exposición externa. Algunos de estos factores alteran las barreras epiteliales de la piel y las superficies mucosas y estas alteraciones, en las últimas décadas, se han relacionado con el aumento de la prevalencia y la gravedad de las enfermedades alérgicas e inflamatorias como dermatitis atópica, alergia alimentaria, rinitis alérgica, rinosinusitis crónica y asma.

La hipótesis de la barrera epitelial proporciona una explicación mecánica de cómo estos factores pueden explicar el rápido aumento de las enfermedades alérgicas y autoinmunes.

Figura 2



RECOMENDACIONES

1. La rinitis alérgica, que puede afectar al 30% de los niños, es subdiagnosticada y mal tratada.
2. Se debe intervenir tempranamente, ya que se acompaña de múltiples complicaciones o comorbilidades.
3. Afecta seriamente la calidad de vida y genera altos costos económicos en su atención.
4. El diagnóstico es fundamentalmente clínico basado en la obstrucción, prurito nasal, estornudo y rinorrea.
5. El empleo de métodos auxiliares como biometría hemática, IgE, son muy útiles para considerar etiología alérgica.
6. Los estudios de imagen solo son útiles en caso de descartar sinusitis o alteraciones estructurales.
7. Las pruebas cutáneas, retos alérgicos, rinomanometría, rinolaringoscopia, audiometrías, quedan en manos del especialista en alergia y otorrinolaringología.
8. Los antihistamínicos de segunda generación son la piedra angular en el tratamiento y su uso no debe ser menor a 4 semanas.

9. Los esteroides tópicos intranasales son otra herramienta terapéutica fundamental, y su uso debe ser de 1 a 3 meses.
10. La inmunoterapia específica con alérgenos queda a cargo exclusiva del alergólogo pediatra.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Adkinson F. *et al.* Middletons allergy. Principles and practice. Vol. 2 9a ed. Mosby 2019
- El libro de las enfermedades alérgicas / editores: José Manuel Zubeldia, M.^a Luisa Baeza, Tomás Chivato, Ignacio Jáuregui y Carlos J. Senent – 2.^a ed. – Bilbao: Fundación BBVA, 2021.
- IMSS. Diagnóstico y Tratamiento de Rinitis Alérgica. Guía de Evidencias y enero Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, 2017.
- Shanzo R. Pathogenesis of allergic rhinitis. Update. Apr 2019. N Engl J Med. 2015 January 29; 372(5): 456–463
- Lozano, del Río, Sacre, Ortega. Epidemiología de las enfermedades alérgicas. Alergia, asma e inmunología clínica en Pediatría. Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia. Segunda Edición 2019.
- López PG. Alergia y sus comorbilidades, Ciudad de México, México Ed Lettra G, 2018. ISBN 978-607-97888-0-3
- Bousquet J *et al.* Next-generation Allergic rhinitis and Its Impact on Asthma
- (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. J allergy clin immunol. 2020
- Sozener c. *et al.* Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease allergy 2022.
- Meng y *et al.* Advances and novel development in allergic rhinitis. Allergy 2020.
- Gutiérrez-Morales G, Paz-Sosa N, Cuevas Schacht F. El niño con sibilancias recurrentes. Acta Pediatr Méx 2021; 42 (6): 305-8.



Síndrome de Alienación parental: un concepto que actualmente debe ser considerado en desuso

Parental Alienation Syndrome: a concept that should currently be considered obsolete.

Arturo Loredo-Abdalá

INTRODUCCIÓN

Uno de los grandes problemas que actualmente vive la humanidad entera es la violencia en general y, desgraciadamente, esta condición también afecta específicamente a las familias, ya sea como violencia familiar y/o como consecuencia de un divorcio o separación de la pareja, condición que puede ser de común acuerdo o violento.¹⁻⁵

El hecho de que dos personas se divorcien o separen constituye un fracaso personal, familiar o social y el problema se torna más grave, si existen dos condiciones específicas:

- a) Cuando la separación o divorcio es “tormentoso” o violento.
- b) Si existen hijos de dicha unión.

En el campo de la pediatría y la psicología infantil y/o familiar, el profesional de ambos campos se enfrenta con frecuencia a manifestaciones clínicas muy disímolas que solamente con la experiencia clínica del pediatra, del psiquiatra o del psicólogo se pueden considerar, aunque no inicialmente, como una consecuencia de lo que las niñas niños y adolescentes (NNA) están viviendo. De hecho, ante estas manifestaciones, para considerar y entender esta posible causa etiológica, se requiere hacer un diagnóstico diferencial con ciertos problemas médicos relativamente cotidianos como: parasitosis intestinal, anemia, mala nutrición, alteración de la agudeza visual, “bullying”, ansiedad, depresión, ausentismo escolar etc.⁶⁻¹¹ **Cuadro 1**

Médico Pediatra Internista.
Investigador B de los Institutos Nacionales de Salud México.

Correspondencia

Arturo Loredo-Abdalá
cainm_inp@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Acta Pediatr Méx 2023; 44 (2): 167-172.

Cuadro 1. Manifestaciones físicas y emocionales de los menores envueltos en la separación de los padres

Manifestaciones Físicas	Dificultades alimentarias (anorexia, hiperfagia) Alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea) Problemas escolares Adicciones
Manifestaciones emocionales	Los niños tienen miedo a la obscuridad Dependencia emocional con algún progenitor. Sumisión a los adultos. Agravamiento de “deslealtad” con el progenitor alienado y su familia. Manifestaciones de estrés post traumático. Problemas de sociabilización. Posibilidad de transmisión transgeneracional.

En la búsqueda de las causas que pueden explicar dichas manifestaciones clínicas, surge la fuerte posibilidad de que sean por la separación, habitualmente “violenta” de los padres.^{12,13, 14}

A lo anterior, se agregan otras condiciones como son el impedimento para que un progenitor pueda convivir parcial o totalmente con su hijo-a (s). En esos casos, con frecuencia surge la demanda o el señalamiento, por parte de uno de los progenitores, de que la hija o el hijo han sido víctimas de incumplimiento de algunas necesidades nutrimentales, escolares o recreativas y lo más grave, de tocamientos “sexuales” o alguna otra modalidad de abuso sexual infantil.¹⁵

Como consecuencia de una gran diversidad de problemas en la salud física y emocional de los niños en situación de divorcio o separación de los padres, a mediados de la década de los años 80s´ del siglo XX Richard Gardner publicó su trabajo: “Síndrome de Alienación Parental (SAP)” como un intento para explicar el incremento de los alegatos jurídicos existentes al parecer por abuso sexual infantil, durante un divorcio.¹⁶

A partir de esa fecha, han aparecido un sin número de artículos que están a favor o en contra de dicho trabajo.^{17, 18} Por el momento, las conclusiones son muy disímolas. Bruch en 2001 señaló que los alegatos de Gardner no tenían un sustento metodológicamente establecido y por lo tanto, era un procedimiento defectuoso.¹⁹ Patrizia Romito señaló que el concepto de alienación parental constituye una estrategia, entre otras, para tratar de cubrir la violencia familiar, generada por el padre contra la mujer y los hijos.^{20, 21}

Con este panorama, actualmente diversas instituciones mundiales no han aceptado el término de Síndrome de Alienación Parental (SAP). **Cuadro**

Las dos principales categorizadoras del diagnóstico psicopatológico profesional a escala mundial, como son el DSM-5 y el CIE-11 han rechazado su inclusión en la lista de síndromes.⁵ Según los criterios de la APA (DSM-5, 2013), el síndrome de alienación parental únicamente se podría señalar dentro de la categoría adicional no clínica. **“Otros problemas que pueden ser objeto de atención clínica”** (código V61.29)

Las siguientes consideraciones son consecuencia de la separación o divorcio conflictivo:

- “problema de relación entre padres e hijos”.
- “niño afectado por una relación parental conflictiva”.
- “maltrato psicológico infantil”.²²

Cuadro 2. Instituciones que no aceptan el trabajo de Richard Gardner

Organización Mundial de la Salud (OMS)
Asociación Mundial de Psiquiatría
Asociación Médica Americana
Asociación Americana de Psiquiatría



En cuanto a la clasificación diagnóstica de la OMS (CIE-11, 2018) este tipo de síndrome también se puede localizar en la categoría: «**Otros factores que pueden influir en la salud de la persona**», en el grupo de dificultades en las relaciones (código QE52.0 – Problema en las relaciones padre-hijo).²³

En México, ante la falta de reconocimiento científico de la alienación parental como un síndrome, la jurisdicción eliminó este concepto en el año 2017.²⁴ Esta decisión fue tomada por la Asamblea Legislativa del entonces Distrito Federal (hoy Ciudad de México), al derogar el artículo 323 Séptimo del Código Civil, que regulaba y sancionaba la alienación parental. Sin embargo, queda la duda si esto puede o no ser motivo suficiente para omitir su regulación en la legislación nacional, o bien, si la alienación parental existe actualmente, como una conducta que puede en un momento ser reconocida clínicamente, por lo que existe la necesidad de desarrollar su regulación.

El excelente ensayo de Montoya López y Rivas Duarte hace una revisión histórica del tema y el lector puede enriquecer con ella, el aspecto jurídico del problema.²⁴

De esta manera, no puede pasarse por alto que la práctica médica pediátrica, psicológica y judicial ha demostrado que si existe la manipulación parental ante una dinámica familiar disfuncional y esta se presenta frecuentemente, dentro de los juicios del orden familiar. Ello genera efectos físicos y emocionales negativos en las NNA al ser objeto de dicha manipulación.

Ante esta realidad, diversas Instituciones y autores han tratado de establecer una nueva denominación del fenómeno. Por ejemplo, en Australia, se adoptó el término de Alienación Parental (AP) para atender este problema durante un juicio considerando el descrédito académico de las afirmaciones de Gardner.²⁵ Boch Halhau

describe la alienación entre padres e hijos como alienación parental inducida.²⁶

A pesar de estas circunstancias y cambios, las NNA que viven la separación de los padres, siguen sufriendo diversas consecuencias físicas y emocionales.

Por tal divergencia de opinión, los pediatras, los médicos familiares y generales, así como los profesionales de la salud mental que atienden a las niñas, niños y adolescentes que viven esta situación deben detectar, considerar y atender las manifestaciones físicas y emocionales que ellos manifiestan dentro de la problemática familiar que estamos analizando.^{27,28}

En este sentido, se requiere que los profesionales inmersos en el tema pongan en juego, el conocimiento y su suspicacia clínica para establecer un diagnóstico e implementar un plan de atención integral.

Es evidente, que este panorama médico y psico-emocional en las NNA, así como en los demás miembros de la familia se ve agravado por la duración del conflicto judicial.^{26, 27, 28}

Afortunadamente en México desde varios años la duración del mismo es de semanas y ocasionalmente de meses, principalmente cuando la separación es de mutuo acuerdo. Sin embargo y en este contexto, también es pertinente tener presente algunas consecuencias psico-emocionales que pueden tener alguno de los progenitores.

Aunque se ha señalado que los hombres probablemente cometen un mayor número de transgresiones y comportamientos antisociales en escenarios no jurídicos como es la violencia vicaria²⁹, Bernet señala que es muy probable que los hombres no mienten ni tomen represalias significativamente contra su expareja, más frecuentemente que las mujeres.^{30,31}

Uno de los aspectos más negativos en los padres, ante un proceso de divorcio, es la disminución o la pérdida de la relación directa del progenitor rechazado con el hijo.²⁵ Heuchemer³² plantea que una agravante de esta anómala relación sería precisamente lo prolongado de los alegatos y las decisiones judiciales.

En México, como ya se mencionó, desde hace varias décadas el divorcio voluntario trascurre rápidamente. Sin embargo, el divorcio no voluntario suele extenderse el tiempo en que los progenitores se pongan de acuerdo ante las diferentes facetas que giran alrededor de la guarda y custodia de los hijos. Es muy probable que en otros países, el litigio pueda durar meses y a veces años. Esta condición expone a las NNA a un probable: abuso infantil psicológico continuo, combinado con un trauma considerable por alguno de los progenitores.²⁴

Ante esta realidad, se ha insistido que en el manejo integral de estos casos, las instituciones responsables de la atención de estas familias, incluyendo a las NNA, deben estar constituidas por profesionales con experiencia judicial, pediátrica, de salud mental y de trabajo social ya que, con relativa frecuencia, el problema existe en algunas familias, en los hijos y en los juzgados. Por lo tanto, es fundamental entender que la acción civil debe desarrollar primordialmente unas acciones protectoras de las niñas, niñas y adolescentes.

De esta manera, es muy conveniente poner en práctica algunas estrategias jurídicas que permitan establecer la veracidad sobre lo que señalan los progenitores durante el juicio de divorcio.

El objetivo fundamental, es reducir el conflicto no solamente entre padres sino también, con los abogados y con ello, tratar de restaurar la autonomía y responsabilidad de los progenitores. De esta manera, se debe intentar mantener los derechos de los niños así como los derechos de los padres.

Para Heuchemer,³² dos eventos establecidos con el esquema que propone parecen ser beneficiosos:

- a) La convivencia más constante con el progenitor "rechazado" en donde mostró un cambio positivo en el hijo o hijos, hasta en un 90%.
- b) Es probable que un cambio de residencia y un contacto mas prolongado con el progenitor "rechazado" puedan ser formas prometedoras para 'desprogramar' a una niña, niño o adolescente inmersos en este problema.^{33,34}

Dicho autor, está convencido de que con este programa, es muy factible que se puedan reducir o eliminar numerosos problemas socio-psicológicos, educativos y físicos que las NNA pueden estar exhibiendo.³⁵

Finalmente, como el fenómeno de divorcio o separación "tormentosa" es una terrible situación a la que en algún momento, los pediatras se pueden enfrentar durante su actividad profesional, insistimos que se deben tener presente las manifestaciones clínicas que las NNA señalan. Como en la mayoría de los casos estas pueden ser poco específicas, es fundamental que el pediatra ponga en juego su juicio clínico, para poder entender y aceptar que dichas manifestaciones de salud física y/o emocional pueden ser la consecuencia del drama familiar que están viviendo los niños.

En este breve ensayo, hemos tocado someramente los aspectos médicos, emocionales, sociales y jurídicos que básicamente involucran y expresan las NNA, así como el papel que pueden jugar los padres, la familia y los profesionales encargados del aspecto jurídico, entre otros, cuando se está ante un divorcio o una separación "violenta".

Insistimos en que se debe tener presente que el objetivo fundamental es apoyar y orientar a los

diversos profesionales involucrados en el problema, para que estén en condiciones de entender y respetar el concepto mundialmente aceptado: “El Interés Superior de la Niñez”³⁶

CONCLUSIONES

Es deseable que el pediatra pueda intervenir, hasta donde sea posible, durante el proceso de crisis de los padres. Los niños y las familias necesitan más que nunca, el poder conciliador de las palabras.

Evitar al máximo la re-victimización de la niña, niño o adolescente en las audiencias; su presencia ante los padres en confrontación debe ser evitada.

En estas situaciones y momentos, debe predominar el derecho de las niñas, niños y adolescentes, para ser escuchados.

Se insiste que el objetivo fundamental es proteger, formar y darles seguridad a las niñas, niños y adolescentes para que salgan del juicio, lo menos dañado.

La decepción de los progenitores como pareja no presupone un fracaso como padre o madre de familia. Sin embargo, ellos deben percibir y considerar el presente y futuro de sus hijos.

La gravedad del impacto físico y emocional en las NNA se debe establecer en función del comportamiento del niño y no del nivel de manipulación al que está o puede estar expuesto.

Es esencial, el diagnóstico cuidadoso del sistema familiar y la identificación de la persona o personas manipuladoras y/o protectoras.

Se debe procurar siempre, la rápida finalización del proceso judicial para evitar un mayor daño en las niñas, niños y adolescentes.

REFERENCIAS

1. Wald, M. S, Beyond CPS: Developing an effective system for helping children in “neglectful” families. *Child Abuse & Neglect* 2015; 41: 49–66.
2. Dulanto-Gutiérrez E. La familia: un espacio de encuentro y crecimiento para todos. México: Editores de Textos Mexicanos; 2004.
3. Saucedo García JM, Maldonado Durán JM. Violencia doméstica: el maltrato de la mujer. En: Saucedo García JM, Maldonado Durán JM. La Familia: su dinámica y tratamiento. Organización Panamericana de la Salud. Washington D.C. 2003
4. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D. Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med* 1998;14: 245-258
5. Goldin D., Salani D. Parental Alienation Syndrome: What Health Care Providers Need to Know. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2020: 16. 344-348
6. Sánchez, M.A. y Miramontes-Zapata, M., “Parasitosis intestinales en 14 comunidades rurales del altiplano de México”, *Rev Mex Patol Clin Med Lab*, 2011; 58: 16-25.
7. Zárate, A.I., Ríos, L.A. y Villalobos, P., “Las parasitosis intestinales asociadas a la pobreza afectan la calidad de vida y aprendizaje de niños de edad escolar” 21o Encuentro Nacional sobre Desarrollo Regional en México, México, 2016, 1-15.
8. Martínez-Villegas O, Baptista-González HA. Anemia por deficiencia de hierro en niños: un problema de salud nacional. *Rev Hematol Mex*. 2019;20:96-105.
9. Martín-Martín V, Carolina Romo-González C, José Francisco González-Zamora JF. Frequency of malnutrition in children and adolescents with child maltreatment. *Nutr Hosp* 2022;39:282-289.
10. Juárez Olguín H, Loredo Abdalá A, Lindoro S. Bulling or peer abuse. En: Loredo Abdalá A, Juárez Olguín H, Casas Muñoz A. *Child Abuse: Harm and Solutions*. Nova Science Publishers.Inc. 2018. New York.
11. Tayeh P, Agámez González PT, Chaskel R. Trastornos de ansiedad en la infancia y la adolescencia. *Precop SCP* 2016; 15: 16-18
12. Razeto Pavez A. Hacia la prevención del ausentismo escolar: propuestas para la intervención socioeducativa. *Revista Brasileira de Educação*. 2020; 25: 1-16.
13. Gini G, Pozzoli T. Bullied children and Psychosomatic problems: metaanalysis. *Pediatrics* 2013;132: 720-729.
14. Di Segni S. Adultos en crisis, jóvenes a la deriva. *vedades Educativas*. Argentina. 2002.
15. Perea Martínez A, Loredo Abdalá A, Monroy Villafuerte A, Guicho Alba E. Abuso sexual: del silencio ignominioso a una realidad estigmatizante. En Loredo Abdalá A *Maltrato en niños y adolescentes*. Editores de Textos Mexicanos. México pp. 75-102

16. Gardner R. Recent trends in divorce and custody litigation. *Academy Forum* 1985;29:3-7)
17. De la Cruz JG, Guija JA y Pastor Bravo MM. El llamado síndrome de alienación parental y sus derivaciones. *Revista Española de Medicina Legal* 2022; 48: 22-29.
18. Loredó Abdalá A. Síndrome de alienación parental: una triste realidad vigente. En: *Maltrato Infantil: gravedad y prevención*. Editores de Textos Mexicanos. México. 2017. pp.55-70
19. Bruch, C.S. Parental alienation syndrome: Junk science in child custody determinations. *European Journal of Law Reform*, 2001; 3: 383-404.
20. Romito, P. Les violences conjugales post-séparation et le devenir des femmes et des enfants. *La revue internationale de l'éducation familiale*, 2011; 1: 87-105
21. Lapiere S, Côté I. Abused women and the threat of parental alienation: Shelter workers' perspectives. *Children and Youth Services Review* 2016;26: 120–126
22. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
23. World Health Organization (2019). *International statistical classification of diseases and related health problems* (11th ed).
24. Montoya-López A., Rivas-Duarte J. La Alienación Parental y su regulación en México, una omisión en su legislación. *Revista del Posgrado en Derecho de la UNAM*. 2017;7: 237-274.
25. Death J, Ferguson C, Burgess K. Parental alienation, coaching and the best interests of the child: Allegations of child sexual abuse in the Family Court of Australia. *Child Abuse Negl.* 2019; 94. 104045.
26. Von Boch-Galhau W. Parental Alienation (Syndrome). A serious form of child psychological abuse. *Neuropsychiatr.* 2018;32:133-148.
27. Mullen PE, Martin JL, Anderson JC, Romans SE, Herbison GP. The long-term impact of the physical, emotional and sexual abuse of children: a community study. *Child Abuse Negl.* 1996;20:7–21.
28. Wallerstein J, Lewis JM, Blakeslee S. *The unexpected legacy of divorce – the 25-year landmark study*. New York: Hyperion; 2000.
29. Vaccaro SE. *INFORME - Violencia vicaria: un golpe irreversible contra las madres*. Depósito Legal de la Junta de Andalucía: 2021. GR 513-2022. Pp. 9-72
30. Bernet W, Verrocchio M, Korosi S. Yes, children are susceptible to manipulation: Commentary on article by Clemente and Padilla-R. *Children and Youth Services Review*. 2015; 56 135–138.
31. Campillo Serrano C, Benacinni FélixO. Capacidad mental, Ininputabilidad y Estado de Interdicción. En: *Derecho y Medicina*. Suprema Corte de Justicia de la Nación, Fundación Mexicana para la Salud A.C y Academia Nacional de Medicina de México. México 2008: 253-265.
32. Heuchemer MO. Kardinalfehler der Rechtsprechung im Umgangsrecht – Rechtsfehler, Rechtsverletzungen und die (in-)Effizienz prozess- und materiell-rechtlicher Korrekturmechanismen im Instanzenzug am Beispiel der Eltern-Kind-Entfremdung (Parental Alienation Syndrome "PAS"). *Fam Recht.* 2017;7:368–72
33. Clawar SS, Rivlin BV. *Children held hostage. Dealing with programmed and brainwashed children*. Chicago: American Bar Association, Division of Family Law; 1991.
34. Clemente M, Padilla-Racero D, Gandoy-Crego M, Reig-Bo-tella A, Gonzalez-Rodriguez R. Judicial decision-making in family law proceedings. *Am J Fam Ther.* 2015b;43:314–25.
35. Reay K. Family reflections: a promising therapeutic program designed to treat severely alienated children and their family system. *Am J Fam Ther.* 2015;43(2):197–207.
36. Organización Mundial de las Naciones Unidas. *Convención sobre los derechos del niño*. Ginebra: ONU; 1989.

Rolando Flamand Rodríguez: *In memoriam*

Rolando Flamand Rodríguez: *In memoriam.*

Ernesto Calderón- Jaimes



Dr. Rolando Flamand Rodríguez

Rolando Flamand Rodríguez y yo fuimos compañeros de la secundaria y preparatoria en los mismos grupos; además, nos unía un gusto especial por el "fut". Rolando (pasado de peso) jugaba de portero, no paraba "ni un taxi", pero la pasábamos bien, sobre todo cuando me invitaba a comer a su casa. Una ocasión, a finales de la secundaria, en su casa se celebraba que el "cerebrito" de la casa (Eugenio) había sido aceptado como cadete en la Escuela Médico Militar... Imagínense, decían:

-Ahí les dan todo tipo de ropa, calzado, alimentación y estancia en cuartos compartidos casi de "hotel", los fines de semana les dan un "pre" de 6 pesos y lo mejor, si no lo "corren" al salir de mayor tienes asegurada la vida con sueldo.

En la preparatoria No.1 de la UNAM, cada quien siguió su camino, así que nos veíamos con menos frecuencia, sin embargo, me las ingeniaba para invitarme a comer. Cuando casi finalizaba la preparatoria, en una visita a la familia, nuevamente se festejaba que Eugenio pasaba a tercero, lo que significaba que ya no había mayor riesgo de reprobación alguna materia y salir. Como coincidencia me preguntó qué cuál sería mi decisión para la Universidad; yo no lo sabía, sobre todo, porque mi padre había fallecido y la situación económica familiar estaba bastante comprometida. Me dijo:

- Mira "pendejete", en enero sale la convocatoria, prepárate y concursa.....total, solo son como 500 solicitantes.

En enero de 1955 ingresé como cadete. Durante la semana previa de exámenes corrían muchos comentarios intimidantes de lo que nos esperaba en las "peloneadas" que se prolongaban casi todo el primer año. Eugenio, ya en tercer año, tenía sus cintas de sargento segundo, esto significaba un rango sobresaliente y una distinción correspondiente al desempeño académico-militar. Eugenio era considerado "muy trolero",

lo que significa llevar la disciplina al máximo en lo personal y en el entorno.

Cuando ingresé el primer día, antes de que me raparan "a coco", se me hizo tarde por buscar a Eugenio... ¡mi salvador! Sorpresa, por la tarde del segundo día de estancia, nos encontramos. Estaba rígido y adusto, impecable:

-Nada de tuteos "pelón", tu solo eres el vice vice del sub sub...o sea nada...te comentaré solamente una vez, aquí estarás al igual que todos los cadetes, no te quejes, si no aguantas te puedes ir en el momento que quieras, el jefe manda, si se equivoca, no hay problema... vuelve a mandar....a partir de "ya" aprende, el "superior" en antigüedad, rango o comisión, está por "arriba", esto se prolongará por toda tu vida militar.

Más claro ni el agua.

Tres años después de sobrevivir, relataré lo bueno... Las escuelas militares tenían su equipo de "fut", así que: como "anillo al dedo". Los de quinto año: Eugenio, Daniel Rolón y Renato Berrón, como no se completaban, invitaron a los interesados, entre ellos a varios de mi grupo. Teníamos un "trabuco" de equipo, ganamos todos los partidos en que competíamos. Esta euforia se prolongó hasta el Hospital Central Militar en la Liga de Inter-hospitales de la Ciudad. Atesoro muchos recuerdos y vivencias con todos los que se rotaban para jugar. La historia final del "fut" solo quedó en el recuerdo... Después del lapso de residencia de post grado, cada médico fue enviado a diferentes corporaciones y a seguir cada quien su camino.

Eugenio, por merecimientos, fue afortunado y beneficiado para poder acceder a una especialidad, que en México se iniciaba con más formalidad. En Agosto de 1970, se medio iniciaban las actividades en el hoy Instituto Nacional de Pediatría; el Dr Lázaro Benavides, Luis Sierra



Rojas, Luis Velazco Alzaga y Rafael Ramos Galván, empezaron a estructurar los cuadros académicos buscando el talento humano dentro del país y del exterior.

Así como aconteció en su momento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, el ahora Instituto Nacional de Salud, el Instituto Nacional de Perinatología, el Hospital de Pediatría en el CMN del IMSS y el Instituto de Salud Mental, la columna vertebral, que garantizaría la disciplina, la capacidad de convocatoria y el liderazgo, estuvo formado por médicos militares.

A finales del primer año de labores del INPed, el área de cirugía tenía una pléyade de especialistas (todos militares): Eugenio Flamand en cirugía cardiovascular; Jorge Cueto en cirugía general; Octavio Ruiz en cirugía de trasplantes; Alberto Peña cirugía de congénitos; Lorenzo Pérez Fernández era cirujano de tórax. Los “colados”: Fernando Rueda, respaldado por Miguel Ramos Murguía, en neurocirugía; Alger León, cirujano general y Horacio García Romero, cirujano gastroenterólogo... Como decía Francisco Beltrán y Luis Duran Romano: “la bota militar”.

Eugenio como cirujano cardiovascular, y en su momento jefe de cirugía, formó a muchos especialistas y dejó una reputación de ser un profesional líder, pionero de la cirugía cardiovascular pediátrica en el país. Eugenio fue el tercer Director General del INPed, durante su desempeño le tocó lidiar con la huelga nacional de residentes y mostrar, con el apoyo del jefe de residentes Dr. José Luis Arredondo, que primero es el paciente. La huelga por fortuna duró tres días.

Los “militares” del área médica le llamábamos: “Eugenio el breve”, ya que su gestión coincidió

con el cambio de gobierno y, como ocurre en nuestro país, “política mata carita”, así que en un dos por tres, empezaron a pedir renuncias y de los doce del área médica, los últimos “militares” que quedaron transitoriamente fueron: Renato Berrón, Nicolás Santana, Lorenzo Pérez y Raúl Takenaga.

Eugenio participó durante casi un año en la planeación del Hospital del Niño Poblano, del que fue su director; y, nuevamente, la ola política y cambio de gobierno, finalizó con la llegada del Dr. Guillermo Solomon.

Una anécdota del Dr. Flamand, el cual tenía como pasión el “beis” (no se si entendía bien la tetralogía congénita de Fallot, pero tenía el “roster” de los “yankees de NY” al día), era que ahorra todo el año para irse a ver la serie mundial...o al menos, un partido. El Dr. Ramiro García, urólogo, desertado del ejército y pionero de trasplante de riñón en USA, mencionaba que en una ocasión cuando estaba de castigo en el criadero de caballos del ejército en Sonora, Eugenio manejó desde el DF hasta Hermosillo para asistir a la serie final de la liga de la zona del Caribe... “¡pinche loco!”

La última fase de contacto con el Dr. Flamand fue en el INPed, donde asistía como consultante y asesor de enseñanza, participaba con energía y atinencia, todos los días en las entregas de guardia...no dejaba pasar nada, pero enriquecía la discusión y facilitaba la toma de decisiones.

No dudo que el final de un amigo y colega es una pérdida; sin embargo, hay que considerar lo que dejó, que no será fácil de olvidar.

Dr. Ernesto Calderón Jaimes



Carta al editor con relación al artículo: “Influenza vs COVID-19: sus consecuencias y los intereses de las pandemias”

Letter to the editor regarding the article: "Influenza vs COVID-19: its consequences and the interests of pandemics".

Raúl Caltenco-Serrano

Ciudad de México a 28 de Marzo de 2023

Felipe Aguilar Ituarte

Editor en Jefe de la Revista Acta Pediátrica de México

Estimado Editor:

He leído con interés el artículo titulado: “**Influenza vs COVID-19: sus consecuencias y los intereses de las pandemias**”, de Coria-Lorenzo y colaboradores publicado en el volumen 44, número 1 de la revista.¹ Sin duda un tema interesante, sin embargo, considero necesario hacer algunas acotaciones en cuanto a las inferencias obtenidas.

El objetivo principal de los autores fue la comparación del comportamiento de COVID-19 en población general y la infantil con diferentes momentos de la epidemiología de la influenza, incluyendo la ocurrida entre los años 1918 y 1919. Es importante señalar que los registros de enfermedades y de población son muy difíciles de explorar si se desea conocer la situación de la pandemia de Influenza Española en México durante 1918 y 1919, ya que durante los años de la revolución en México fue muy complicado realizar censos.² Por esa razón, la información mostrada tiene un vacío entre 1910 y 1921.² También es

Especialista en Medicina (Infectología)
UNAM

Recibido:

Aceptado:

Correspondencia

Raúl Caltenco Serrano
Caltenco6405@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como:

Acta Pediatr Méx 2023; 44 (2): 176-178.

necesario mencionar que la influenza española fue estudiada hasta después de 1930 y no durante la ocurrencia de la pandemia, debido en parte, a que el descubrimiento y caracterización del mismo virus ocurrió hasta fechas posteriores, por lo que la investigación de la influenza pandémica ocurrida en 1918-1919 fue retrospectiva con todas las limitaciones posibles.³

Todas las hipótesis planteadas por los autores, exceptuando la comparación con la influenza española, son consecuencias verificables,⁴ es decir, para comparar cada uno de los aspectos del comportamiento de ambas enfermedades como Morbilidad, Mortalidad, Impacto sobre la población infantil, entre otros puede realizarse empleando estadística paramétrica y no paramétrica según sea el caso.⁵ Comparar los datos con poblaciones cuyos instrumentos de medición (encuestas, censos) tuvieron inconvenientes como una guerra civil, podría resultar en inferencias con una validez muy limitada y prácticamente se circunscribirían a datos anecdóticos.⁵ Solo para agregar, una diferencia importante con esa época es la velocidad de la comunicación y la velocidad y el número de viajes que se llevaban a cabo con los que ocurren a diario en la actualidad, así como la población itinerante. Los viajes han cambiado ostensiblemente el comportamiento de pandemias como el cólera y la COVID-19 por poner un ejemplo. Lo que si se vislumbra posible, es la comparación entre los momentos epidemiológicos más recientes de la influenza con la COVID-19 mediante pruebas estadísticas paramétricas como análisis de varianza (ANOVA) o pruebas estadísticas no paramétricas (U-de Mann-Whitney), que hubiera sido interesante verlo en las tablas que muestran los autores, para considerar significativas o no, según fuera el resultado de la probabilidad obtenida.

Otra inferencia difícil de probar es la que señalan en la parte que se refiere a las “Consecuencias pandémicas” y al referirse a la influenza espa-

ñola de 1918 donde señalan que fue atribuible a la liberación de citocinas “en ese entonces”. La primera citocina fue el interferón y fue descrita hasta 1957. Pero aún más, el establecimiento del diagnóstico preciso como herramienta para confirmación de caso ocurrió mucho después, cuando apareció el cultivo viral diagnóstico hacia los 40s y 50s por lo que resulta muy atrevida la comparación de diagnósticos de esa fecha con la actual y desde el punto de vista metodológico el error sistemático salta a la vista, ya que el instrumento de medición tiene mucho sesgo.⁶ En relación al Oseltamivir, su uso en población adulta era amplio fuera de México ya en 2001,⁷ incrementando su uso desde que fue aprobado por la FDA en 1999.⁷

La influenza ha cobrado vidas desde antes de la pandemia de 2009. Este antiviral no surgió como respuesta a la pandemia de 2009 y fue muy útil para tratar a los enfermos por esta infección (virus de la influenza AH1N1). Es verdad que la resistencia ocurrió con el uso amplio de este antiviral, explicado en parte por la incapacidad de cubrir con pruebas suficientes a toda la población, pero también es necesario señalar que aunque la resistencia a los fármacos antimicrobianos puede generarse mediante abuso, también la genética molecular nos muestra que la resistencia puede ocurrir como un producto de la evolución natural⁸ y nunca ocurrir a pesar de décadas de uso de un antimicrobiano como ocurre con la penicilina frente a *Streptococcus pyogenes* que nunca ha desarrollado resistencia a pesar de poco menos de un siglo de uso.⁹

Finalmente, los autores señalan en la sección de “Comparaciones en cuanto a hospitalizaciones y Morbimortalidad” que un hospital ubicado en Boston realizó un estudio similar al que ellos presentan, pero no fue posible consultar dicho trabajo debido a que no aparece la referencia en el texto, sin embargo, con base en sus hipótesis y por tanto consecuencias verificables, no parecen haber corroborado mediante análisis estadístico

los hallazgos señalados en dicho estudio, para considerar significativa alguna de las inferencias mencionadas, al menos visible en lo que es presentado en el artículo.

REFERENCIAS

1. Coria-Lorenzo JJ, Moctezuma-Paz LE, Perales-Arroyo A, Muñoz Alonso R. Influenza vs COVID-19: sus consecuencias y los intereses de las pandemias. *Acta Pediatr Mex* 2023; 44(1): 56-74.
2. Censo General de población. INEGI. inegi.org.mx/programas/ccvp/1921.
3. Wright PF and Webster RG. Orthomyxoviruses. *Fields Virology*. 4th Ed. Vol. 1. p 1534
4. ¿Cuál es el método de la ciencia? 3. Las proposiciones generales verificables: hipótesis científicas. En Mario Bunge. *La Ciencia, Su Método y su Filosofía*. Ed. Siglo Veinte. 7ª. Edición. México. 1992. p 40.
5. Feigal D, Black D, Grady D, et al. Planning for Data Management and Analysis. Chapter 15. En Hulley SB, Cummings SR. *Designing Clinical Research. An Epidemiologic Approach*. Williams & Wilkins Eds. Baltimore, US. 1988.
6. Systematic Error. Making Measurements. En Gehlbach SH. *Interpreting The Medical Literature*. McGraw-Hill, Inc. 3rd Ed. US. 1993. p 116.
7. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in Adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2015; 285: 1729-37.
8. Detection of rifampicin-resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D., et al. *Lancet* 1993; 341: 647-50.
9. Brouwer S, Rivera-Hernandez T, Curren BF, et al. Pathogenesis, Epidemiology and Control Of Group A Streptococcus infection. *Nature Reviews Microbiology*. 2023 mar. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00865-7>



Respuesta a la carta al editor sobre el artículo: “Influenza vs COVID-19: sus consecuencias y los intereses de las pandemias”

Replication to the letter to the editor about the article: "Influenza vs COVID-19: its consequences and the interests of pandemics".

José de Jesús Coria Lorenzo

Ciudad de México a 30 de marzo de 2023

Dr. Felipe Aguilar Ituarte

Editor en Jefe de la Revista Acta Pediátrica de México

Estimado Editor:

En respuesta a la carta enviada al editor sobre el artículo de mis colaboradores y de un servidor, titulado: “**Influenza vs COVID-19: sus consecuencias y los intereses de las pandemias**”, primeramente agradezco al autor de la carta haber leído con interés el artículo, lo cual era uno de los principales objetivos de su publicación, así mismo corresponder las connotaciones que nos refiere.

Lamentablemente, pero ciertamente, los datos que analizamos fueron datos no del todo reales, debido a la problemática del México de ese entonces (la revolución de 1910), lo cual fue aclarado en el mismo artículo refiriendo que los datos son los obtenidos únicamente de registros del DF (hoy CDMX), no así los datos que, a pesar de ser retrospectivos, se reportan en la mayoría de la literatura en cuanto a la influenza española, incluidos los datos de mortalidad (de modelos

Recibido:

Aceptado:

Correspondencia

José de Jesús Coria Lorenzo
jjcoril@yahoo.com

Este artículo debe citarse como:

Acta Pediatr Méx 2023; 44 (2): 179-180.

estimados), que igual se aclaró fueron reportados en el *The Lancet Infect Dis* del 2012.¹⁻⁴

No realizamos ninguna prueba estadística, precisamente porque comparamos datos de dos diferentes tipos de pandemia: por influenza vs la de Covid-19, tratando de ser comparativos en cuanto a las temporadas epidemiológicas altas e intermedias de la influenza, conforme los reportes de la DGE (Dirección General de Epidemiología) y el programa SISVEFLU. Trataremos de hacerlo en una segunda oportunidad. Y si bien es cierto que en influenza se presenta una reacción potenciada con liberación de citocinas y daño tisular pulmonar irreparable, con la muerte consecuente; obviamos decir que ello se supo muchos años después. El contexto de ponerlo tal cual fue para comparar el efecto pulmonar causado por la Covid-19. Lo escrito no pretendía considerar que ya desde ese entonces se conocía la fisiopatología real de la influenza, que si lo comparamos con la Covid-19, aún no la entendemos del todo.

En cuanto al uso de oseltamivir, lo que queríamos resaltar es que años atrás de la pandemia porcina se había reportado resistencia al fármaco, que como tal era el único que utilizábamos. Por lo cual, se hace necesario el uso de los nuevos antivirales disponibles contra influenza.⁵⁻⁷ cabe señalar que en el contexto global de pandemias causadas por virus, podría ser posible que la esperada por influenza aviar, traerá una mayor mortalidad, incluso que la del Covid-19.⁸

Por último, en cuanto al reporte de comparaciones del hospital de Boston, dicho estudio sí

está referenciado en el artículo que publicamos, y que se anexa en esta respuesta de carta al editor; incluso, se le manda al editor para que lo tenga disponible, por si alguien más lo quiera consultar.⁹

REFERENCIAS

1. Coria-Lorenzo JJ, Moctezuma-Paz LE, Perales-Arroyo A, Muñoz Alonso R. Influenza vs COVID-19: sus consecuencias y los intereses de las pandemias. *Acta Pediatr Mex* 2023; 44(1): 56-74.
2. Carreras AP, Martínez I de P, Nájera RM, Olagüe G de R, Pérez VM, Rodríguez EO, Sánchez MO & Tena M. Historia, Medicina y Ciencia en Tiempo de ... *Epidemias*. Ed: Fundación Ciencias de la Salud, Madrid. 2010.
3. Noemi ST. Historia de las Pandemias Mundiales y la Economía. *Magatem-Historia Economica*.2020:1-37.
4. Dawood FS, Danielle AJ, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng PY, Bandaranayake D, Breiman RF, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. 2012 Sep;12(9):687-95. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70121-4. Epub 2012 Jun 26.
5. Influenza A (H1N1) virus resistance to oseltamivir, Last quarter 2007 to first quarter 2008, Preliminary summary and future plans http://www.who.int/csr/disease/influenza/oseltamivir_summary/en/index.html
6. Reuters Staff. Expertos piden EEUU acelere decisión sobre nuevos fármacos gripe. AUGUST 24, 2009 11:54 AM UPDATED 14 YEARS AGO. <https://www.reuters.com/article/internacional-influenza-farmacos-eeuu-idLTASIE57N-1NX20090824r>
7. **El Paso, TX, August 4, 2009 (PAHO/WHO).** PAHO/WHO U.S.-Mexico Border Office Chief corrects deceptive statement about antiviral resistance. PAHO-OMS.2009.
8. Coria-Lorenzo JJ, Sierra-Calle AE, Guerrero-Mendoza G, Field-Cortázar J. Influenza y los virus aviar: la amenaza latente de un nuevo virus pandémico. *Acta Pediatr Mex* 2019;40(3):154-165.
9. Outcomes of Critically Ill Patients during the 2020 COVID-19 Winter Surge and 2009 H1N1 Influenza Pandemic in Australia. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 Aug;18(8):1380-1389. doi: 10.1513/AnnalsATS.202010-1311OC. PMID: 33356988; PMCID: PMC8513663.

Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15).

Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas (Normas de Vancouver)

Acta Pediátrica de México es el órgano oficial del Instituto Nacional de Pediatría, una publicación bimestral que tiene como propósito fundamental la divulgación de evidencia científica y de información generada como producto de investigación original básica, clínica, epidemiológica y social en el campo de la pediatría, que permita generar y mejorar los modelos de atención a la salud durante la infancia y la adolescencia.

Sus objetivos específicos son estimular la reflexión y actualización en el conocimiento del médico pediatra sobre los cambios que continuamente se generan en la promoción de la salud, prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento integral de enfermedades que afectan a los niños y que pueden tener repercusión durante su vida adulta. Es también objetivo de Acta Pediátrica de México, ser un instrumento para que los investigadores puedan exponer sus resultados y se convierta en un vínculo entre investigadores básicos y clínicos.

La revista publica los siguientes tipos de manuscritos: Editoriales, Artículos originales, Casos clínicos de interés especial, Casos clínicos de la sesión anatomo-patológica del Instituto Nacional de Pediatría, Artículos de Revisión, Criterios pediátricos y Cartas al editor.

Los textos publicados en cada una de las secciones son puestos a consideración de un comité editorial, conformado por reconocidos médicos e investigadores de México y el resto del mundo, el cual evalúa la pertinencia, calidad, originalidad y relevancia del artículo. Todos los manuscritos que son puestos a consideración para ser publicados en el Acta Pediátrica de México son sometidos a un proceso de revisión por pares.

Acta Pediátrica de México se encuentra indizada en EBSCO (MedicLatina), Scopus, Latindex. Su distribución es a nivel nacional e internacional entre profesionales e investigadores en diferentes campos de la pediatría.

Criterios de evaluación y selección de artículos

Acta Pediátrica de México se publica en forma impresa y en línea (www.actapediatrica.org.mx) en español e inglés, o solamente en este último idioma, cuando sea el original de la publicación. La traducción del español al inglés será cubierta por un equipo profesional de traductores de publicaciones médicas asociados a la revista, pero si los autores así lo requieren, podrán realizar por su cuenta y costo, una revisión de estilo del inglés.

Los criterios de selección que se utilizan en Acta Pediátrica de México son la solidez científica del trabajo y la originalidad, así como la actualidad y oportunidad de la información. Tienen prioridad los artículos originales con resultados de investigación sobre los reportes de casos clínicos de interés especial y los artículos de revisión. Estos últimos, se reciben preferentemente por invitación directa de la revista, aunque serán evaluados por el Comité Editorial, aquellos artículos que revisen un tema importante de la pediatría y tengan excepcional calidad.

Los trabajos que el Consejo de Editores considera pertinentes se someten al proceso de revisión por pares. El proceso completo implica:

- Todos los textos deberán ser registrados en nuestra plataforma OJS, disponible en la siguiente liga: <http://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/user/register>.
- Una vez recibido el material, se realizará una primera revisión —que queda en manos del Comité Editorial—, en la que se determina la importancia y relevancia del trabajo; si el manuscrito corresponde a la línea editorial; si se apega a las normas y criterios generales de publicación de Acta Pediátrica de México.
- El proceso de revisión y arbitraje de todo artículo sometido para publicación en Acta Pediátrica de México es por pares —se encomienda cuando menos a dos especialistas—, a partir del cual

el Comité Editorial elaborará un dictamen. Éste puede ser de aceptación, rechazo, o condicionamiento a realizar las modificaciones sugeridas por los revisores. Toda decisión se comunica por escrito exclusivamente al autor de correspondencia, en un plazo de 6 a 8 semanas a partir de la fecha en que se recibe el original. Si el trabajo resulta condicionado, la nueva versión deberá enviarse en el plazo que se le indique, pero en ningún caso podrá exceder de 30 días naturales. Pasado este lapso, el autor deberá, si así lo desea, iniciar nuevamente el trámite de sometimiento del artículo.

- Realizadas las modificaciones por parte de los autores, éstas serán revisadas por los especialistas asignados, y la respuesta de aprobación final no excederá de 2 semanas.
- Una vez aprobado el artículo por parte del Comité Editorial y los revisores, éste será programado para su publicación.

Especificaciones de las secciones

Editorial. Los textos publicados serán por invitación expresa del Comité Editorial de Acta Pediátrica de México y se deberá procurar no exceder de 800 palabras. Se recibirán artículos editoriales que se sometan en forma espontánea. Sin embargo, la aceptación de estos se hará a criterio del Editor en Jefe de la revista.

Artículos originales. En esta sección se publican resultados de proyectos de investigación básica, clínica, epidemiológica en el campo de la pediatría, cuyo contenido no haya sido publicado en otros medios (impresos o electrónicos). La extensión de los artículos idealmente no deberá exceder de las 4000 palabras y contar con máximo 5 ilustraciones, cuadros o gráficos.

Cuando por su importancia, la extensión del artículo o el número de ilustraciones supere la recomendación de Acta Pediátrica de México, el autor deberá enviar una carta justificándolo.

Casos clínicos de interés especial. En esta sección se publican aquellos casos que por su actualidad, tema, diagnóstico, tratamiento y resolución, presenten una línea relevante, poco explorada u original en el ámbito de la pediatría. El número de palabras no deberá exceder de 2000 ni contar con más 3 ilustraciones, cuadros o gráficos.

Artículos de revisión. Los artículos publicados en esta sección serán preferentemente solicitados por encargo del Comité Editorial y en base a un calendario anual —publicado en el primer bimestre del año—. Se evaluará cualquier artículo de este tipo que sea sometido al comité, pero sólo se publicarán aquellos que por su calidad editorial e importancia en el campo de la pediatría se consideren de valor excepcional.

Casos de Sesión anatomo-clínica. En esta sección se publican artículos de casos presentados en la sesión anatomo-clínica del Instituto Nacional de Pediatría, y cuya evaluación y selección se hará por parte del Comité Editorial, en conjunto con el coordinador de la sesión y el patólogo responsable de la misma.

Cartas al editor. Sólo serán publicadas aquellas misivas de no más de 500 palabras que aporten comentarios constructivos y busquen incentivar el diálogo respecto a alguno de los artículos publicados en los dos números anteriores.

Criterios pediátricos. En esta sección sólo se publicarán aquellos manuscritos que sean solicitados por el Comité Editorial de Acta Pediátrica de México de acuerdo a una planeación anual, que será a dada a conocer en el primer número de cada año.

Cursos y Congresos. Se anunciarán sólo aquellos cursos, reuniones o congresos médicos que sean de índole estrictamente académica, enviados al Comité Editorial con al menos cuatro meses de antelación a la fecha de su realización.

Noticias. Se publicarán aquellas noticias que el Comité Editorial considere de importancia para la comunidad que lee y escribe en Acta Pediátrica de México.

Características generales del texto

Todos los manuscritos deberán estar a interlineado doble en Arial a 12 puntos con márgenes: superior e inferior de 2 cm; e izquierdo y derecho de 3 cm. El texto deberá enviarse en archivo electrónico en formato .doc o .txt. En caso de que el artículo cuente con imágenes, éstas deberán estar mencionadas en el texto y ubicadas después de las referencias bibliográficas. Además, se deben anexar en una carpeta electrónica en formato .jpg o .tif con resolución mínima de 300dpi.

El texto deberá estar conformado de la siguiente manera:

Hoja Frontal

- Título. El título debe dar una descripción "sintetizada" (preferentemente no mayor a 85 caracteres) del artículo completo y debe incluir información que junto con el resumen, permita que la consulta electrónica del artículo sea sensible y específica. Acta Pediátrica de México recomienda que el diseño del estudio sea parte del título (especialmente en caso de tratarse de ensayos clínicos o meta-análisis). También deberán asignarse un título en inglés y un título corto (no mayor de 40 caracteres) para las cornisas.
- Información sobre el autor o autores. Debe escribirse el nombre completo de cada autor iniciando por los apellidos e indicando su máximo grado académico. Especificar claramente el nombre del(los) departamento(s) o servicio(s) e institución(es) donde el artículo fue desarrollado. La página frontal debe incluir la información completa de contacto del autor de correspondencia. Debe indicarse la información para contactar a todos los autores, incluyendo dirección de correo electrónico y teléfono. Deberá especificarse cuál fue la contribución de cada uno de los autores.
- Exención(es) de responsabilidad. Carta donde el autor informa claramente que los hallazgos, opiniones o puntos de vista contenidos en el artículo son particulares al autor(es) y no como resultado de una posición oficial de la Institución donde labora o de la institución que financió la investigación.
- Financiamiento. Esto incluye becas, equipo, fármacos y cualquier otro apoyo que se haya recibido para realizar el trabajo descrito en el artículo o para la redacción del mismo.
- Número de palabras. Debe informarse el número de palabras que conforman el artículo sin incluir el resumen, agradecimientos, leyendas de tablas y figuras ni referencias.
- Número de figuras y tablas. Deberá informarse el número y título(s) de las figuras y tablas que serán incluidas en el texto independientemente que se manden en archivo adjunto.
- Declaración de conflictos de interés. Informar si el autor(es) forman parte de un comité asesor de una compañía farmacéutica, o recibe o ha recibido, algún apoyo económico de una fuente comercial para realizar el artículo que está siendo sometido para evaluación.

Hoja de Resumen

La redacción de un resumen estructurado es esencial para reportes de casos clínicos de interés especial, artículos originales, revisiones, revisiones sistemáticas y meta-análisis. Éste, debe reflejar el contexto en que la investigación fue realizada, objetivo, material y métodos (método de selección de participantes para el estudio, lugar donde se realizó, medidas y métodos analíticos), resultados principales y conclusiones. Enfatizar los aspectos más importantes o novedosos del estudio e informar sobre sus limitaciones.

En forma separada (después del resumen), debe informarse sobre la fuente de financiamiento para facilitar su exposición e indexación. Debido a que el resumen, especialmente su versión en inglés (Abstract), es la parte del artículo que se muestra en las bases de datos electrónicas, y la única que la mayoría de los lectores consultarán, es importante que los autores garanticen que refleje de manera objetiva y exacta el contenido del artículo. La extensión del resumen no deberá ser mayor de 200 palabras.

Palabras clave. Al final del resumen, los autores deberán incluir de 3 a 10 palabras clave en idioma español e inglés que permitan la indexación y hallazgo del artículo en las bases de datos electrónicas.

Cuerpo del artículo

El cuerpo del artículo debe contener:

Introducción. En este apartado se debe incluir el propósito del trabajo, así como los antecedentes más relevantes que le den fundamento.

Material y métodos. Se deben incluir todos los procedimientos de selección del material experimental o población utilizada y se identificarán los métodos, equipo y procedimientos con el fin de permitir su reproducción. Debe informarse claramente sobre los métodos estadísticos utilizados para que el lector experto pueda decidir si fueron los apropiados, así como el programa de cómputo (incluyendo la versión) utilizada para el análisis estadístico.

Resultados. Se deben presentar siguiendo una secuencia lógica, tanto en el texto como en los cuadros y figuras. Los datos consignados en los cuadros y figuras no deberán repetirse en el texto.

Discusión. En esta sección se debe de destacar las aportaciones del estudio comparándolas con lo que ha sido previamente publicado y exponer las conclusiones. Se sugiere señalar las limitaciones del trabajo y líneas de investigación para futuros estudios.

Agradecimientos. De acuerdo con los lineamientos del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

Referencias bibliográficas. Las referencias deben ser numeradas consecutivamente conforme aparecen en el texto. Las referencias deben identificarse con números arábigos entre paréntesis en el texto, tablas y figuras. Las referencias que son citadas solamente en tablas o figuras deberán ser numeradas de acuerdo con la secuencia establecida de aparición en el artículo.

Se debe ocupar el sistema de La Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, disponibles en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/> y los títulos de las revistas deben ser abreviados con el estilo utilizado por Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). En caso de artículos con más de 6 autores, se deberán citar sólo los primeros 6 autores como se indica en el siguiente ejemplo:

Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. *J Am Coll Surg.* 2005;200(6):869-75.

Aspectos Legales y Derechos de Autor

Todos los trabajos sometidos para ser publicados en Acta Pediátrica de México deben ser inéditos y originales y no estar participando para su publicación en otra revista, mientras se encuentran bajo evaluación del Comité Editorial de Acta Pediátrica de México. Todos los trabajos serán publicados con pleno conocimiento de los autores.

Al someter un artículo para publicación, el (los) autores ceden a Acta Pediátrica de México, todos los derechos patrimoniales sobre el artículo en cuestión, a fin de que ésta lo edite, publique, reproduzca, difunda, comercialice, traduzca o autorice su traducción a cualquier idioma. Los derechos transferidos incluyen la publicación del artículo por cualquier medio, sea éste impreso, magnético o electrónico, o por cualquier otro soporte o medio de difusión que exista o pueda crearse en el futuro, así como la realización de publicaciones mediante la cesión de licencias totales o parciales a terceros.

Acta Pediátrica de México se reserva todos los derechos patrimoniales de los artículos aceptados para su publicación. No está permitida la reproducción total o parcial del material publicado en la revista, sin contar con la autorización expresa, por escrito del Editor en Jefe de la revista.

Cualquier punto no especificado en el presente documento, por favor comunicarse vía correo electrónico a: editor@actapediatrica.org.mx