

# Acta **Pediátrica** *de México*

<https://>

Volumen 44 Número 3  
mayo-junio, 2023

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

Presentación del número 3 de 2023

## **EDITORIAL**

Reflexiones y aprendizaje de la Pandemia de COVID-19

## **ARTÍCULOS ORIGINAL**

Diferencias en el diagnóstico del desarrollo, comparación de las escalas de Bayley II y III

## **CASO CLÍNICO DE INTERÉS ESPECIAL**

Manejo toracoscópico sin pleurodesis en neumotórax espontáneo primario

Hipertensión arterial renovascular en niños. Informe de tres casos

## **CASO DE SESIÓN ANATOMOCLÍNICA**

Niño preescolar con leucemia en remisión y complicación infecciosa

## **ARTÍCULO DE REVISIÓN**

Epidemiología, Manifestaciones Clínicas y Fisiopatología del Síndrome Inflamatorio Sistémico en la Infancia

## **CRITERIOS PEDIÁTRICOS**

Infecciones retrofaríngeas en pediatría: algoritmo para toma de decisiones durante la guardia

¿Cómo realizar una biopsia de piel?

## **NOTICIAS E INNOVACIÓN EN PEDIATRÍA**

Comentario al Artículo: *Vaccinomics: A scoping review*\* // *Vaccinómica: Una revisión actualizada*

# Acta *P*ediátrica *de México*

---

**Volumen 44 Número 3**  
mayo-junio, 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*

**Consejo Editorial**

Dr. Eduardo López Corella

Dr. Arturo Loredó Abdala

Dr. Jaime Ramírez Mayans

Dr. Rogelio Paredes Aguilera

Dra. Cecilia Ridaura Sanz

Dr. Roberto Rivera Luna

*Instituto Nacional de Pediatría*

**Editores 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. Rocío Aídee Castillo Cruz

Dr. Miguel Ángel Rodríguez Weber

*Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.*

**Caso de sesión anatomoclínica**

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 Verdusco, 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 Pedroso 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 Saligner 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 04-1986-00000000264-102. 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 3, mayo-junio 2023

CONTENIDO	CONTENTS
<b>181</b> <b>Presentación del número 3 de 2023</b> <i>Felipe Aguilar- Ituarte</i>	<b>181</b> <b>Number three: presentation</b> <i>Felipe Aguilar- Ituarte</i>
<b>EDITORIAL</b>	<b>EDITORIAL</b>
<b>183</b> <b>Reflexiones y aprendizaje de la Pandemia de COVID-19</b> <i>Sarbelio Moreno- Espinosa</i>	<b>183</b> <b>Reflections and learning about COVID-19</b> <i>Sarbelio Moreno- Espinosa</i>
<b>ARTÍCULOS ORIGINAL</b>	<b>ORIGINAL ARTICLE</b>
<b>187</b> <b>Diferencias en el diagnóstico del desarrollo, comparación de las escalas de Bayley II y III</b> <i>Ismene Corral Guillé, Rolando Rivera González</i>	<b>187</b> <b>Differences in the diagnosis of development, comparison of the Bayley II and III scales</b> <i>Ismene Corral Guillé, Rolando Rivera González</i>
<b>CASO CLÍNICO DE INTERÉS ESPECIAL</b>	<b>CLINICAL CASE OF SPECIAL INTEREST</b>
<b>198</b> <b>Manejo toracoscópico sin pleurodesis en neumotórax espontáneo primario</b> <i>Sofía Brenes-Guzmán, Izchel Valdéz-García, Pierre Jean-Aurelus, José Luis González-Chávez</i>	<b>198</b> <b>Thoracoscopic management without pleurodesis in primary spontaneous pneumothorax</b> <i>Sofía Brenes-Guzmán, Izchel Valdéz-García, Pierre Jean-Aurelus, José Luis González-Chávez</i>
<b>204</b> <b>Hipertensión arterial renovascular en niños. Informe de tres casos</b> <i>Junior R. Cahona Villegas, Pamela Reyes Jurado, Raúl E. Ríos Méndez</i>	<b>204</b> <b>Renovascular arterial hypertension in children. Three case report</b> <i>Junior R. Cahona Villegas, Pamela Reyes Jurado, Raúl E. Ríos Méndez</i>
<b>CASO DE SESIÓN ANATOMOCLÍNICA</b>	<b>GENERAL SESSION ANATOMO- CLINIC CASE</b>
<b>210</b> <b>Niño preescolar con leucemia en remisión y complicación infecciosa</b> <i>Francisco Javier Otero Mendoza, Isabel Beristain Gallegos, Rogelio Paredes Aguilera, Eduardo López Corella</i>	<b>210</b> <b>Preschool child with leukemia in remission and infectious complication</b> <i>Francisco Javier Otero Mendoza, Isabel Beristain Gallegos, Rogelio Paredes Aguilera, Eduardo López Corella</i>
<b>ARTÍCULO DE REVISIÓN</b>	<b>REVIEW ARTICLE</b>
<b>221</b> <b>Epidemiología, Manifestaciones Clínicas y Fisiopatología del Síndrome Inflamatorio Sistémico en la Infancia</b> <i>Ana Luisa_Rodríguez-Lozano, Carla del Carmen Toledo-Salinas, Beatriz Bayardo-Gutiérrez, Ruth Guadalupe Nájera-Velázquez</i>	<b>221</b> <b>Epidemiology, Clinical Manifestations, and Pathophysiology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children</b> <i>Ana Luisa_Rodríguez-Lozano, Carla del Carmen Toledo-Salinas, Beatriz Bayardo-Gutiérrez, Ruth Guadalupe Nájera-Velázquez</i>

**CRITERIOS PEDIÁTRICOS**

- 242 **Infecciones retrofaríngeas en pediatría: algoritmo para toma de decisiones durante la guardia**  
*C. Mireya Muñoz-Ramírez, Andrea Sarmiento-Aguilar, Edgar Alberto Jorge-Chang, Mariana Jasso-Negrete, Paola Stephanie García-Vargas, Salim Kuri-Ayala*
- 248 **¿Cómo realizar una biopsia de piel?**  
*Andrea Gallardo Villamil, Carolina Mitchell Palacios, Carolina Palacios López*

**NOTICIAS E INNOVACIÓN EN PEDIATRÍA**

- 255 **Comentario al Artículo: Vaccinomics: A scoping review\* // Vaccinómica: Una revisión actualizada**  
*José Guadalupe Martínez Núñez*

**PEDIATRIC CRITERIA**

- 242 **Retropharyngeal infections in children: literature review and algorithm to guide decisions during the shift**  
*C. Mireya Muñoz-Ramírez, Andrea Sarmiento-Aguilar, Edgar Alberto Jorge-Chang, Mariana Jasso-Negrete, Paola Stephanie García-Vargas, Salim Kuri-Ayala*
- 248 **How to perform a skin biopsy?**  
*Andrea Gallardo Villamil, Carolina Mitchell Palacios, Carolina Palacios López*

**NEWS AND INNOVATION IN PEDIATRICS**

- 255 **Vaccinomics: A scoping review\* // Vaccinómica: An updated review**  
*José Guadalupe Martínez Núñez*



## Presentación del número 3

### Number 3, 2023: Presentation.

Felipe Aguilar-Ituarte

#### **Estimados lectores de *Acta Pediátrica de México*:**

Como muchos de ustedes saben, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció el fin a la Pandemia de COVID- 19. Mucho tenemos que reflexionar acerca de los aprendizajes, así como los pasos a seguir en los siguientes meses y años, por lo que en este número hemos incluido una editorial *ad hoc* sobre el tema.

Además, en nuestra sección de artículos originales les presentamos un artículo sobre la utilidad y diferencia de dos escalas de valoración del neurodesarrollo en pacientes con factores de riesgo. En nuestra sección de artículos de casos clínicos presentamos un artículo que nos habla del manejo conservador del neumotórax espontáneo y otro que es una serie de casos que nos ilustra del abordaje de los pacientes con hipertensión de origen renal. En nuestra sección de casos anatomoclínicos, coordinada por el departamento de patología del INP, presentamos el caso de un paciente con leucemia y las complicaciones inherentes a su patología de base, así como los fenómenos que lo llevaron al fatal desenlace.

Para darle continuidad y seguimiento al tema de COVID- 19, les presentamos un artículo de revisión que pondera los principales hallazgos del Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID -19 y su relación con enfermedad de Kawasaki; por último, en la sección de criterios pediátricos presentamos dos manuscritos: uno sobre la Biopsia de piel en pediatría (elementos a considerar) y una propuesta diagnóstica– terapéutica de tomas de decisiones ante la presencia de infecciones retrofaríngeas.

Editor en jefe de *Acta Pediátrica de México*



Para cerrar esta edición, es para nosotros un honor y un placer anunciarles una nueva sección: ***“Noticias e Innovación en Pediatría”*** en la que presentaremos, a manera de síntesis y comentario, uno o varios artículos de alto impacto que aparecen en la literatura pediátrica a nivel global. Dichos artículos serán seleccionados cuidadosamente para después ser comentados por un experto el cual hará un

comentario en cuanto al impacto y aplicación en nuestra práctica médica. En esta primera entrega se aborda un término que nos parece novedoso: ***“La Vaccinómica, una revisión actualizada”***.

Esperamos que el contenido sea de interés y sobre todo de utilidad e impacto en nuestros pacientes.



## Reflexiones y aprendizaje de la pandemia de COVID-19

### Reflections and learning about COVID-19.

Sarbelio Moreno-Espinosa

Sin duda para el mundo médico, y por supuesto para toda la humanidad, el fin de la Pandemia por COVID-19 nos sorprende gratamente, pero a la vez, nos pone a pensar sobre la veracidad y la bondad de tal acontecimiento. Todo esto a partir de del anuncio hecho el 5 de mayo de 2023 por el doctor Tedros Adhanom Gebreyesus, director general de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que acogió la recomendación de su “Comité de Emergencia” de declarar el fin de la Emergencia de Salud Pública de Preocupación Internacional (ESPII) por la COVID-19, título que ostenta desde el 30 de enero de 2020.

Aunque hoy el COVID-19 no es raro o inesperado, ya no cumple los criterios anteriores (1 de 3 requisitos) para la designación de ESPII. Como resultado, la OMS recomendó cambiar a manejo a largo plazo de COVID-19 en su Plan de respuesta 2023-2025. La OMS subrayó que: “*este no es la hora de parar el trabajo o dismantelar los sistemas de salud*”. El riesgo global de COVID-19 sigue siendo alto, mientras que el virus siga infectando a cientos de miles de personas en todo el mundo cada semana.

Parafraseando al titular de la OMS: “*esto no significa que COVID-19 haya dejado de ser una amenaza para la salud mundial*”. La COVID-19 sigue siendo una prioridad de salud pública global. La declaración de que la COVID-19 ya no constituye una ESPII implica que es el momento que los países pasen del modo de emergencia al manejo y control de la COVID-19 con otras enfermedades infecciosas.

Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México.

#### Correspondencia

Sarbelio Moreno Espinosa  
sarbelio.infecto@gmail.com

Aunque la morbilidad y mortalidad por la COVID-19 ha bajado sustancialmente, el riesgo continúa, por lo que los sistemas de salud, al igual que sus poblaciones, no pueden bajar la guardia. El final de una ESPII significa que la COVID-19 es ahora un problema de salud establecido y persistente, este agente muy probablemente seguirá el comportamiento de otros virus (Influenza, coronavirus alfa y beta estacionales), adquiriendo un carácter endémico y muy probablemente después estacionalidad, por lo que los países deben integrar las actividades de vigilancia y respuesta a la COVID-19 en los programas regulares de salud.

Las recomendaciones de la OMS a los países para un manejo responsable de la enfermedad se resumen en lo siguiente:

- Conservar el avance en términos de capacidad nacional y prepararse para eventos futuros, a fin de evitar un ciclo de pánico y descuido.
- Integrar en los programas de vacunación, al COVID-19 y mantener las medidas para aumentar su cobertura para todas las personas de los grupos de alta prioridad.
- Integrar la vigilancia de otros agentes patógenos respiratorios y continuar la notificación a la OMS.
- Integración y autorización de las vacunas, métodos diagnósticos y tratamientos contra COVID-19 dentro de los marcos regulatorios nacionales, para garantizar la disponibilidad y el suministro a largo plazo.
- Seguir trabajando programas sociales sólidos, resilientes e inclusivos en materia de comunicación de riesgos y participación de la comunidad y de manejo de la infodemia.
- Valorar eliminación gradual de las medidas de salud relacionadas con las COVID-19 aplicables a viajes internacio-

nales, acorde a la evaluación de riesgos.

- Fomento a la investigación para mejorar las vacunas y comprender mejor la afección posterior a la COVID-19.

Posterior a este anuncio de la OMS, las autoridades de salud de México aseguraron que el país cumple con las características promovidas por la OMS para suspender la emergencia sanitaria: una tendencia a la baja de contagios y fallecimientos, y altos niveles de inmunidad entre la población.

En Estados Unidos, las medidas restrictivas contra la enfermedad también han comenzado a relajarse, eliminando el requisito de vacunación para los extranjeros, medida que se mantenía vigente desde noviembre de 2021. La mayoría de las aerolíneas internacionales ya no piden como requisito una prueba de COVID-19 negativa ni los certificados de vacunación.

El costo de esta pandemia alcanzó cifras incalculables y jamás predecibles, tanto el costo de vidas humanas (el más importante en nuestra labor médica), como de la actividad económica (que también genera desenlaces fatales, indirectamente) y social de la población. Evidenció nuestra vulnerabilidad ante las catástrofes, y sistemas de salud imperfectos, que tiene mucho que mejorar y aprender, por supuesto, más notable en países en desarrollo como el nuestro. Lo vivido en estos tiempos nos obliga a cambios importantes en todos los niveles de la atención de la salud.

A nivel de la población general, mayor información y programas educativos que hagan énfasis en la responsabilidad cívica de protegernos y proteger a los demás, conocimientos generales de la enfermedad, como percatarnos de su existencia y la manera de prevenirla, de manera responsable sin fomentar pánico, pero sí evidenciando el peligro de su presencia. Contrarrestar la infodemia y/o grupos con intereses opuestos



al bien común, y velar que nunca se olvide lo acontecido, porque en el momento que las nuevas generaciones ajenas a la pandemia se olviden del dolor y caos vividos durante ésta, no tendrán capacidad para prevenir o actuar si se vuelve a presentar otra.

En la atención primaria de la salud, fomentar el manejo de las medidas de contención, de educación de salud respiratoria y promoción de la vacunación. En las escuelas de medicina y en los programas de residencias médicas, hacer énfasis en la importancia del conocimiento epidemiológico de las enfermedades, las medidas de protección comunitaria y hospitalaria, el manejo racional de los antibióticos, haciéndose énfasis en la naturaleza “viral” de la pandemia, que fue catastrófica y no requería antimicrobianos para su tratamiento, pero como es habitual, el miedo y la ignorancia prevalecieron y se impusieron a la razón. En los niveles superiores

de atención (segundo y tercer nivel) mejorar los sistemas de referencia y contrarreferencia de pacientes, crear y /o mejorar la capacidad de las unidades de medicina crítica y dotarlas de los recursos suficientes, para mejorar la atención de los pacientes, porque tristemente México ocupó el quinto lugar entre los países con más fallecimientos, ocurriendo más de 300,000. Aumentar las plazas de médicos intensivistas y fomentar la formación de recursos humanos en esta área.

La reducción en la intensidad de la COVID-19, a niveles que no colapsen los programas de salud y no aumente considerablemente la mortalidad, que es como pudiéramos definir a este “fin de la pandemia”, nos debe dejar una enseñanza clara y área de oportunidad, que solo es posible si tenemos la capacidad de asumir nuestras responsabilidades, para no repetir errores y actuar de la mejor manera ante futuras adversidades.



## Diferencias en el diagnóstico del desarrollo, comparación de las escalas de Bayley II y III

### Differences in the diagnosis of development, comparison of the Bayley II and III scales.

Ismene Corral-Guillé, Rolando Rivera-González

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** Las escalas Bayley son una herramienta ampliamente reportada para la evaluación del desarrollo en los primeros años de vida. Estudios que comparan la segunda edición (BSID-II) y la tercera (B-III), informan puntuaciones más altas de lo esperado usando B-III, otros asumen que el BSID-II presenta mayores exigencias a las de varias poblaciones. No existen reportes en población hispanohablante.

**OBJETIVO:** Comparar puntuaciones y clasificación de ambas versiones en niños con antecedentes de riesgo perinatal.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio transversal descriptivo en 671 niños de 0 a 42 meses, con antecedentes de riesgo perinatal. Se utilizaron las escalas BSID-II y B-III. Cada participante fue evaluado en una sola sesión. Para la comparación entre ambas pruebas, se calculó la media de las puntuaciones del B-III de las escalas cognitiva y de lenguaje, denominado Puntaje Compuesto Lenguaje-Cognitivo (PC-LC)

**RESULTADOS:** La media del PC-LC del B-III fue 14.04 puntos mayor a la del Índice de Desarrollo (ID) Mental BSID-II, y el Puntaje Compuesto Motor (PC-Motora del B-III) 17.87 puntos más alta que el ID Motor BSID-II. Las regresiones lineales para estimar los ID Mental BSID-II a partir del B-III mostraron valores de  $r^2 = 0.55$  y por rango de edad con  $r^2$  de 0.52 a 0.84 y para el ID Motor BSID-II con  $r^2$  de 0.58 en general, y para los 7 rangos con  $r^2$  entre 0.51 a 0.75

**CONCLUSIONES.** Con el BSID-II se observa mayor presencia de alteraciones en ambas subescalas. El BSID-II subestima el desarrollo del niño respecto al B-III.

**PALABRAS CLAVE:** Escalas Bayley de desarrollo infantil; desarrollo del niño; psicometría; infantes, discapacidades del desarrollo.

#### Abstract

**BACKGROUND:** The Bayley scales are a widely reported tool for the evaluation of development in the first years of life. Studies comparing the second edition (BSID-II) and the third (B-III) report higher than expected scores using B-III, others assume that the BSID-II places higher demands on various populations. There are no reports in the Spanish-speaking population.

**OBJECTIVE:** Compare scores and classification of both versions in children with a history of perinatal risk.

Centro de Investigación del Neurodesarrollo, Instituto Nacional de Pediatría.

#### ORDICD

<https://orcid.org/0000-0002-7993-4687>  
<https://orcid.org/0000-0002-8312-0248>

**Recibido:** 28 de abril de 2022

**Aceptado:** 24 de mayo de 2023

#### Correspondencia

Rolando Rivera González  
rolandorivera66@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Corral-Guillé I, Rivera-González R. Diferencias en el diagnóstico del desarrollo, comparación de las escalas de Bayley II y III. Acta Pediatr Mex 2023; 44 (3): 187-197.

**MATERIALS AND METHODS:** Descriptive cross-sectional study in 671 children from 0 to 42 months, with a history of perinatal risk. The BSID-II and B-III scales were used. Each participant was evaluated in a single session. Average scores of the B-III Cognitive Language Composite (CLC) for comparison with Mental Development Index (MDI).

**RESULTS:** The mean CLC (B-III) was 14.04 points higher than the MDI, and Motor Composite (MC) (B-III) 17.87 points higher than the Psychomotor Developmental Index (PDI). Linear regressions to estimate MDI from B-III showed values of  $r^2 = 0.55$  and by age range with  $r^2$  from 0.52 to 0.84 and for PDI with  $r^2$  of 0.58 overall, and for the 7 ranges with  $r^2$  between 0.51 to 0.75

**CONCLUSIONS:** With the BSID-II, a greater presence of alterations is observed in both subscales. The BSID-II underestimates the child's development compared to the B-III.

**KEYWORDS:** Bayley scales of infant development; child development; psychometrics; child, developmental disabilities.

## ANTECEDENTES

*Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID)* es una de las herramientas más utilizadas en el campo clínico y de investigación para medir y diagnosticar el desarrollo.<sup>1</sup> Cuenta con tres versiones publicadas en 1969, 1993 y 2006.<sup>2,3</sup> Se ha comentado en la literatura que los resultados con las dos últimas dan resultados distintos al valorar a un mismo niño. La segunda versión conocida como *Bayley's Scales of Infant Development (BSID-II)* y la tercera como *Bayley-III (B-III)*.

La estrategia fundamental de ambas versiones consiste en ofrecer a los niños un conjunto de ítems con creciente complejidad para su ejecución; del total que el niño acredita se obtienen puntuaciones directas que se transforman a *puntuaciones estandarizadas*. Una de las primeras reglas que puede llevar a resultados distintos es determinar a partir de cuántos ítems consecutivos resueltos de forma positiva se asume que todos los previos son positivos, lo que se

le denomina línea inicio o piso; y con cuántos indicadores negativos consecutivos se debe asumir que el niño ya no es capaz de realizar más conductas dejándose de explorar y calificar los indicadores subsecuentes, lo que se denomina línea techo o de suspensión.<sup>3,4</sup> Esto se basa en el supuesto de que el desarrollo procede en una secuencia ordinal; sin embargo, cuando se evalúan niños que presentan alteraciones, pueden observarse secuencias heterogéneas según los componentes específicos o subdominios sobre los que se enfatiza en cada edad o momento del desarrollo en cada área o escala particular.<sup>3,5,6</sup>

La BSID-II cuenta con dos escalas, la *Mental* y la *Motora* y la B-III con 3 escalas: *Cognitiva*, *Lenguaje* y *Motora*, y cuatro subescalas: *Lenguaje expresivo (LE)*, *Lenguaje receptivo (LR)*, *Motor fino (MF)* y *Motor grueso (MG)*. Las escalas expresan sus *puntuaciones estandarizadas* con medias ( $\bar{X}$ ) de 100 y desviaciones estándar (*SD*) de 15, denominadas *Índices de Desarrollo* en la BSID-II (ID-Mental e ID-Motor) y *Puntuaciones Compuestas* en la B-III (PC-Cog, PC-Leng y PC-

Motora), las subescalas del B-III se expresan con *Puntuaciones Escalares* con ( $\bar{X}$ ) de 10 y *SD* de 3: LR, LE, MF y MG.

Esta limitación de carecer de puntuaciones específicas en el BSID-II trató de ser resuelta en la B-III, pasando de dos a siete parámetros de medición permitiendo identificar retrasos o cambios en cada uno de ellos. Con la separación de las puntuaciones específicas se provee una mayor tolerancia de avance, ya que el punto de suspensión se considera subescala por subescala, para luego ser transformados a puntuaciones escalares, compuestas y percentiles.<sup>3,7</sup> La clasificación de los puntajes finales del B-III se modificaron respecto a su versión previa preservándose el criterio de retraso severo en el desarrollo cuando la *puntuación estandarizada* es  $<70$  (2 *SD* por debajo de la media).<sup>2,3</sup> Algunos autores han propuesto otros puntos de corte para clasificar e interpretar los resultados a parámetros que se ajusten a prevalencias poblacionales conocidas.<sup>8</sup>

Se informan puntuaciones más altas de lo esperado usando B-III;<sup>1,6,8,9</sup> lo que lleva a suponer que sobrestima el desarrollo y, como tal, subestima el retraso en comparación con BSID-II. Los editores de B-III revelaron que la muestra de estandarización era siete puntos más alta que las puntuaciones de los ID del BSID-II. La inclusión de niños con deterioro leve (10 %) en la estandarización de B-III, junto con niños hispanoamericanos (16 %), se ha formulado como una probable causa de puntuaciones mayores.<sup>3</sup> Algunos autores han señalado que, en los primeros meses de vida, el B-III sobrestima el desarrollo.<sup>10</sup>

## OBJETIVO

Comparar los resultados de las evaluaciones (puntuaciones y clasificación) BSID-II y B-III en niños con antecedentes de riesgo perinatal y predecir los resultados del BSID-II a partir del B-III.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Participantes

Se realizó un estudio transversal y prospectivo en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México. Los participantes fueron lactantes y preescolares de 0 a 42 meses de edad, con antecedentes de riesgo perinatal, nacidos entre abril 2013 y noviembre del 2019. En los casos de niños prematuros se utilizó la corrección de la edad indicada en los manuales, similar en ambas versiones.

### Procedimiento

Cada participante fue evaluado en una sola sesión por un experto estandarizado en la administración de ambas versiones. Los ítems fueron aplicados y calificados de acuerdo con las instrucciones de los manuales de forma independiente. Se cumplieron los criterios de puntuación de líneas de inicio y suspensión. Los ítems comunes a ambas escalas se puntuaron simultáneamente a partir de un ítem, evitando así los efectos de la práctica o entrenamiento y reduciendo la duración de la prueba. Para efectos de comparación, se generó el Puntaje Compuesto Lenguaje-Cognitivo del B-III; PC-LC (B-III), definido como el puntaje promedio de las PC-Cog y PC-Leng, para ser comparado con el ID Mental BSID-II. El retraso severo en el BSID-II equivale al resultado extremadamente bajo del B-III (69 o menos puntos).

### Instrumentos

BSID-II. Consta de una Escala Mental con 178 elementos que evalúan las capacidades de memoria, habituación, solución de problemas, concepto de número, capacidad de generalización, clasificación, vocalizaciones, lenguaje y habilidades sociales. Una Escala Motora con 111 elementos que valora el control de los grupos musculares gruesos y finos; y manipulaciones

motrices finas implicadas en la prensión, uso adaptativo de los útiles de escritura e imitaciones de los movimientos de la mano.<sup>2</sup>

B-III. Consta de tres escalas: Escala cognitiva, basada en respuestas no verbales del niño y mide los procesos de aprendizaje, la capacidad de resolver problemas, la atención, la habilidad para contar objetos y clasificarlos, y las habilidades para jugar. Escala de lenguaje; dividida en las subescalas de Lenguaje Receptivo (LR) mide la capacidad del niño para comprender distintos estímulos, palabras o instrucciones en el entorno y Lenguaje Expresivo (LE) evalúa vocalizaciones, uso de palabras y construcción de oraciones. Escala motora incluye la subescala de MF que mide la coordinación manos-dedos y manos-ojos, y la subescala Motor Grueso (MG) que evalúa el control del niño sobre su cuerpo y las habilidades para mover torso y extremidades.<sup>3</sup>

#### Análisis estadístico

Las variables generales se analizaron a través de estadística descriptiva. Se compararon las medias ( $\bar{X}$ ) y desviaciones estándar ( $SD$ ) de los ID del BSID-II (Mental y Motor) con las PC del B-III (Cognitiva-Lenguaje y Motora) a través de análisis univariado, con prueba t de *Student* estimándose la magnitud de las diferencias entre el ID Mental BSID-II y el PC-LC (B-III) y entre el ID Motor BSID-II y la PC-Motora (B-III), verificando la presencia de los supuestos de uniformidad de varianza y distribución normal para aplicar pruebas paramétricas. Se establecieron las diferencias en la proporción de alteraciones entre las escalas correspondientes (tomando como punto de corte para alteración ID o PC < 70) mediante prueba  $\chi^2$  para tablas de contingencia, calculándose además la concordancia interpruebas mediante coeficiente *Kappa*.

Para determinar la capacidad de predicción de una versión de la escala respecto a su correspondiente, se realizó análisis de regresión

lineal múltiple, verificando la baja colinealidad, solo se incluyeron los predictores significativos mediante *stepwise forward*; utilizando como variables independientes las puntuaciones escalares Cog, LE, LR, MF y MG del B-III para la predicción de los ID Mental y Motor del BSID-II. La estimación de los coeficientes en la regresión se realizó sobre las puntuaciones escalares que expresan valores estandarizados para cada edad transformados a  $\bar{X}$  de 10 y  $SD$  de 3.

El estudio y la carta de consentimiento informado fueron aprobados por los comités de ética e investigación del Instituto Nacional de Pediatría (registro 086/2014) apegándose a los Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki y al Art. 17 del Reglamento de la Ley General de Salud. Todos los padres o tutores de los pacientes firmaron el consentimiento informado.

#### RESULTADOS

Se realizaron 671 valoraciones de desarrollo clasificadas en 7 rangos de edad; 50.90% pertenecían al género femenino. Presentaron como antecedentes: peso al nacimiento  $2237 \pm 1171$  g; 46.3 % con peso inferior a 2500 g, 49 % fueron prematuros, 48 % de término y 3% postérmino. Por su condición de riesgo tuvieron hospitalización al nacimiento entre 4 a 99 días ( $22.6 \pm 8$ ). La edad materna fue de  $26.8 \pm 6.5$  años; 45% tuvo escolaridad materna de 3 años de secundaria o menor y, sólo 1.2 %, tuvo licenciatura o mayor. El 81 % de las madres o cuidadoras se dedicaba al hogar, 10 % con empleo informal y 9 % empleo formal.

El análisis de las diferencias de medias por prueba t de *Student* entre los resultados de las escalas correspondientes a los ID del BSID-II fueron significativamente menores que los PC del B-III ( $p < 0.0001$ ). El promedio de la diferencia entre el PC-LC (B-III) y el ID Mental BSID-II fue 14.04 puntos ( $SD = 10.09$ ); la PC-Motora (B-III)



fue en promedio 17.87 puntos ( $SD = 10.32$ ) más alta que los puntajes del ID Motor del BSID-II ( $p < 0.0001$ ) (**Cuadro 1**). Correspondientemente, se detectó mayor proporción de alteraciones en ambas subescalas del BSID-II respecto a las del B-III, siendo mayor esta proporción entre las motoras (**Cuadro 1**)

La distribución de medias del ID Mental BSID-II y del PC-LC (B-III) por rangos de edad se muestra en la Figura 1. Podemos observar que las mayores diferencias se presentaron en el rango 5 (25 - 30 meses) con 19.3 puntos, seguido del rango 4 (19 - 24 meses) con 18.1 puntos. Las puntuaciones más altas en todos los rangos de edad fueron con el PC-LC (B-III) (**Figura 1**).

Respecto a las diferencias entre las medias del ID Motor BSID-II y PC-Motora (B-III), observamos la misma tendencia, fueron mayores en los últimos tres rangos: Rango 5 (25-30 meses), 6 (31-36 meses) y 7 (37-42 meses); con 27.8, 25.4 y 25.3 puntos de diferencia respectivamente, a favor del B-III (**Figura 2**).

Se analizó la frecuencia de resultados normales o alterados según los PC-LC (B-III) y el ID Mental BSID-II. De las 671 valoraciones realizadas,

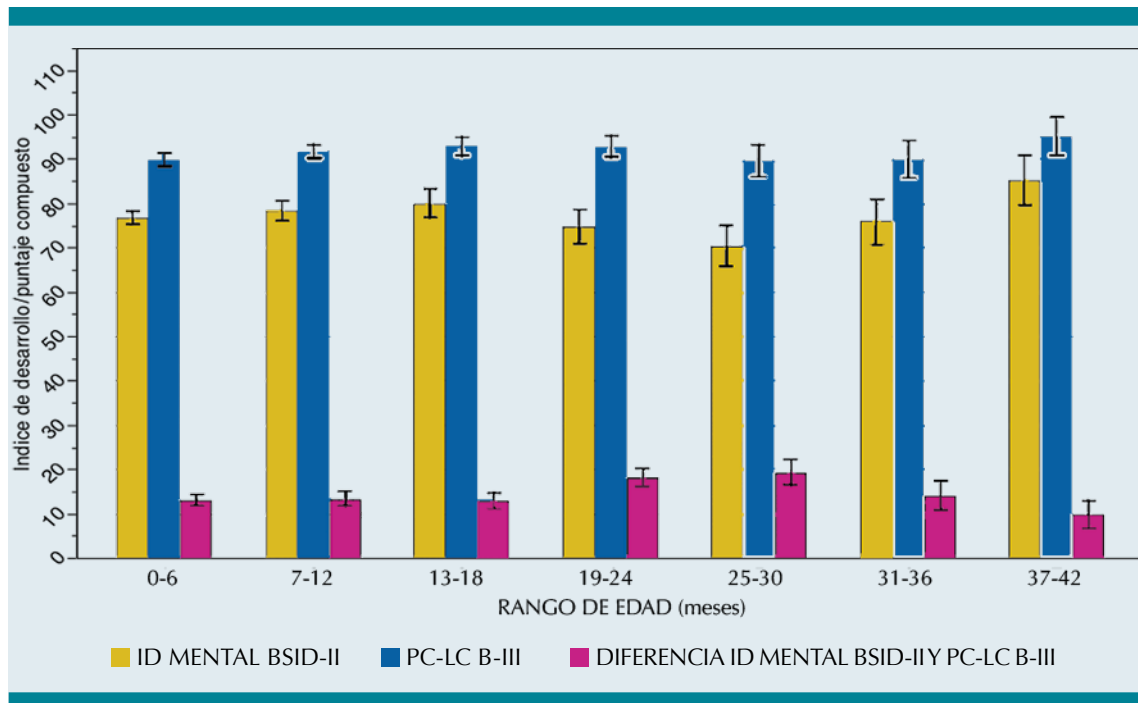
491 (73.2 %) fueron clasificadas como normales según el ID Mental BSID-II, pero 24 de éstas (3.6 %) resultaron alteradas con el PC-LC (B-III). El B-III caracterizó a 598 (89.1 %) con resultado normal; de las cuales 131 (19.5 %) fueron consideradas alteradas con el BSID-II ( $kappa = 0.2751$ ). A partir de estos resultados podemos observar que, en 155 valoraciones, las calificaciones no coincidieron entre ambas versiones; 131 fueron clasificadas por el BSID-II como alteradas y normales por el B-III; mientras que 24 valoraciones consideradas como alteradas por el B-III, fueron normales por el BSID-II (**Cuadro 2**). Respecto al componente motor de ambas escalas, el coeficiente  $Kappa$  fue de 0.1373; de las 283 (42.2 %) evaluaciones con alteraciones en el ID Motor BSID-II, sólo 35 (5.21 %) también resultaron alteradas en la PC-Motora (B-III). Sólo una valoración (0.15 %) resultó alterada en la PC-Motora (B-III), pero normal en el ID Motor BSID-II (**Cuadro 2**).

Se realizaron análisis predictivos con regresión múltiple a partir de las puntuaciones escalares de las subescalas B-III. Para la predicción del ID Mental BSID-II de manera global, las subescalas cognitiva y de lenguaje tuvieron mayor peso en la predicción ( $p < 0.001$ ) y la mejor determina-

**Cuadro 1.** Distribución de la presencia de alteración en las puntuaciones del BSID-II y B-III

Escala	Subescala	$\bar{X}$	$SD$	Presencia de alteraciones	N	%
BSID-II	Índice de desarrollo mental	76.9	13.9	Normal	491	73.2
				Alterado	180	26.8 <sup>a</sup>
	Índice de desarrollo motor	71.6	13.9	Normal	388	57.8
				Alterado	283	42.2 <sup>b</sup>
B-III	Puntaje compuesto cognitivo	95.3	13.1	Normal	645	96.1
				Alterado	26	3.9 <sup>a</sup>
	Puntaje compuesto lenguaje	86.9	12.4	Normal	614	91.5
				Alterado	57	8.5 <sup>a</sup>
	Puntaje compuesto motor	89.5	12.8	Normal	635	94.6
				Alterado	36	5.4 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> prueba de chi cuadrada diferencia de proporciones entre escala BSID-II mental y B-III cognitiva-lenguaje  $p < 0.0001$ ; <sup>b</sup> diferencia entre BSID-II motor y B-III motor  $p < 0.0001$ .



**Figura 1.** Diferencia de medias del ID Mental BSID-II y del PC-LC B-III.

Nota: Diferencias BSID-B-III: \*  $p < 0.0001$  \*\*  $p=0.0055$ , las barras de error corresponden al intervalo de confianza al 95%. ID MENTAL BSID-II: Índice de Desarrollo Mental Bayley II; PC-LC B-III: Puntaje Compuesto Lenguaje-Cognitivo del Bayley III.

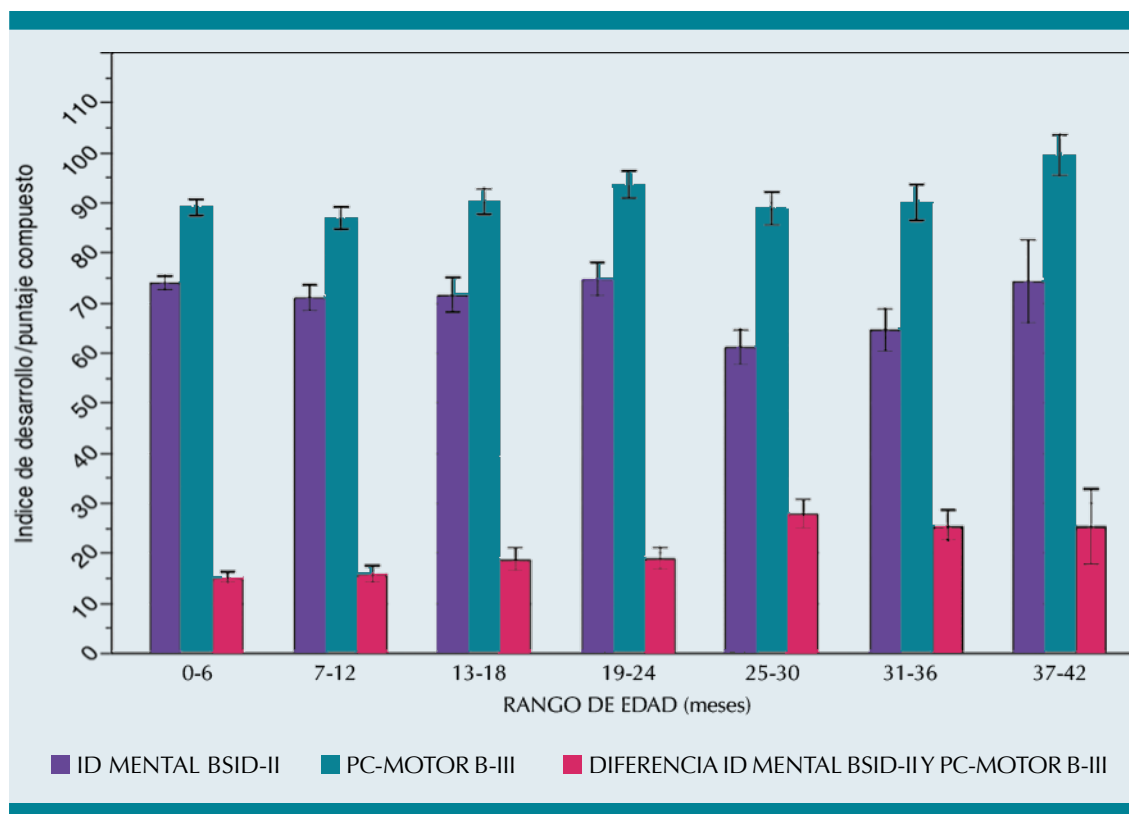
ción ( $r^2 \geq 0.67$ ) sucedió del rango 3 en adelante (12 a 42 meses); mientras que para el área Motora fueron las Puntuaciones MG y MF en los rangos 1 al 4 (0 a 24 meses) y en el rango 6 (30 a 36 meses) con  $r^2 \geq 0.63$  (**Cuadro 3**).

## DISCUSIÓN

Las diferencias encontradas entre las dos versiones del Bayley<sup>2,3</sup> muestran una diferencia de 10 y 18.4 puntos para la subescala mental y de 17.9 puntos para el motor, al grado de suponer que alguna de las dos versiones no hace una estimación adecuada del desarrollo o ambas presentan problemas de sobrestimación o subestimación del desarrollo. Nuestros resultados muestran valores bajos en las estimaciones del desarrollo con el BSID-II, considerando que la población que se tomó como base fueron niños de condi-

ción socioeconómica baja con algún grado de riesgo perinatal, especialmente asfisia perinatal y prematuridad. Estudios anteriores han informado una media de las puntuaciones cognitivas y del lenguaje del B-III mayores en seis a 10 puntos y en la motora en tres a 18 puntos más que sus correspondientes del BSID-II. Estas diferencias se han atribuido a aspectos relacionados con las características metodológicas y de cohortes entre los estudios.<sup>6-11</sup>

Se han reportado diferencias con igual magnitud a la descrita por nosotros en el área motora; pero con menor discrepancia en la mental. Jari *et al.* en el 2013 encontraron que la mediana de la PC-Cog fue 7 puntos más alta que el ID Mental BSID-II; y la PC-Motora (B-III) fue 18 puntos mayor que el ID Motor BSID-II.<sup>11</sup> Nuestros resultados muestran que las diferencias



**Figura 2.** Diferencia de medias del ID Motor BSID-II y PC-Motora (B-III) por rangos de edad\*. Nota: Diferencia, p de F < 0.0001 en todos los pares de barras, las barras de error corresponden al intervalo de confianza al 95%, ID MOTOR BSID-II: Índice de Desarrollo Motor BSID-II; PC MOTOR B-III: Puntaje Compuesto Motor del B-III

**Cuadro 2.** Presencia de alteraciones en el BSID-II respecto a alteraciones en las subescalas correspondientes al B-III

		B-III Cognitivas y/o Lenguaje		
		Normal	Alterado	Total
BSID-II Mental	Normal	467 (69.6%)	24 (3.6%)	491 (73.2%)
	Alterado	131 (19.5%)	49 (7.3%)	180 (26.8%)
		598 (89.1%)	73 (10.9%)	671 (100%)
Kappa 0.2751 (0.1964 - 0.3539) p<0.0001				
		B-III Motora		
		Normal	Alterado	Total
BSID-II Motora	Normal	387 (57.68%)	1 (0.15%)	388 (57.83%)
	Alterado	248 (36.96%)	35 (5.21%)	283 (42.17%)
		635 (94.64%)	36 (5.36%)	671 (100%)
Kappa 0.1373 (0.0936 - 0.1811) p<0.0001				

**Cuadro 3.** Regresión lineal entre los índices de desarrollo y puntuaciones motoras para la predicción del BSID-II a partir de las puntuaciones del B-III

RANGO EDAD	ID MENTAL BSID-II		ID MOTOR BSID-II	
	FÓRMULA DE PREDICCIÓN	r <sup>2</sup>	FÓRMULA DE PREDICCIÓN	r <sup>2</sup>
1	45.58+2.06(Cog)+1.13 (MF)+0.52 (MG) **	.54	40.06+1.03(MF)+3.15(MG) **	.61
2	34.50+3.29 (Cog)+1.64 (LE) **	.54	38.71+0.73 (MF)+3.68 (MG) **	.69
3	15.07+2.54 (Cog)+1.13 (LE)+1.60 (LR)+1.19 (MF)+1.04 (MG) **	.75	26.82+0.69(MF)+5.42(MG) **	.75
4	3.13+2.67 (Cog)+3.49 (LE)+1.18 (LR)+0.99 (MF) **	.84	26.41+1.25(MF)+5.04(MG) **	.65
5	12.76+2.27 (Cog)+3.29 (LE)+1.45 (MF) **	.70	30.90+4.19 (MG) **	.51
6	21.73+4.79 (LE)+1.99 (MF) **	.68	25.90+4.71 (MG) **	.63
7	37.07+5.17 (Cog) **	.81	38.70+3.81 (MG) +	.27
GLOBAL	35.43+2.48 (Cog)+1.00 (LE)+0.97 (MF)+0.63 (MG) -0.14* Meses**	.56	37.38+1.11 (MF)+3.62 (MG) -0.27*Meses**	.58

Nota. Cog: Puntuación Escalar Cognitiva; LR: Puntuación Escalar Lenguaje Receptivo; LE: Puntuación Escalar Lenguaje Expresivo; MF: Puntuación Escalar Motor Fino; MG: Puntuación Escalar Motor Grueso. \*\*p < 0.0001; \*p < 0.05

entre las áreas motoras evaluadas en diferentes grupos de edad, fueron muy parecidas (17.87 puntos), pero aproximadamente el doble (si se considera el promedio de la diferencia del área lenguaje y cognitiva = 14.04) para el caso de las áreas mentales. Por su parte, Yi *et al.* en 2018 informaron que la media de la PC-Cog fue 5.8 puntos superior a los reportados en el ID Mental BSID-II, y la PC-Motora (B-III) fue 7.9 puntos más alta que los puntajes del ID Motor BSID-II.<sup>7</sup> Ambos estudios concluyen que el B-III identifica significativamente menos niños con retrasos en el desarrollo.

Sin embargo, la magnitud de las diferencias entre las áreas cognitivas y de lenguaje del B-III respecto al BSID-II, encontradas en este trabajo también se han descrito en otras investigaciones. Recientemente (en 2020), Çelik *et al.* reportaron diferencias de 13.1 ± 9.1 puntos más altos en el PC-Cog y 8.6 ± 8 en el PC-LC (B-III) que el ID Mental BSID-II; y 14.4 ± 10.5 puntos más en la PC-Motora (B-III) respecto al ID Motor BSID-II.<sup>12</sup> Resultados similares ya habían sido descritos por Vohr en el 2012, al describir puntuaciones

más altas con el B-III que las obtenidas en el BSID-II en ambos ID. También plantearon que el manual de B-III establece que la PC-Cog es siete puntos más alta que el ID Mental BSID-II; y que, en su cohorte, fueron 11 puntos más altos.<sup>9</sup> Otro estudio, observaron diferencias de hasta 1 SD más alta en el PC-Cog que el ID Mental BSID-II; las medias del PC-Motora (B-III) fueron 9.0 ± 11.9 puntos superiores al ID Motor BSID-II.<sup>13</sup> Los mismos autores al utilizar los puntos de corte propuestos por las pruebas, reportaron que el 40 % de los niños de su muestra, fueron clasificados con menor retraso con el B-III en la parte cognitiva, mientras que sólo 1 (< 2%) como más severo. En nuestros datos 19.5 % fueron calificados más altos con el B-III y sólo 3.6 % más bajo (Tabla 2) considerando que sólo diferenciamos normal contra alterado (PC o ID < 70: < 2 SD). De lo anterior se desprende como una vía de salida, ajustar los puntos de corte siguiendo criterios de nuevas normalizaciones o predicciones.<sup>11,12,14,15</sup> Aunque ello limita las posibilidades de establecer comparaciones entre distintas versiones e incluso pruebas a partir de las puntuaciones estandarizadas.

El análisis que se presenta toma como base a las *puntuaciones estandarizadas*, las cuales representan la posición de esa puntuación respecto a su distribución alrededor de la media de una muestra de referencia o normativa. Con relación a esas normas, los resultados pueden interpretarse en ambas escalas con relación a la media de 100 y su magnitud en términos de la desviación estándar (DS) igual a 15 para los Índices de Desarrollo del BSID-II y Puntuaciones compuestas para el B-III. Por lo mismo las puntuaciones de la muestra inferiores a la norma en ambas versiones, pero más cercanas al B-III (0.29 a 0.87 DS) que en el BSID-II (1.54 a 1.89 DS). Otros estudios han reportado desempeños más bajos en población de niños mexicanos aplicando el Bayley u otras pruebas de desarrollo, por lo mismo los resultados mostrados por nuestros niños nos parecen adecuados, considerando que se trata de una población de alto riesgo.<sup>16-19</sup>

No existe un supuesto por el cual se deba asumir que las diferencias entre una y otra versión de las escalas sean constantes con relación a la edad; los valores pueden variar por razones intrínsecas a la construcción de las mismas escalas ofreciendo mayor o menor dificultad para transformar las puntuaciones en las poblaciones normativas y en las poblaciones clínicas; y por razones extrínsecas como la mayor o menor afectación del desarrollo en los grupos de edad.

Los estudios deben asumir que las diferencias pueden cambiar con la edad o momento del desarrollo, en nuestro estudio, por ejemplo, tuvieron mayor variación en los componentes mentales/cognitivo-Lenguaje y para el caso del BSID-II, las medias fueron muy cercanas al valor 70 lo cual origina una mayor proporción de casos clasificados como alterados, incrementando la diferencia de proporciones de alteración de una prueba respecto a otra. Sin embargo, es en estos tipos de población de riesgo en las que debe compararse y evaluarse las estimaciones que realizan las pruebas pues son los usuarios de mayor interés y

en quienes las decisiones se toman a partir de los parámetros numéricos y categóricos.

Otro aspecto que puede generar sesgos en la puntuación alcanzada corresponde a los criterios de inicio y suspensión, el inicio cuando el niño es capaz de realizar un número de ítems de forma consecutiva asumiendo que puede realizar todos los previos y la detención, cuando el niño ya no puede realizar de forma continua un número determinado de ítems, deteniéndose la evaluación de los subsecuentes. El que los formatos se dividan en cinco para el caso del B-III, mientras que en el BSID-II sólo en dos, influye en que las posibilidades de detención sean mayores en el BSID-II ya que el rezago de uno de sus componentes puede frenar el desarrollo de toda la escala. Mientras que el B-III permite el avance de las otras escalas si la dificultad se expresa solo en una de ellas. Ambos aspectos determinan que la variación entre las escalas dependa de la distribución de ítems que representan las subescalas que la componen y, en ese sentido, al existir una mayor probabilidad de detener la aplicación con el BSID-II, se estaría subestimando el potencial de desarrollo con que cuenta el niño.<sup>8,20</sup>

Se ha señalado que las diferencias en los puntajes en pruebas similares, pero con inicio o suspensión inadecuados no permiten una distinción precisa de los niveles de habilidad.<sup>20</sup> Los puntos de inicio y suspensión se han ampliado y mejorado en el B-III buscando impactar en las discrepancias en los puntajes; se estableció que los niños deben acreditar los primeros tres ítems consecutivos de su rango de edad para avanzar en la evaluación y se detiene cuando el niño deja de acreditar cinco ítems consecutivos, esta indicación supone una mayor probabilidad de que el niño logre un puntaje directo mayor considerando que cada punto puede equivaler a unos dos a cuatro puntos de la *puntuación estandarizada*, según la edad y la escala. También debe considerarse cambios seculares en las muestras y un probable efecto Flynn.<sup>21</sup>

El análisis de regresión está orientado a encontrar una fórmula que permita transformar los datos de una valoración hacia la otra y comparar resultados, así como integrar datos en seguimientos a largo plazo en determinados grupos poblacionales o en riesgo. Cuando se intenta hacer la predicción de los valores del BSID-II Mental se encontró que la incorporación de la Escala Cognitiva (Cog) tiene la mayor relevancia, pero incorporar además los valores de la subescala de LE y MF mejora la  $r^2$  de la regresión. La predicción del BSID-II Motora dependió predominantemente de las puntuaciones MG del B-III y en algunas edades aportaba, en menor importancia, la puntuación MF (**Cuadro 3**), esto se explica porque indicadores de la función motriz fina que implican procesos visoperceptuales y praxias tempranas tienen también un componente cognitivo y de esa forma estaban ubicados en la BSID-II. Una limitación del estudio es no poder predecir escalas específicas del B-III a partir del BSID-II, pues al ser éstas más globales, el error de la predicción es alto. La validez externa de los hallazgos es relativa a la prueba, aunque las características del desarrollo de los niños pueden implicar algunas variaciones, al trabajarse sobre valores normalizados y ser los valores de la varianza similares a los previstos en los manuales y otros reportes, debe asumirse como susceptibles de generalizarse en otros grupos de riesgo.

## CONCLUSIÓN

Existen diferencias importantes en las estimaciones del desarrollo hechas con las dos versiones del Bayley, El BSID-II califica más bajo el desarrollo que el B-III en una población de riesgo perinatal. Dichas diferencias en la estimación se pueden explicar por las muestras de referencia utilizadas en la normalización, los criterios de inicio y suspensión durante la aplicación de las escalas y los métodos de determinación de las puntuaciones.

## Agradecimientos

Agradecemos a los expertos en diagnóstico del desarrollo infantil del Centro de Investigación del Neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría: Jasbet Zapoteco Nava; Aline Morales Ramírez; Esperanza Ontiveros Mendoza; Beatriz Menes Arzate y Olivia Arzate Rivera.

## REFERENCIAS

1. Lowe JR, Erickson SJ, Schrader, R., Duncan AF. Comparison of the Bayley II Mental Developmental Index and the Bayley III Cognitive Scale: are we measuring the same thing? *Acta Paediatr.* 2012;101(2):e55-e58. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02517.x>
2. Bayley, N. *Bayley Scales of Infant Development*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation. 1993.
3. Bayley, N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation. 2006.
4. Johnson S, Marlow N. Developmental screen or developmental testing? *Early Hum Dev.* 2006;82(3):173-183. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.01.008>
5. Pérez-López J, de la Nuez AGB, Martínez-Fuentes MT, Díaz-Herrero Á, Sánchez-Caravaca J, Fernández-Rego FJ, *et al.* Las escalas Bayley BSID-I frente a BSID-II como instrumento de evaluación en Atención Temprana. *Anales de Psicología/Annals of Psychology.* 2012;28(2):484-489. <https://doi.org/10.6018/analesps>
6. Anderson PJ, De Luca CR., Hutchinson, E., Roberts, G., Doyle, L. W. Underestimation of developmental delay by the new Bayley-III Scale. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(4):352-356. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2013.11.012>
7. Yi YG, Sung IY, Yuk JS. Comparison of second and third editions of the Bayley Scales in children with suspected developmental delay. *Ann Phys Rehabil Med.* 2018;42(2):313. <https://doi.org/10.5535/arm.2018.42.2.313>
8. Moore T, Johnson S, Haider S, Hennessy E, Marlow N. Relationship between test scores using the second and third editions of the Bayley Scales in extremely preterm children. *J Pediatr.* 2012;160(4):553-558. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.09.047>
9. Vohr BR, Stephens BE, Higgins RD, Bann CM, Hintz SR, Das A, *et al.* Are outcomes of extremely preterm infants improving? Impact of Bayley assessment on outcomes. *The Journal of Pediatrics.* 2012;161(2):222-228. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.01.057>
10. Reuner G, Fields AC, Wittke A, Löpprich M, Pietz J. Comparison of the developmental tests Bayley-III and Bayley-II in 7-month-old infants born preterm. *Eur J Pediatr.* 2013; 172:393-400. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1902-6>
11. Jary S, Whitelaw A, Walløe L, Thoresen M. Comparison of Bayley-2 and Bayley-3 scores at 18 months in term infants

- following neonatal encephalopathy and therapeutic hypothermia. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(11):1053-1059. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12208>
12. Çelik P, Ayranci Sucaklı I, Yakut HI. Which Bayley-III cut-off values should be used in different developmental levels? *Turk J Med Sci.* 2020; 50:764-770. <https://doi.org/10.3906/sag-1910-69>
  13. Sharp M, DeMauro SB. Counterbalanced comparison of the BSID-II and Bayley-III at eighteen to twenty-two months corrected age. *J Dev Behav Pediatr.* 2017;38(5):322-329. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000441>
  14. Kaya-Kara O, Kerem-Gunel M, Yigit S. Correlation of the Bayley scales of infant-toddler development-and neuro-sensory motor assessment in preterm infants during the first year of life. *Turk J Pediatr.* 2019;61(3): 399-406. <https://doi.org/10.24953/turkjp.2019.03.012>
  15. Duncan AF, Bann C, Boatman C, Hintz SR, Vaucher YE, Vohr BR, *et al.* Do currently recommended Bayley-III cutoffs overestimate motor impairment in infants born < 27 weeks gestation? *J Perinatol.* 2015;35(7):516-521. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.243>
  16. Mendoza-Sánchez V, Hernández-Negrete LE, Cázarez-Ortiz M, *et al.* Neurodesarrollo en niños con cardiopatía congénita a los 30 meses de edad. *Rev Mex Pediatr.* 2019;86(4):143-146. <https://doi.org/10.35366/SP194C>
  17. Rivera-González R, Villanueva-Romero Y, Amaro-López L, Sánchez-Pérez C, Figueroa-Olea M, Soler-Limón KM. Validez concurrente de las cartillas de vigilancia para identificar alteraciones en el desarrollo del lactante. *Ciencias Clínicas,* 2014;15: 22-29. <https://doi.org/10.1016/j.cc.2014.08.001>
  18. Rivera-González R, Sánchez C, Corral-Guille I, Figueroa-Olea M, Soler-Limón K, Martínez-Vázquez I, *et al.* Edad de presentación de los reactivos del Test de Denver II en Niños de 0 a 4 años de edad del Estado de Morelos. *Salud mental,* 2013; 36(6): 459-470. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0185-33252013000600003&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252013000600003&lng=es)
  19. Sánchez C, Rivera-González R, Martínez-Vázquez I, Corral-Guille I, Figueroa-Olea M, Cázarez A, Soler-Limón KM. Indicadores de desarrollo del CAT/CLAMS en lactantes de una comunidad urbana de México. Reporte preliminar. *Revista Mexicana de Pediatría,* 2008;75(5); 217-227.
  20. Gagnon SG, Nagle RJ. Comparison of the revised and original versions of the Bayley Scales of Infant Development. *Sch Psychol Int.* 2000;21(3),293-305. <https://doi.org/10.1177/0143034300213006>
  21. Flynn JR. Searching for justice: The discovery of IQ gains over time. *American Psychologist,* 1999;54(1):5-20. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.54.1.5>

## Manejo toracoscópico sin pleurodesis en neumotórax espontáneo primario

### Thoracoscopic management without pleurodesis in primary spontaneous pneumothorax.

Sofía Brenes-Guzmán, Izchel Valdéz-García, Pierre Jean-Aurelus, José Luis González-Chávez

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La acumulación de aire en la cavidad pleural sin una patología aparente se denomina Neumotórax Espontáneo Primario (NEP), su causa principal es ruptura de bulas subpleurales (BS). Se presenta sobre todo en adolescentes, pero tiene baja incidencia de 3.4:100,000, por lo que el tratamiento se basa en guías con recomendaciones internacionales en adultos, series de casos o revisiones sistemáticas.

**OBJETIVO:** Describir el manejo, experiencia quirúrgica, evolución y estancia hospitalaria en los pacientes con NEP por bulas en nuestro centro.

**CASO CLÍNICO:** Se describe el manejo en 7 pacientes pediátricos, con edad promedio entre los 12 y 16 años, quienes presentaron neumotórax mayores. Se realizó manejo conservador con drenaje pleural con persistencia de fuga a las 48-72 horas, por lo que se decidió realizar resección de BS con engrapadora lineal por toracoscopia video-asistida (TVA), no se realizó pleurodesis mecánica o química por el riesgo de las complicaciones propias. A las 48 horas postquirúrgicas se retiró el drenaje pleural con remisión de la enfermedad y los pacientes se egresaron a las 72 horas postquirúrgicas. A los 8 meses de evolución persisten sin recaída.

**CONCLUSIÓN:** El uso de manejo conservador en pacientes pediátricos sin importar el tamaño del neumotórax, no debe sobrepasar las 24-48 horas para el manejo quirúrgico, con ello se disminuye el tiempo de estancia hospitalaria y comorbilidades asociadas, además la resección de BS con engrapadora lineal mecánica sin pleurodesis es un tratamiento seguro hasta el momento sin datos de recidiva, como se comprueba en esta serie de casos.

**PALABRAS CLAVE:** Neumotórax espontáneo primario, bulas subpleurales, toracoscopia video asistida.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Air accumulation in pleural cavity without a cause can be classified as primary spontaneous pneumothorax and the main problem is subpleural bullae rupture. Mostly is present in adolescents and has a low incidence of 3.4:100 000. The management is based on adult guidelines recommendations or systematic reviews.

**OBJECTIVE:** Describe the management in pediatric patients with primary spontaneous pneumothorax secondary to subpleural bullae, surgery experience, outcome and hospital stay days.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.

**Recibido:** 27 de julio de 2022

**Aceptado:** 23 de enero de 2023

#### Correspondencia

Sofía Brenes Guzmán  
sofiabrenesg1992@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Brenes-Guzmán S, Valdéz-García I, Jean-Aurelus P, González-Chávez JL. Manejo toracoscópico sin pleurodesis en neumotórax espontáneo primario. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (3): 198-203.



**CLINICAL CASE:** Seven pediatric patients were observed in these clinical series, aged between 12 and 16 years old, with mayor pneumothorax. They all have been managed with conservative treatment and have persistence of air leak up to 48-72 hours, so then it was decided to remove the bullae with lineal stapler by thoracoscopic video-assisted approach. Pleurodesis was not performed in these cases. The pleural tube was removed 48 hours later and then they were discharged. 8 months after the surgery they remain without exacerbation.

**CONCLUSIONS:** The conservative management in pediatric patients must not exceed 24-48 hours of vigilance without improvement to offer surgery and have less days of hospital stay and comorbidities, the resection of bullae with lineal mechanical stapler without pleurodesis is a safe choice without recurrence, as it is proved in this report.

**KEYWORDS:** Primary spontaneous pneumothorax, subpleural bullae, video-assisted thoracoscopy.

## ANTECEDENTES

La acumulación de aire en la cavidad pleural sin una patología aparente se denomina Neumotórax Espontáneo Primario (NEP), principalmente es secundario a ruptura de Bulas Subpleurales (BS).<sup>1</sup> Se presenta en adolescentes o adultos jóvenes con incidencia general de 3.4:100,000, de los cuáles sólo el 10-25% son pacientes pediátricos y es debido a la baja incidencia que no existen guías dirigidas al tratamiento en este grupo etario, por lo que se utilizan las recomendaciones en adultos de la guías internacionales de la *British Thoracic Society* (BTSG) y *American College of Chest Physicians* (ACCP),<sup>2</sup> así como recomendaciones a partir de revisiones sistemáticas de evidencia en tratamiento pediátrico.<sup>3</sup>

Generalmente, los pacientes presentan las mismas características como estatura alta y complexión delgada. El cuadro clínico se presenta con dolor torácico opresivo de inicio agudo súbito con tos agregada que progresa a disnea y se confirma diagnóstico de NEP mediante radiografía de tórax. Para determinar el manejo se clasifica como mayor o menor con la fórmula

de *Light* (menor o mayor a 3 cm),<sup>4</sup> la BTSG (2 cm entre el borde lateral del pulmón y la pared torácica), y la ACCP (3 cm entre el pulmón y pared apical torácica).<sup>5</sup>

Además de la cantidad de neumotórax, es importante la sintomatología y el número de evento (primero o recurrente). Las guías internacionales (BTSG y ACCP) dictan manejo conservador ante un NPE menor con sintomatología leve, incluso colocación de drenaje pleural si la fuga persiste a las 48 horas en pacientes pediátricos según recomendaciones actuales, entonces se ofrece manejo quirúrgico con tomografía previa para planeación, mientras que al tratarse de un NEP mayor se ofrece tratamiento quirúrgico inmediato.<sup>6,7,8,9</sup>

El tratamiento quirúrgico es la resección con endograpadora de las bulas subpleurales mediante TVA bajo intubación bronquial selectiva con drenaje pleural mínimo 48 horas posteriores.<sup>10,11</sup> El objetivo es eliminar la causa de la fuga, re-expansión completa del parénquima pulmonar, y se ha descrito la pleurodesis mecánica para disminuir el riesgo de recidiva, sin embargo, se

ha demostrado también que la pleurodesis mecánica o química se ve asociada a complicaciones como adherencias firmes, sangrado, hematoma e incluso infección, por lo que no se recomienda ampliamente. El tratamiento quirúrgico en conjunto disminuir morbilidad.<sup>11,12,13</sup>

## CASOS CLÍNICOS

Se describe el manejo en 7 pacientes (**Cuadro 1**) con rangos de edad entre los 12 y 16 años de edad, quienes al momento de su ingreso al hospital evidenciaron neumotórax mayor por medio de radiografía de tórax (**Figura 1**). Uno se encontraba hospitalizado en tratamiento y presentaba neumotórax espontáneo.

Los pacientes refieren padecimiento con dolor súbito opresivo torácico que iba en aumento, se agregó tos y finalmente algunos llegaron a la disnea leve; tres se encontraban en sueño

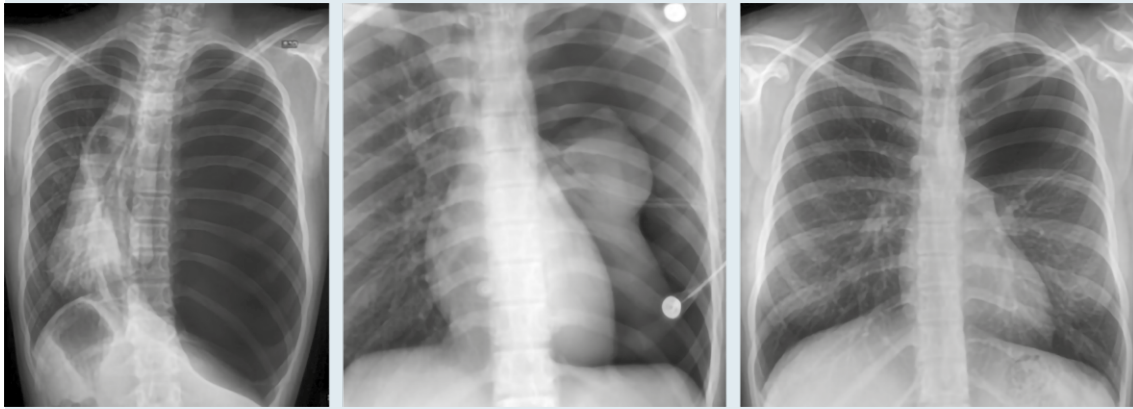
profundo, otro durante un vuelo aéreo y dos al final de hacer actividades físicas. Tres de los pacientes contaba con comorbilidades, 2 con padecimiento oncológico en remisión y una más con antecedente de cardiopatía.

El manejo inicial fue conservador con drenaje pleural, entre 72 horas hasta 5 días, dónde el NEP persiste (**Figura 2**), se realizó en todos tomografía computarizada de tórax para plan quirúrgico, evidenciar las lesiones y valoración contralateral (**Figura 3**). Finalmente, se realizó resección de bulas con engrapadora por TVA (**Figura 4**) dónde se disecaron las bulas de tejidos circundantes y con engrapadora mecánica se realizó la resección completa de las mismas con margen de parénquima sano, se dejó tubo pleural con sello de agua por el primer puerto de trabajo. En las 48-72 horas postquirúrgicas se retiró drenaje pleural con datos clínicos y radiológicos de remisión de la enfermedad (**Figura 5**)

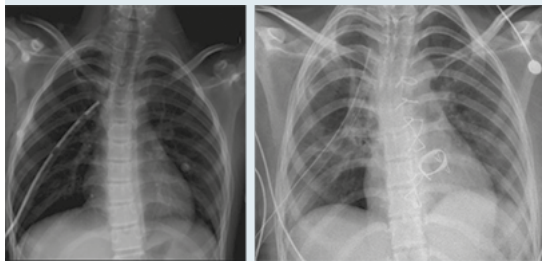
**Cuadro 1.** Características generales de los 7 pacientes incluidos en el estudio

P	Edad (años)	Comorbilidades	Presentación clínica *	Presentación radiológica **	Tratamiento inicial	Tratamiento definitivo	Seguimiento a 8 meses
1	13	Ninguna	Durante sueño profundo	Neumotórax izquierdo mayor	Conservador 72 horas	Resección de bulas por TVA	Sin recidiva
2	13	Tumor de vaina de nervio periférico en remisión	Durante actividad física	Neumotórax derecho mayor	Conservador 48 horas	Resección de bulas por TVA	Sin recidiva
3	16	Ninguna	Durante sueño profundo	Neumotórax derecho apical mayor	Conservador 48 horas	Resección de bulas por TVA	Sin recidiva
4	16	Ninguna	Durante un vuelo	Neumotórax izquierdo mayor		Resección de bulas por TVA	Sin recidiva
5	16	Síndrome de Marfan	Durante sueño profundo	Neumotórax derecho mayor	Conservador 24 horas	Resección de bulas por TVA	Sin recidiva
6	12	Ninguno	Al final de actividad física.	Neumotórax derecho apical mayor	Conservador 48-72 horas	Resección de bulas por TVA	Sin recidiva
7	14	Leucemia Linfoblástica Aguda	Hospitalizado para administración de quimioterapia	Neumotórax bilateral mayor	Conservador 72 horas	Resección de bulas por TVA	Sin recidiva

P: paciente, \*Todos los pacientes del estudio refieren un dolor opresivo, progresivo torácico que incluso evoluciona a disnea, pero cambia la situación en la que se encuentran, \*\* Se utilizó fórmula de Light para clasificación del neumotórax (mayor o menor de 3 cm)



**Figura 1.** Pacientes pediátricos, con rangos de edad entre los 12 y 16 años de edad quienes al momento de su ingreso al hospital evidenciaron neumotórax mayor por medio de radiografía de tórax.

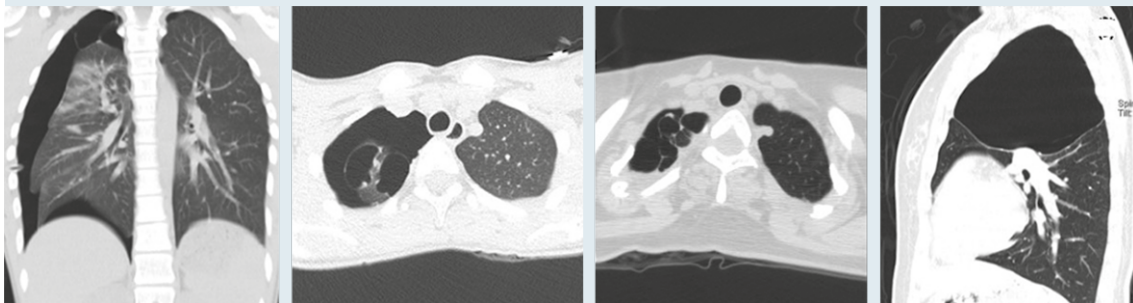


**Figura 2.** El manejo inicial fue conservador con drenaje pleural entre 72 horas y 5 días, donde el NEP persiste.

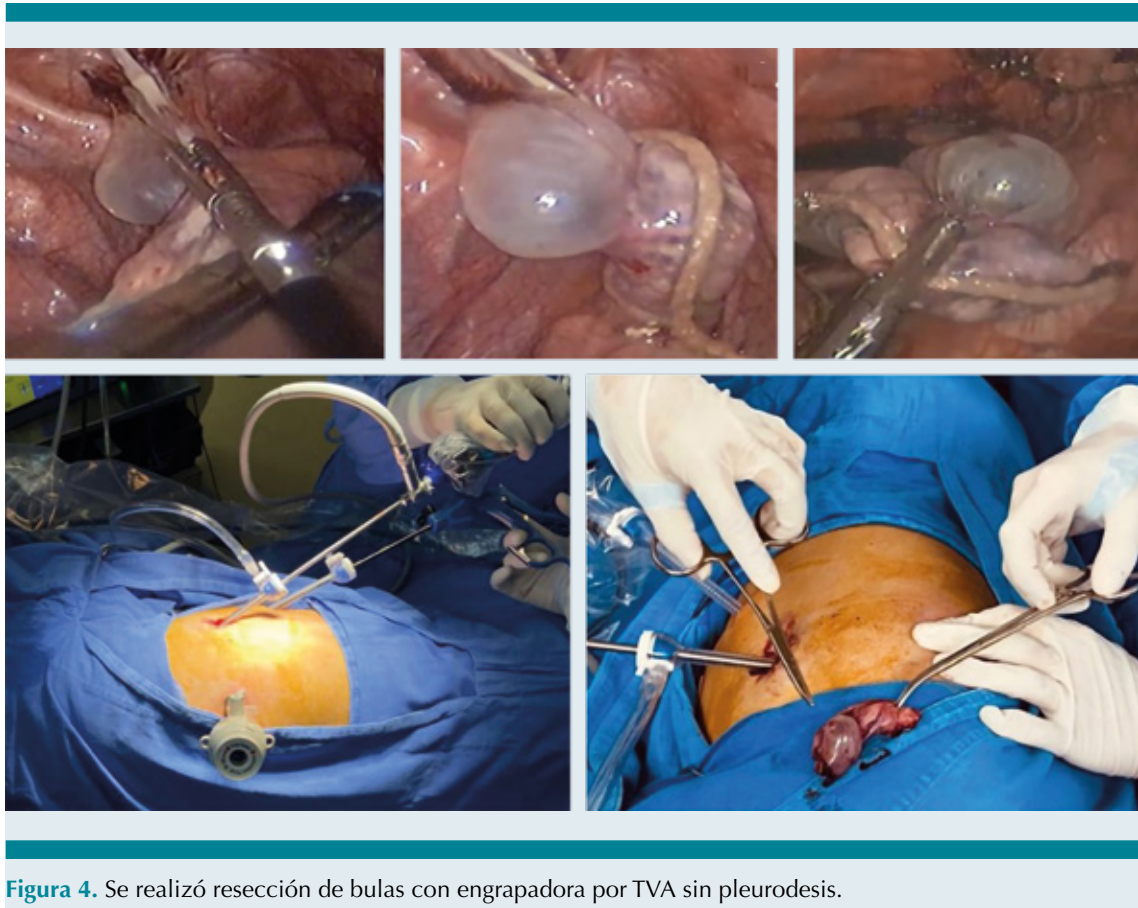
con egreso en las 24 horas posteriores. Se realizó seguimiento de los pacientes a los 8 meses de evolución aún sin presencia de recidiva.

### DISCUSIÓN

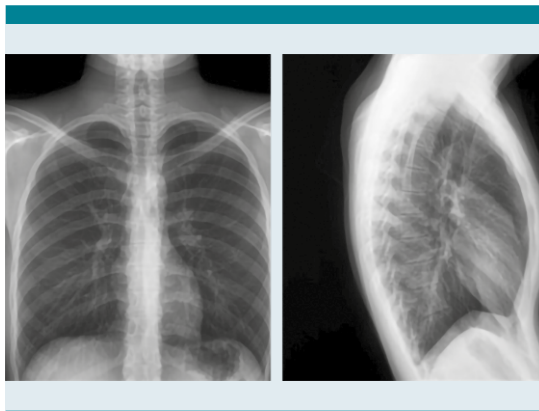
Ante un tratamiento quirúrgico oportuno en un NEP se puede reducir la morbilidad, los días de estancia hospitalaria y uso de narcóticos en los pacientes pediátricos.<sup>2</sup> En la edad pediátrica en general, la reincidencia sin importar el tipo de manejo brindado, tras el primer episodio de NEP secundario a bulas subpleurales es del 50%



**Figura 3.** Se realiza tomografía computarizada de tórax para plan quirúrgico, evidenciar las lesiones y valoración contralateral.



**Figura 4.** Se realizó resección de bulas con engrapadora por TVA sin pleurodesis.



**Figura 5.** A las 48-72 horas postquirúrgicas se retiró drenaje pleural con datos clínicos y radiológicos de remisión de la enfermedad con egreso a las 24 horas posteriores.

al 60% de los casos.<sup>1</sup> Se ha evidenciado que el tratamiento conservador más allá de las 24-48 horas, que hasta el momento es el de elección en pediatría, puede ser resolutivo, sin embargo tiene mayor tasa de recidiva y morbilidad a largo plazo, ya que se ha evidenciado múltiples cuadros que además conllevan a más eventos de hospitalización y mayor estancia hospitalaria, es por ello que se prefiere actualmente ofrecer manejo quirúrgico de forma temprana (no más de 48 horas de vigilancia).

El tratamiento quirúrgico por TVA ha mostrado ser eficaz, seguro y reproducible con una disminución de la tasa de hasta del 20%, asegurando así una curación más rápida con

menos complicaciones como dolor e infección.<sup>7,11-14</sup>

La resección de las bulas subpleurales con engrapadora mecánica y pleurodesis mecánica o química por TVA es el tratamiento estándar más descrito para NEP que cumple con los objetivos de eliminar la causa de fuga, reexpansión completa de parénquima pulmonar y evitar recidiva.<sup>8,9</sup> pero se ha demostrado en la actualidad que la pleurodesis puede llegar a generar mayor comorbilidad a futuro, por lo que se intenta evitar en estos pacientes y hasta este momento los resultados inmediatos han sido excelentes y en el seguimiento a 8 meses los pacientes continúan sin recidiva.<sup>11,13,14</sup>

## CONCLUSIONES

La resección de las bulas subpleurales con engrapadora mecánica por toracoscopia es el tratamiento estándar que disminuye la tasa de recidiva hasta 20% y se evita el uso de pleurodesis para ampliar más éste tiempo sin enfermedad. En esta serie de casos se demuestra que el tratamiento quirúrgico no solo es una técnica reproducible, con excelentes resultados y con disminución de las comorbilidades, sino que también tiene sustento para realizarla de forma temprana para mejorar aún más la evolución de los pacientes.<sup>8,9,11,14,15</sup>

## REFERENCIAS

- Miscia ME, Lauriti G, Lisi G, Riccio A, Lelli Chiesa P. Management of Spontaneous Pneumothorax in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Pediatr Surg* 2020; 30 (1): 2-12.
- Lewit RA, Tutor A, Albrecht A, Weatherall YZ, Williams RF. Pediatric Spontaneous Pneumothorax: Does Initial Treatment Affect Outcomes? *Jou Surg Res* 2021; 259: 532-537.
- Engwall-Gill AJ, Weller JH, Rahal S, Etchill E, Kunisaki SM, Nasr IW. Early risk factors of operative management for hospitalization children with spontaneous pneumothorax. *J Pediatr Surg* 2022; S0022-3468 (22): 00331-1.
- Elisa Cerchia, Maria Luisa Conighi, Cosimo Bleve, Salvatore Fabio Chiarenza, et al. Feasibility of a Standardized Management for Primary Spontaneous Pneumothorax in Children and Adolescents: A Retrospective Multicenter Study and Review of the Literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2020; 30 (7) 841-846.
- Baumann MH. Management of spontaneous pneumothorax. *Clin Chest Med* 2006; 27 (2): 369-81.
- Hung C-S, Chen Y-C, Yang T-F, Huang FH. Systematic review and meta-analysis on juvenile primary spontaneous pneumothorax: Conservative or surgical approach first? *PLoS ONE*. 2021;16(4): e0250929.
- Williams K, Lautz TB, Leon AH, Oyetunji TA. Optimal timing of video-assisted thoracoscopic surgery for primary spontaneous pneumothorax in children. *J Pediatr Surg* 2017; 53 (9): 1858-186.1
- Demir M, Akin M, Kaba M, Filiz Ş, et al. Thoracoscopic Resection in the Treatment of Spontaneous Pneumothorax. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 2020; 25; 54 (1): 94-97.
- Zhang, Z., Du, L., Feng, H., Lian, C., Liu, D. Pleural abrasion should not routinely preferred in treatment of primary spontaneous pneumothorax. *J Thorac Dis* 2017; 9: 1119-25.
- Mármol-Cazas EE, Martínez-Somolinos S, Baldó-Padró R, Rubio-Garay MM, et al. Eficacia y morbimortalidad del tratamiento quirúrgico mediante videotoracoscopia y pleurodesis con talco del neumotórax espontáneo primario. *Cir Esp* 2011; 89 (7): 463-467.
- Jiménez-Arribas P, López-Fernández S, Laín-Fernández A, Guillén-Burrieza G, et al. Spontaneous pneumothorax in children: factors associated with their recurrence. *Cir Pediatr* 2015; 28: 200-4.
- Tschopp JM, Bintcliffe O, Astoul P, Canalis E, Driesen P, et al. ERS task force statement: diagnosis and treatment of primary spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 2015; 46: 321-35.
- Dokhan AL, Abd Elaziz M E. Influence of timing of chest tube removal on early outcome of patients underwent lung resection. *Journal of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery* 2016; 24 (1): 86-93.
- Xing T, Li X, Liu J, Huang Y, et al. Early removal of chest tubes leads to better short-term outcome after video-assisted thoracoscopic surgery lung resection. *Ann Transl Med* 2020; 8 (4): 101.
- Lawrence AE, Huntington JT, Savoie K, Dykes M, et al. Improving care through standardized treatment of spontaneous pneumothorax. *J Pediatr Surg* 2021; 56 (1): 55-60.

## Hipertensión arterial renovascular en niños. Informe de tres casos

### Renovascular arterial hypertension in children. Three case report.

Junior R. Gahona-Villegas,<sup>1</sup> Pamela Reyes-Jurado,<sup>2</sup> Raúl E. Ríos-Méndez<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La hipertensión (HTA) renovascular es una patología poco frecuente en la edad pediátrica, existe compromiso del flujo sanguíneo renal por obstrucción de su arteria. La confirmación del diagnóstico se realiza mediante angiografía digital de sustracción. La HTA debe ser controlada con terapia antihipertensiva. El tratamiento resolutivo es mediante angioplastia percutánea con balón o *stent*.

**CASOS CLÍNICOS:** Se presentan tres casos de niños de 1, 5 y 10 años con HTA a quienes se les realizó estudios de laboratorio e imagen no invasivos con resultados no concluyentes. Dada la alta sospecha de estenosis renal, se les realizó angiografía renal por cateterismo evidenciando estenosis de la arteria renal principal o de sus ramas, en el mismo acto se hizo angioplastia con balón en los 3 casos. Se logró disminuir y mantener la presión arterial inferior al  $p < 95$  sin medicación en dos de los casos. A los 3 años de seguimiento, solo uno de ellos mantiene medicación antihipertensiva y requiere nueva dilatación con balón y colocación de *stent*.

**CONCLUSIONES:** En esta serie los métodos de diagnóstico por imagen no invasivos no fueron concluyentes, informando solamente acerca de la asimetría renal. Niveles elevados de renina, aldosterona y alcalosis mixta generan alta sospecha para el diagnóstico. El tratamiento con IECA y ARA II no tuvo repercusión en la función renal y podrían ser considerados como primera línea de tratamiento bajo monitoreo constante. La angiografía por cateterismo fue diagnóstica y terapéutica en el mismo acto.

**PALABRAS CLAVE:** hipertensión arterial, niños, estenosis arteria renal, angiografía renal, hiperreninemia.

#### Abstract

**INTRODUCTION:** Renovascular hypertension (HTN) is an infrequent disease in children caused by compromised renal blood flow due to artery obstruction. Confirmation of the diagnosis is made by digital subtraction angiography. HTN must be controlled with antihypertensive therapy. Definite treatment is by percutaneous angioplasty with a balloon or *stent*.

**CLINICAL CASES:** Three cases of children of 1, 5 and 10 years of age with HTN who underwent non-invasive laboratory and imaging studies with inconclusive results are presented. Given the high suspicion of renal stenosis, renal catheterization angiography was performed, evidencing stenosis of the main renal artery or its branches. Balloon angioplasty was performed in the same act in all 3 cases. It was possible to reduce and maintain blood pressure below  $p < 95$  without medication in two of the cases. Follow-up was in 3 years, only one maintains antihypertensive medication; requires new balloon dilation and *stent* placement.

**CONCLUSIONS:** In this case-series, non-invasive imaging methods were inconclusive, reporting only renal asymmetry. Elevated levels of renin, aldosterone, and mixed alkalosis generate high suspicion for the diagnosis. Treatment with ACE inhibitors and ARA II had no impact on renal function and could be considered first line treatment under constant monitoring. Angiography by catheterization was diagnostic and therapeutic in the same act.

**KEYWORDS:** hypertension, children, renal artery stenosis, renal angiography, hyperreninemia.

<sup>1</sup> Jefe del departamento de Nefrología-Diálisis y Trasplante Renal

<sup>2</sup> Residente de la subespecialidad de Nefrología Pediátrica

<sup>3</sup> Ex Jefe del departamento de Hemodinamia Pediátrica  
Hospital de niños Baca Ortiz, Quito, Ecuador

**Recibido:** 1 de marzo de 2021

**Aceptado:** 10 de febrero de 2023

#### Correspondencia

Reyes-Jurado Pamela  
pamereyes2591@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Gahona-Villegas JR, Reyes-Jurado P, Ríos-Méndez RE. Hipertensión arterial renovascular en niños. Informe de tres casos. Acta Pediatr Mex 2023; 44 (3): 204-209.

## ANTECEDENTES

La hipertensión (HTA) renovascular se define como la elevación de la presión arterial sistémica, resultante de una lesión en la arteria renal que disminuye el flujo sanguíneo a una parte o todo el riñón, ya sea uni o bilateral.<sup>1</sup> Corresponde al 10% de los casos de hipertensión arterial sistémica dentro de la población pediátrica.<sup>2-4</sup> Histológicamente el 70% presenta fibrodisplasia muscular.<sup>5</sup>

La mayoría de los pacientes son asintomáticos y por tanto su diagnóstico recae en la sospecha clínica tras descartar otras patologías y es importante el diagnóstico y manejo anti hipertensivo temprano con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (IECA, ARA II).<sup>4</sup>

Cuando los métodos no invasivos no son suficientes para confirmarlo, se recurre a la angiografía digital para llegar al diagnóstico. Una ventaja es que permite la corrección quirúrgica de la estenosis renal durante el mismo acto mediante angioplastia percutánea con balón e implante de *stent*.<sup>2-4,6</sup> A continuación se presenta tres casos clínicos del Hospital Pediátrico de referencia del país diagnosticados con HTA renovascular y una revisión de la literatura actual más relevante.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Niño de 8 meses de edad con diagnósticos de neumonía, desnutrición grave y crisis hipertensiva (178/136mmHg, >p99) asociada a cefalea. Se realizaron exámenes y se encontró: función renal conservada, hiperreninemia, hiperaldosteronemia, alcalosis mixta, perfil inmunológico negativo, metanefrinas en orina y sangre normales. (**Cuadro 1**)

**Cuadro 1.** Laboratorios Pre-Dilatación con Balón

Laboratorios Pre-Dilatación con Balón			
	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sodio (mmol/L)	139	141	132
Potasio (mmol/L)	4,15	4,42	4,35
pH	7,51	7,50	7,52
pCO2 (mmHg)	33	33	34
HCO3 (mmol/L)	26	27	27,8
Renina (ng/ml)	11.78	15.8	17.8
Aldosterona (pg/ml)	67	63	65

Ecografía renal 2D reportó asimetría renal de 0.6mm (Doppler mostró valores dentro de rangos normales). Tomografía axial reportó arteria renal izquierda con estrechamiento de 0.1mm en tercio proximal. En la angio-resonancia la arteria renal izquierda permeable, sin poder confirmar la presencia de estenosis. El tratamiento para la HTA consistió en administración de losartán con mejoría de presión arterial (120/86 mmHg). La creatinina sérica, urea y conteo sanguíneo permanecieron normales incluso luego del inicio de los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II). (**Cuadro 2**).

En el transcurso de 1 año los valores de presión arterial continuaban >p95 por lo que se realizó angiografía de arterias renales, siendo la izquierda estenótica en el tercio proximal (1.8mm diámetro). Se realizó dilatación de la arteria renal estenótica con catéter balón de angioplastia coronaria de 4.5x15mm obteniendo arteria de 3.7 mm de diámetro. En los meses posteriores al procedimiento, se suspendieron los antihipertensivos, con presiones arteriales <p90. Luego de 3 años continúa con cifras normales sin medicación adjunta. (**Figura 1**)

**Cuadro 2.** Función renal pre y post dilatación

Función renal pre y post dilatación						
	Caso 1		Caso 2		Caso 3	
	Pre dilatación	Post dilatación	Pre dilatación	Post dilatación	Pre dilatación	Post dilatación
<b>Urea (mg/dL)</b>	11.7	2.9	27.4	20.3	49.7	12.4
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0.27	0.32	0.41	0.35	0.9	0.44

**Caso 2**

Niña de 5 años con bajo peso para la edad (<p50) fue hospitalizada debido a presión arterial de 145/110mmHg (>p95). Sin antecedentes de importancia. Exámenes de laboratorio: hiperreninemia, hiperaldosteronemia, alcalosis mixta, metanefrinas en orina y sangre normales, además de perfil inmunológico negativo. (**Cuadro 1**) La ecografía 2D mostró una asimetría renal de 0.8cm. (Doppler valores dentro de rangos normales). El tratamiento antihipertensivo inicial fue con enalapril presentando mejoría en la presión arterial (114/81 mmHg, >p95). No hubo cambios en la función renal. (**Cuadro 2**)

En el transcurso de 6 meses por persistencia de hipertensión arterial se solicitó angiografía de arterias renales observando estenosis en tercio medio de rama superior de arteria renal derecha (2.2mm de diámetro). Se realizó dilatación de la arteria renal con balón de angioplastia coronaria de catéter 3.5x20mm obteniendo arteria de 2.9 mm de diámetro. A la semana del procedimiento permaneció con presión arterial de 104/89mmHg (<p90). Se suspendió tratamiento antihipertensivo y permanece 2 años después con cifras normales sin medicación adjunta. (**Figura 1**)

**Caso 3**

Niña de 10 años hospitalizada por cefalea fronto-parietal tipo opresiva de varios meses de evolución e hipertensión arterial con valor de

160/110mmHg (>p99), sin antecedentes patológicos importantes. Exámenes de laboratorio indicaron función renal normal, metanefrinas en orina y sangre normales, hiperreninemia, hiperaldosteronemia, alcalosis mixta, y perfil inmunológico negativo. (**Cuadro 1**). Ecografía 2D mostró una diferencia de tamaño entre riñones de 1.4cm, aumento de la velocidad sistólica de arteria renal izquierda, riñón izquierdo: flujo parvus et tardus, velocidades disminuidas a nivel de arcuatas e interlobares, estenosis mayor al 60% de la arteria renal izquierda. El tratamiento antihipertensivo inicial incluyó carvedilol, amlodipino y clortalidona. Durante el período de hospitalización se modificó terapia en dos ocasiones al no obtener control adecuado de presión arterial con presiones arteriales 113/69mmHg (<p90). Función renal sin alteraciones. (**Cuadro 2**)

Se programó angiografía de arterias renales que confirmó la estenosis de arteria renal izquierda en tercio medio (0.7mm diámetro). Durante el mismo cateterismo se realizó angioplastia de arteria renal con catéter balón de angioplastia coronaria (2.5 mm) obteniendo arteria de 1.24 mm diámetro (**Figura 1**). Posterior al procedimiento la presión arterial continuó elevada (135/75 mmHg, >p99), por lo que se agregó carvedilol, enalapril y amlodipino. Debido a la persistencia de hipertensión arterial y de la estenosis renal residual del 50%, se consideró la colocación de *stent* renal, el mismo que se encuentra en espera. Se realiza control al año presentando tensión arterial sobre p99.



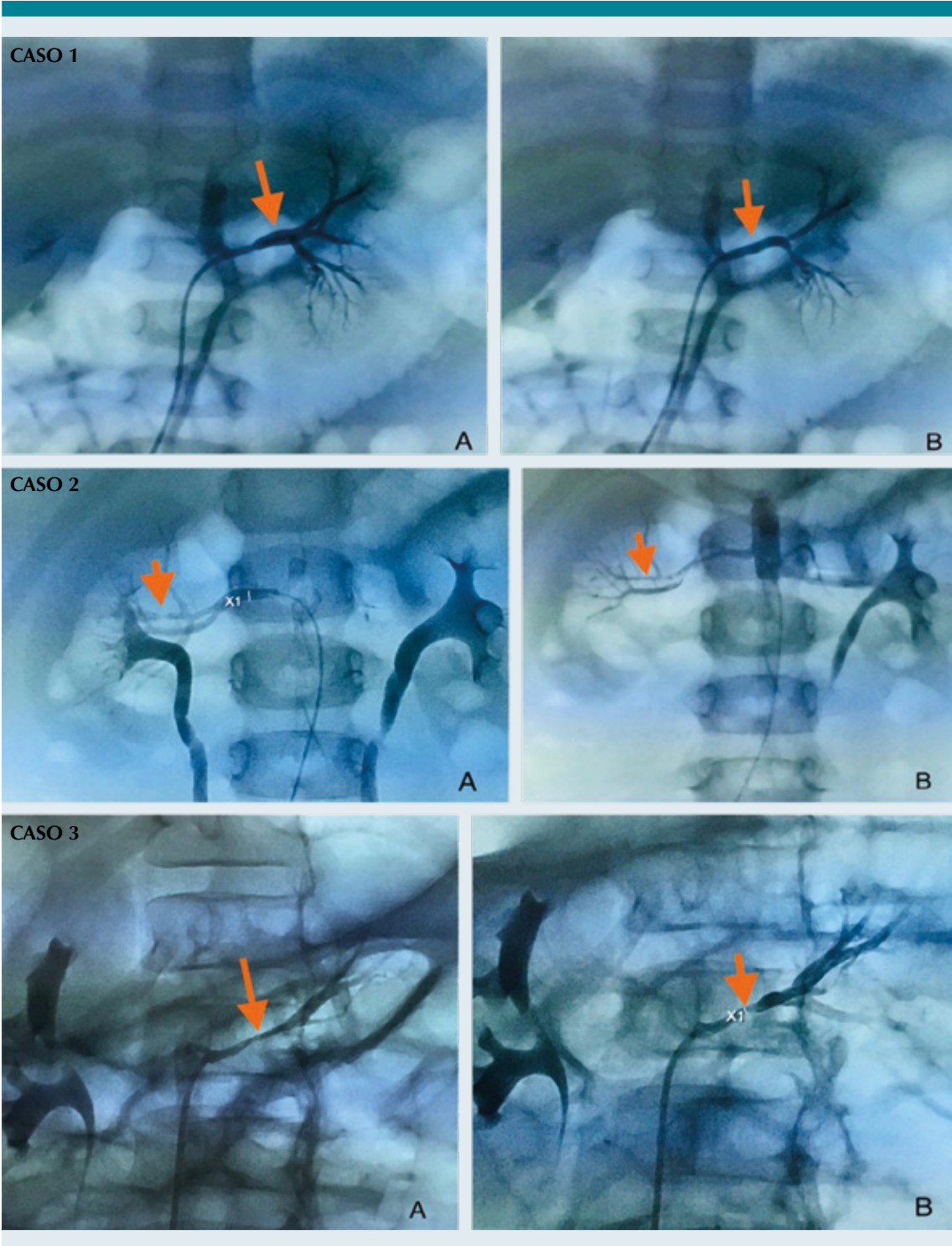


Figura 1. Imágenes pre- dilatación con balón vs post- dilatación casos en orden ascendente.

## DISCUSIÓN

La hipertensión arterial en niños y adolescentes es clasificada de acuerdo con la Academia Americana de Pediatría en: elevada ( $>p90$ ), estadio 1 ( $\geq p95$ ) y estadio 2 ( $\geq p95 +12$  mmHg). La hipertensión renovascular resulta de estenosis de una o ambas arterias renales disminuyendo el flujo sanguíneo y resultando en niveles elevados de renina, angiotensina y aldosterona.<sup>1,6,7</sup> Al disminuir la presión de perfusión renal se produce activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, provocando la liberación de renina y producción subsecuente de angiotensina II, que conforme aumenta terminará en hipertensión maligna.<sup>6</sup>

Una prueba de tamizaje no se ha definido para la detección de esta patología, se llega al diagnóstico tras la sospecha clínica.<sup>1</sup> La solicitud de electrolitos en plasma, función renal, gasometría venosa, actividad periférica de renina plasmática, aldosterona y detección de anomalías estructurales cardíacas es el paso inicial para el estudio del caso. De especial interés para el diagnóstico diferencial con hiperaldosteronismo primario es el cociente inferior a 10 entre aldosterona y renina plasmática.<sup>8</sup>

En cuanto a las técnicas de imagen para apoyar la sospecha de estenosis de la arteria renal están las invasivas y no invasivas. La ecografía 2D y estudio Doppler son técnicas seguras, no dolorosas y bien toleradas por los niños (sensibilidad del 65-85%).<sup>3</sup> Se define como positivo para el diagnóstico cuando se evidencia estenosis  $>60\%$  de la luz del vaso, presencia de curva espectral distal característica tipo tardus parvus y parámetros de flujo dependientes de edad.<sup>2</sup> No obstante, el 20% de los estudios son técnicamente insatisfactorios y por tanto de aplicación limitada.<sup>1</sup>

La resonancia magnética es un estudio de mayor complejidad por la necesidad de sedación o anestesia general, (sensibilidad de 64-93%).<sup>2,3</sup> Estudios que incluyen varios centros reportan

disminución en la sensibilidad por resolución espacial inadecuada, movimiento de los artefactos, dependencia de la experiencia del operador y por el calibre de los vasos sanguíneos en niños.<sup>2,3</sup>

La tomografía permite una mejor resolución espacial en relación con la resonancia, pero la exposición a la radiación ionizante es mayor (sensibilidad del 64-94%).<sup>3</sup>

La angiografía digital por cateterismo (invasiva) es la prueba de oro recomendada en niños, teniendo la ventaja de ser un procedimiento diagnóstico y terapéutico en el mismo acto.<sup>1-4</sup> Es un procedimiento que permite observar el lumen de las arterias renales y sus ramas con mejor resolución espacial y temporal. La angioplastia percutánea tiene una tasa de re-estenosis del 20-26%.<sup>6</sup>

Al no haber estudios suficientes, ni aquellos con un número significativo de pacientes que permita catalogar al mismo dentro de un protocolo de intervención, se recomienda realizarlo en pacientes con alta sospecha de estenosis renal, es decir aquellos con mala regulación de la tensión arterial, que utilizan al menos dos medicamentos antihipertensivos y/o que está asociados a síndromes.<sup>2,3</sup>

La medicación antihipertensiva recomendada para mantener los niveles de presión arterial inferiores al p95 mientras se estudia el caso son los IECA, ARA II y antagonistas de calcio, vigilando la función renal frecuentemente. Se ha reportado en la literatura que en un lapso de 12 meses la función renal no se vio alterada con el uso de estos versus el grupo intervenido quirúrgicamente sin medicación antihipertensiva.<sup>9,10</sup>

## CONCLUSIÓN

En esta serie de casos detectados entre los años 2019-2021 los métodos de diagnóstico por imagen no invasivos no fueron concluyentes, informando

solamente acerca de la asimetría renal. Los niveles elevados de renina, aldosterona y alcalosis mixta generan alta sospecha para el diagnóstico. El tratamiento con IECA y ARA II no tuvo repercusión en la función renal y podrían ser considerados como primera línea de tratamiento bajo monitoreo constante. La angiografía por cateterismo fue diagnóstica y terapéutica en el mismo acto.

## REFERENCIAS

1. Dillon MJ. The diagnosis of renovascular disease. *Pediatr Nephrol.* 1997;11(3):366-372. doi:10.1007/s004670050300
2. Trautmann A, Roebuck DJ, McLaren CA, Brennan E, Marks SD, Tullus K. Non-invasive imaging cannot replace formal angiography in the diagnosis of renovascular hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(3):495-502. doi:10.1007/s00467-016-3501-7
3. Tullus K, Roebuck DJ, McLaren CA, Marks SD. Imaging in the evaluation of renovascular disease. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(6):1049-1056. doi:10.1007/s00467-009-1320-9
4. Tullus K. Renal artery stenosis: Is angiography still the gold standard in 2011?. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(6):833-837. doi:10.1007/s00467-010 1757-x
5. Slovut DP, Olin JW. Current concepts: Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med.* 2004;350(1862-1871). doi:10.1056/NEJMra032393
6. König K, Gellermann J, Querfeld U, Schneider MBE. Treatment of severe renal artery stenosis by percutaneous transluminal renal angioplasty and stent implantation. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(5):663-671. doi:10.1007/s00467-006-0010-0
7. Rodríguez-Herrera R, Carbajal-Rodríguez L, García-De La Puente S, Zarco-Román J, Perea-Martínez A. Hipertensión Arterial Sistémica En Niños Artículo de Revisión. *Acta Pediatr Mex.* 2008;29(2):89-101.
8. Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, Cofield S, Calhoun DA. Validity of Plasma Aldosterone-to-Renin Activity Ratio in African American and White Subjects With Resistant Hypertension. *AJH.* 2005; 18:805– 812 doi:10.1016/j.amjhyper.2005.01.002
9. Brigit C. van Jaarsveld, Pieta Krijnen, Herman Pieterman, Frans H.M. Derkx, Jaap Deinum, Cornelis T. Postma. The effect of ballon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis abstract. *N Engl J Med.* 2000; 342:1007-1014. DOI: 10.1056/NEJM200004063421403
10. Wheatley K, Ives N, Gray R. Revascularization versus Medical Therapy for Renal-Artery Stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361:1953-62. Doi: 10.1056/NEJMoa0905368

## Niño preescolar con leucemia en remisión y complicación infecciosa

### Preschool child with leukemia in remission and infectious complication.

Francisco Javier Otero-Mendoza,<sup>1</sup> Isabel Beristain-Gallegos,<sup>2</sup> Rogelio Paredes-Aguilera,<sup>3</sup> Eduardo López-Corella<sup>4</sup>

#### RESUMEN DE HISTORIA CLÍNICA

Niño de 3 años de edad acudió al Instituto referido por un médico particular al que consultó por infecciones respiratorias repetidas a lo largo de un año. La biometría hemática mostró bicitopenia (Hb 8.2 g/dL, plaquetas 87,000) por lo que lo refirió con nosotros. El niño había sido sano hasta la edad de 3 años, con padres y una hermana de 8 años sana. Los antecedentes obstétricos y perinatales no revelan datos pertinentes y contaba con un esquema de vacunación completo para la edad.

A su arribo al Instituto, estaba pálido, con adenopatías cervicales y axilares de hasta 1 cm. de diámetro, móviles, no dolorosas. Los campos pulmonares estaban limpios, con murmullo vesicular y los ruidos cardiacos eran rítmicos, sin agregados. El abdomen era blando, no doloroso, sin visceromegalias. El peso fue de 13.5 kg (p7, z -1.49), la talla de 99 cm (p31, z 0-50) y el Índice de Masa Corporal (IMC) de 13.8 (p2, z-199).

Ingresó para abordaje de síndrome linfoproliferativo. En sangre periférica se encontraron 81% de blastos y en el aspirado de médula ósea se consignó un inmunofenotipo HLADR 86%, CD10 1%, CD19 98%, CD34 99%, CD79 45%, IDNA 0.8951; se integró el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de fenotipo B, CD10 negativo, hipodiploide, de riesgo habitual.

<sup>1</sup> Departamento de Infectología.

<sup>2</sup> Departamento de Radiología e Imagen.

<sup>3</sup> Departamento de Hematología.

<sup>4</sup> Departamento de Patología.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

#### Correspondencia

Eduardo López Corella  
tarto006@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Otero-Mendoza FJ, Beristain-Gallegos I, Paredes-Aguilera R, López-Corella E. Niño preescolar con leucemia en remisión y complicación infecciosa. Acta Pediatr Mex 2023; 44 (3): 210-220.

Inició ventana esteroidea con buena respuesta y diez días después ingresó para ciclo de inducción con vincristina, daunorrubicina, prednisona y L-asparaginasa. Un mes después, con médula ósea en remisión M1 y enfermedad mínima residual de 0.1%, ingresó para primer ciclo de metotrexate.

Tres días después desarrolló fiebre de 38.2 °C, con hipoventilación basal derecha; con el diagnóstico de neumonía inició tratamiento con ceftriaxona. En la semana siguiente se quejaba de dolor abdominal, labstix positivo sangre +++ y el ultrasonograma reportó grosor de pared de 0.31 cm y edema interasa. Por sospecha de colitis neutropénica se inició metronidazol.

La fiebre aumentó y aparecieron datos clínicos de respuesta inflamatoria sistémica. Había mucositis oral grado 1, eritema perianal y evacuaciones diarreicas. Apareció una lesión maculopapular en tobillo izquierdo con un centro necrótico y halo eritematoso, lo cual hizo sospechar en émbolos sépticos y se inició meropenem y vancomicina. Un hemocultivo reportó crecimiento de *Candida kefyr* sensible a fluconazol; se inició cobertura antifúngica con este medicamento.

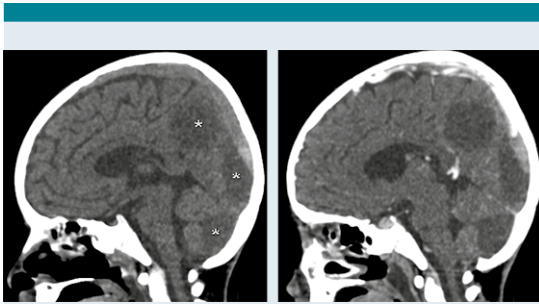
A lo largo de las siguientes dos semanas apareció coloración azulada en el dedo anular izquierdo y el doppler reportó ausencia de señal vascular por lo que se inició infusión de heparina. La lesión progresó a cambios necróticos con afectación de dedos adyacentes y apareció una nueva lesión necrótica en labio superior que se extendía a encía y paladar. Se acompañó de deterioro neurológico hasta 9 puntos en la escala de Glasgow, la tomografía cerebral mostró cambios sugestivos de infartos por émbolos sépticos y trombosis de senos meníngeos. (**Figuras 1,2**) Un ecocardiograma no mostró datos de endocarditis infecciosa. Se agregó al tratamiento piperacilina-tazobactam y anfotericina B liposomal.

Fue trasladado a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica con datos clínicos de choque. Se agregó voriconazol para cobertura de *Aspergillus spp* y se cambió vancomicina por linezolid por su mejor penetración a tejido cerebral y pulmonar. El examen directo del exudado de la lesión en labio reportó hifas septadas macrosifonadas sugestivas de *Aspergillus spp* y se agregó capsfungina. Al tercer día en Terapia intensiva presentó hipotensión persistente, desaturación hasta 60% midriasis con arreflexia y paro cardiorrespiratorio que no revirtió a maniobras de reanimación cardiopulmonar.

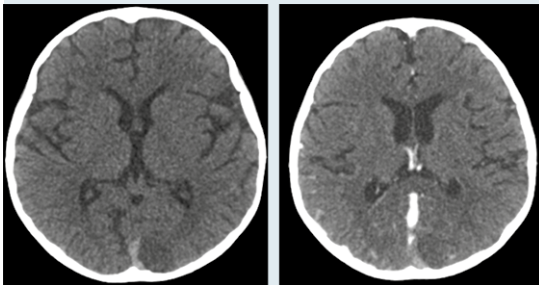
#### COMENTARIO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN (DRA. BERISTAIN)

Del extenso expediente radiológico de nuestro paciente, seleccionamos como más pertinentes para esta presentación la tomografía contrastada tomada antes de ser trasladado a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (**Figuras 1 y 2**) y una radiografía de tórax tomada con equipo portátil, (**Figura 3**) tomada 1 día antes de su deceso.

Ante datos clínicos sugestivos de afección de sistema nervioso central, se debe de buscar lesión intra axial, ya sea de origen vascular o infeccioso o, como es el caso en cuestión, ambos. Cuando la sospecha tiende más a algo de origen vascular (isquémico o hemorrágico) con un estudio tomográfico simple es suficiente, pero si existe la posibilidad de infección se sugiere que el estudio sea también con administración de medio de contraste endovenoso para mejor caracterización y cierre de las posibilidades diagnósticas. Cuando sea factible la realización de resonancia agnética ésta será el estudio de elección. Si las condiciones clínicas del caso lo hubieran permitido una angiotomografía toracoabdominal demostraría la afección multiorgánica de los émbolos sépticos.



**Figuras 1.** TC cráneo simple y contrastada, reconstrucción parasagital izquierda. Hipodensidades afectan sustancia gris y blanca de lóbulo parietal, occipital y hemisferio cerebeloso del lado izquierdo. En relación a infartos de origen por émbolos sépticos.



**Figura 2.** TC cráneo simple y contrastada. Cortes axiales a nivel del seno venoso recto donde se observa hiperdensidad en fase simple y defecto de llenado en la fase contrastada, lo que sugiere trombo venoso.

### COMENTARIO ANATOMOPATOLÓGICO (DR. LÓPEZ CORELLA)

Este es un caso desafortunado de un niño leucémico curado de la leucemia, pero que sucumbió al tratamiento y al inevitable inmunocompromiso inherente. El estudio *post mortem* en este paciente tiene tres vertientes. Ilustra y analiza los daños causados por el *Aspergillus* en su modalidad más agresiva, la forma angioinvasiva diseminada característica de este escenario de

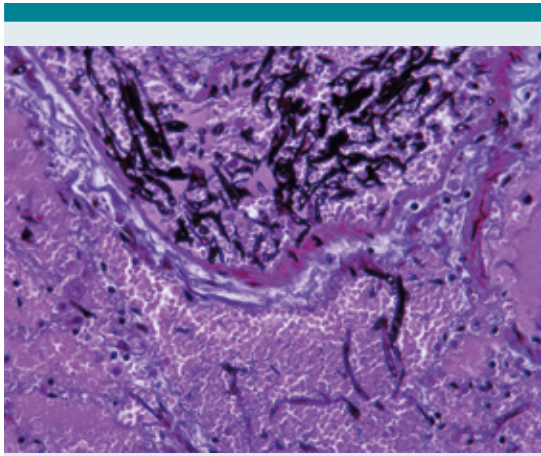


**Figura 3.** RX Tórax portátil. Presencia de catéter subclavio izquierdo con punta a nivel de unión cavoauricular superior. Cánula endotraqueal con punta a 7cm por arriba de la carina. Campos pulmonares con focos nodulares neumónicos de afección bilateral y multisegmentaria, con mayor afección del lóbulo superior izquierdo.

oportunismo. Una segunda vertiente es determinar si realmente este paciente estaba curado de su leucemia. Y una tercera es reflexionar sobre aquellos hallazgos anatomopatológicos para los que no tenemos una explicación cabal.

Esta forma grave de aspergilosis, la forma angioinvasiva diseminada ocupa masivamente las luces vasculares y se extiende al parénquima vecino (**Figura 4**) produciendo destrucción tisular, pero mucho de su efecto destructivo se deriva de la oclusión vascular que da lugar a hemorragias y a infartos.

En nuestro paciente encontramos extensas zonas de hemorragia y necrosis en pulmón, con vasos ocupados por micelios de *Aspergillus*, (**Figura 5**) lesiones necróticas se encontraron en muy



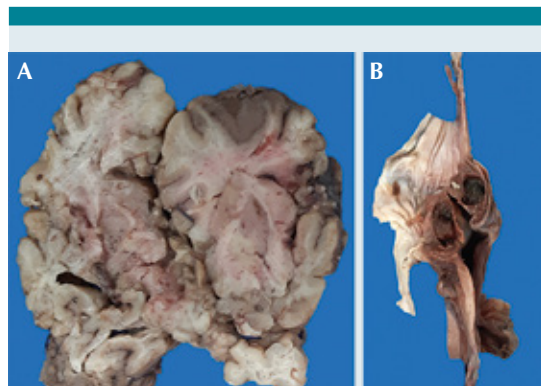
**Figura 4.** Un vaso pulmonar ocupado por micelio de *Aspergillus* con hifas que se extienden al tejido pulmonar hemorrágico adyacente. (Tinción de Grocott).



**Figura 6.** Lesiones necróticas extensas en hígado y bazo.



**Figura 5.** (Izquierda/A) Pulmón derecho con vasos mayores ocupados por trombos micóticos (fecha). (Derecha/B) Vaso pulmonar ocupado por micelio de *Aspergillus*.



**Figura 7.** (Izquierda/A) Extensas lesiones hemorrágicas y necróticas en cerebro. (Derecha/B). Trombosis micótica de seno longitudinal superior.

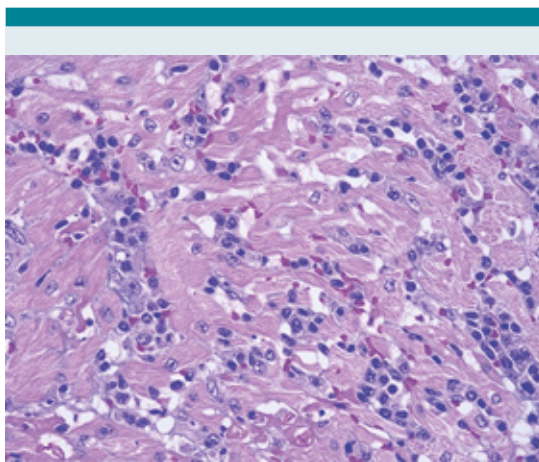
numerosos órganos, notablemente en hígado, riñones, páncreas, bazo, (**Figura 6**) y sobre todo en cerebro donde la amplia destrucción parenquimatosa coincidía con trombosis de senos venosos. (**Figura 7**)

Las lesiones cutáneas, con extensa destrucción tisular en labio y paladar y en dedos (**Figura 8**) permitieron identificar al hongo en los últimos días del paciente. Evidentemente se trataba de un estado de diseminación sistémica del hongo y seguramente se hubiera encontrado en todos los sitios anatómicos donde se hubiera buscado. Encontramos además una glositis y faringitis con inclusiones de virus herpes, seguramente reactivado en el estado debilitado del paciente.



**Figura 8. (Izquierda/A)** Necrosis del cuarto dedo de mano izquierda. **(Derecha/B)** Necrosis de labio que se extendía a paladar.

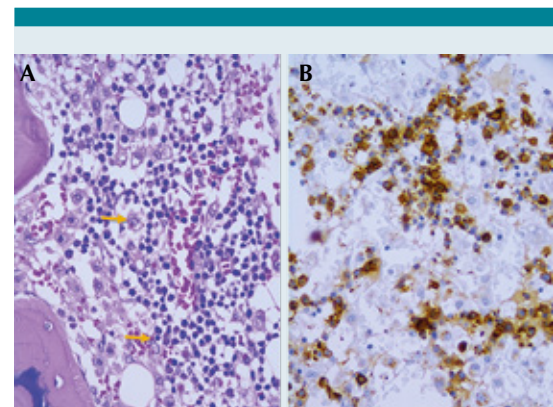
Lo que no encontramos en ningún sitio fue evidencia de actividad leucémica. En muchos órganos, notablemente en corazón, encontramos prominentes focos de infiltrado linfoplasmocitario evidentemente no leucémicos, asociados a micelio de *Aspergillus*, con linfocitos tanto T (CD3+) como B (CD20+) pero sobre todo, con un componente sorprendente de células plasmáticas (CD138+); (**Figura 9**) esto fue particularmente notable en la médula ósea donde además de una población importante de linfocitos reactivos,



**Figura 9.** Infiltrados linfoplasmocitario en miocardio.

policlonales y por ende no leucémicos, había una presencia prominente de células plasmáticas que junto con macrófagos, algunos con clara actividad hemofagocítica, y algo de serie eritroide constituían el grueso de la población celular del órgano, con una presencia claramente menor de la serie granulocítica que suele ser con mucho la preponderante en condiciones normales. (**Figura 10**)

Este abatimiento de la serie granulocítica explica la profunda neutropenia que presentó el paciente y que propició la diseminación del *Aspergillus* pero no tenemos explicación para la notable presencia plasmocitaria en la médula ósea, donde no encontramos *Aspergillus*. Una explicación, admitidamente simplista, sería que ante la incapacidad de montar una respuesta inflamatoria granulocítica dada la neutropenia presente, nuestro paciente intentó enfrentarse a la diseminación micótica con una respuesta inmune humoral. Una explicación alternativa, más orientada a explicar el mecanismo, la propone Rogelio Paredes en su comentario más adelante.



**Figura 10.** Médula ósea. **(Izquierda/A)** Macrófagos con fagocitosis de eosinófilos y linfocitos (flechas) y prominente infiltrado linfoplasmocitario. **(Derecha/B)** Predominio de células plasmáticas CD138+.



Diagnósticos principales del estudio de autopsia:

- **Leucemia aguda linfoblástica, en remisión hematológica e histopatológica.**  
Infiltrados linfoides/plasmocitarios reactivos en miocardio, ganglios linfáticos y diafragma.
- **Médula ósea hipocelular, con plasmocitosis reactiva y hemofagocitosis y con depleción hematopoyética.**
- **Aspergilosis angioinvasiva diseminada.**  
Trombos micóticas con infartos en pulmón, bazo, hígado, intestinos, riñones, páncreas, adrenal.  
Encefalomalacia masiva, con trombosis micótica del seno sagital y vasos meníngeos.  
Enterocolitis ulcerada con necrosis isquémica.  
Necrosis de 3er y 4to dedo de mano derecha.  
Necrosis de labio y paladar.
- **Glositis y faringitis herpética.**

## COMENTARIO HEMATOLÓGICO (DR. PAREDES)

**Respuesta inicial al tratamiento.** Desde principios de la década de 1980 se hizo evidente que la reducción rápida de la población celular leucémica (carga tumoral) a la exposición a una terapia inicial, tenía mayor capacidad predictiva en cuanto al pronóstico que cualquier característica biológica de la célula leucémica o clínica y de laboratorio del huésped al momento del diagnóstico; este hallazgo se ha comprobado posteriormente en todos los subtipos de leucemia aguda linfoblástica (LAL) de la infancia (T, PCB, Ph+, lactantes).

Se han utilizado diversos métodos para evaluar la respuesta inicial al tratamiento, el más utilizado hasta la fecha, es el de la "ventana terapéutica" introducido por el grupo multicéntrico alemán

de tratamiento de las LAL (BFM), que consiste en evaluar la respuesta a la administración de una dosis de prednisona de 60 mg/m<sup>2</sup>/SC diario por vía oral por 7 días y una dosis de metotrexate intratecal el día 1, en una prefase (días-7 a 0) al tratamiento de inducción de la remisión. La respuesta a la prednisona se define como buena (BRP), si se observa una citorreducción en el número de blastos circulantes < 1 x 10<sup>9</sup>/L o < 25 % de blastos en el aspirado de médula ósea (AMO) el día 0 y como mala (MRP) cuando no se cumplen estos requisitos.

También se ha evaluado la respuesta inicial durante el tratamiento de inducción de la remisión con 3 agentes el día 7 o 14, y se define como la mejor respuesta en cuanto al pronóstico la rápida desaparición de blastos circulantes el día 7 y su persistencia como un indicador de mal pronóstico. Respecto al AMO una imagen de remisión el día 14 o antes (M1, < 5% de blastos) como el mejor indicador de valor pronóstico, en contraste con la imagen característica de una citorreducción lenta de la población celular leucémica (> 25% de blastos), indicador de un pésimo pronóstico.

**Enfermedad residual mínima.** Desde principios de la década de 1970, las leucemias agudas se han clasificado tradicionalmente en leucemias agudas linfoblásticas (LAL) y leucemias agudas mielocíticas (LAM) con base en las características morfológicas y/o citoquímicas de las células. A pesar de su utilidad clínica, en el diagnóstico y clasificación, su limitada capacidad analítica, es decir, poder identificar sólo una célula leucémica entre 20 células normales en el aspirado de médula ósea (criterio de remisión hematológica, M-1 <5% blastos) hizo poco factible la aplicación del análisis morfológico a la investigación de enfermedad residual, por resultar un método insensible e impreciso.

Desde hace 25 años se incorporó tecnología más sofisticada al estudio de enfermedad residual me-

mejorando la capacidad de detección y medición de las células leucémicas ocultas, que puede llevarse a cabo por diversos métodos, los cuales poseen una sensibilidad y precisión por lo menos 100 veces mayor que la microscopía óptica, haciendo posible detectar 1 célula leucémica entre  $1 \times 10^4$  a  $1 \times 10^6$  células normales (una célula leucémica entre 10,000 células normales o hasta entre un millón).

Los métodos más utilizados para la medición son la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH) VDJ y/o los rearrreglos de los genes de receptores de las células T (TCR) o de genes de fusión o sus productos codificados (transcriptos BCR-ABL) específicos de leucemia, y la citometría de flujo multiparamétrica (CFM). En el pasado reciente también se ha implementado la secuenciación del ADN en el genoma o exoma. La detección y cuantificación de enfermedad residual mínima (ERM), por método molecular o CFM, han sido los más utilizados en las dos últimas décadas y dicho estudio aplicado durante la inducción de la remisión (días 15 y 30) y/o durante varias fases de la evolución (días 42, 78, etc.), está considerado actualmente como el indicador más importante de valor pronóstico. Ello obedece a que el método evalúa una interacción entre las características de la célula leucémica (genéticas, microambiente y quimiosensibilidad), el huésped (farmacocinética, farmacogenómica, apego) y la respuesta al tratamiento (eficacia).

Respecto al caso de este paciente, la ERM resultó positiva el día 15 de la inducción de la remisión reportando un valor de 0.1 y negativa el día 30 reportando un valor  $< 0.01$ . Los órganos más afectados por la infiltración leucémica en el momento del diagnóstico son el hígado, bazo, ganglios linfáticos y huesos, pero cualquier tejido puede resultar afectado. En pacientes que fallecen una vez obtenida la remisión o en las semanas o meses siguientes por alguna com-

plicación, estando aún en remisión completa, es posible detectar en los estudios de autopsia, focos microscópicos residuales en hígado, testículos, SNC y riñones.

En el estudio actual no se encontraron focos microscópicos residuales, lo que indica una remisión robusta. A este respecto es importante señalar que se ha calculado la carga corporal de células leucémicas en el momento del diagnóstico y se ha informado que es de alrededor de un billón ( $1 \times 10^{12}$ ) y que cada célula leucémica pesa aproximadamente  $10^{-9}$  Gm (1000 millones de células por gramo); en promedio entonces, un paciente con 100 Gm de tumor sólido en todos los tejidos tendría alrededor de  $1 \times 10^{11}$  (cien mil millones de células leucémicas) y con un kilo alrededor de  $1 \times 10^{12}$  (un billón de células leucémicas).

El tratamiento de inducción de la remisión disminuye el número de células leucémicas por debajo del nivel de detección convencional  $1 \times 10^9$  o hasta  $1 \times 10^8$  (1000 a 100 millones) y elimina toda evidencia de leucemia clínica y de laboratorio. El término remisión completa (RC) se aplica a este hecho, pero está claro que la desaparición de síntomas y signos de la enfermedad es sólo temporal. En efecto, si no se administra un tratamiento posterior la recurrencia se produce rápida y regularmente en un tiempo promedio de sólo dos meses. Los subtipos de LAL de precursor de células B que han alcanzado la remisión, requieren la administración de terapia prolongada durante 2 a 2.5 años.

El diagnóstico del niño fue de leucemia aguda linfoblástica que falleció por **una infección fulminante por *Aspergillus sp.***

La primera línea de defensa ante una infección microbiana es el sistema inmune innato, que consta de varios compartimentos que proporcionan diferentes formas de protección contra agentes patógenos. Mediante receptores de membrana e intracitoplásmicos denominados

de reconocimiento de patrones (PRRs, por sus siglas en inglés), uno de los más sofisticados de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)-estructuras conservadas y que no se han modificado en las especies microbianas- y cuyas moléculas están compuestas por componentes de la pared celular, son capaces de detectar una infección, activar el sistema y desencadenar una respuesta inflamatoria inmediata, orquestada por citosinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (FNT), interleucina (IL)-1 e IL-6, activando simultáneamente múltiples vías de señalización.

Un aspecto importante de los hallazgos del estudio anatómico-patológico, es la infiltración prominente por células plasmáticas en la médula ósea. El CD30 es miembro de la familia de receptores FNT y se había considerado previamente como un marcador de la Enfermedad de Hodgkin y/o de algunos tipos de linfoma no-Hodgkin. Actualmente se sabe que el CD30 se expresa en linfocitos infectados por virus (VEB, VIH) y se encuentra elevado en infecciones crónicas, así como en linfocitos de pacientes con enfermedad autoinmune.

En estudios experimentales en modelos murinos, un grupo de investigadores produjo la expresión activa constitutiva crónica del receptor CD30 en linfocitos B y encontraron una expansión de linfocitos B1 y de plasmablastos dando como resultado el desarrollo de linfomas con fenotipo B1/plasmablasto. La señalización con CD30 al parecer aumentó la diferenciación de células plasmáticas al aumentar la activación de NF- $\kappa$ B, promoviendo niveles elevados de STAT3 y STAT6 fosforilado e IRF4 nuclear. La conexión entre los sistemas inmune innato y adaptativo, y la integración estrecha de sus funciones en los mecanismos de defensa del huésped, podrían tal vez explicar una respuesta similar.

Otro aspecto interesante a considerar es que la hematopoyesis fetal se inicia el día 18 post

concepcional en el saco vitelino y las células tallo hematopoyética (HSC) definitivas emergen independientemente del complejo aorta-gónada-mesonefros durante la cuarta semana post concepcional (spc), para emigrar inicialmente al hígado del feto y posteriormente a la médula ósea, órgano que será el sitio principal de la hematopoyesis a partir del nacimiento. La ontogenia de los linfocitos B del ser humano es un proceso dinámico que dura toda la vida y se inicia en el útero alrededor de la sexta spc etapa en la cual ya es posible identificar progenitores primitivos, con diferente capacidad proliferativa y características fetales específicas.

Los linfocitos B se dividen en linfocitos B1 que forman parte del sistema inmune innato y linfocitos B2 que forman parte del sistema inmune adaptativo. Los progenitores B1 de los linfocitos B se han identificado en el ratón, en el saco vitelino, antes de la confirmación de células tallo definitivas (HSC) en el hígado, que para entonces ya presenta producción de linfocitos B1 y B2 y en el ser humano se han identificado linfocitos B1 en el cordón umbilical y en sangre periférica del adulto, pero no ha sido posible caracterizar adecuadamente aún los progenitores más primitivos. Sin embargo, se han descrito linfocitos B putativos en hematopoyesis fetal alrededor de la 10 spc en el hígado, que disminuyen paulatinamente a medida que se coloniza la médula ósea del feto. Se ha demostrado en modelos murinos, que los linfocitos B1 secretan espontáneamente anticuerpos naturales con un uso estereotipado de cadenas pesadas de inmunoglobulina M (IgH) sin ayuda de linfocitos T.

En el pasado reciente, se ha especulado si en algunos casos de leucemia del lactante la célula de origen fue un linfocito B1 como se ha documentado en el ratón. Algunos datos apuntan en este sentido y guardan cierta similitud con el caso de la sesión de hoy. Iniciación en etapas tempranas de la vida, inmunofenotipo de PCB CD10 -expresión aberrante de marcadores mie-

loides, rearrreglos frecuentes del gen KMT2A, la más frecuente la t(4;11) (q21;q23) que se reporta hasta en el 80% de los casos. Otro aspecto interesante es que en un modelo murino con la mutación Bcor el proceso se acompañó de mutaciones de JAK y sobreexpresión de CRLF2 y el uso elevado de IgH. El CRLF2 codifica un receptor linfopoyetina del estroma tímico, un receptor de citosina importante para el desarrollo de los linfocitos B1.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sperling S, Fiedler P, Lechner M. Chronic CD30 signaling in B cells results in lymphomagenesis by driving the expansion of plasmablasts and B1 cells. *Blood* 2019,133:2597-2609.
- Yoshimoto M. B-1 progenitor acute lymphoid leukemia. *Blood* 2019, 133: 2557-2558.
- Yin M, Chung YJ, Lindsley C. Engineered Bcor mutations lead to acute leukemia of progenitor B-1 lymphocyte origin in a sensitized background. *Blood* 2019,133:2610-2614.
- Jackson T, Ling R, Roy A. The origin of B-cells: human fetal B cell development and implications for the pathogenesis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front Immunol* 2021, Feb 17;12:637975 doi: 10.3389/fimmu.2021.637975.

## COMENTARIO CLÍNICO (DR. OTERO)

La aspergilosis invasiva (AI) afecta principalmente a niños con neutropenia profunda y prolongada asociada al uso de quimioterapia. Es una importante causa de morbimortalidad en pacientes portadores de leucemia aguda, síndrome mielodisplásico y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. El principal factor de riesgo para desarrollar AI son aquellos pacientes con neutropenia mayor a 14 días, leucemia mieloide aguda, reinducción a la remisión por recaídas, uso de esteroide a dosis elevadas ( $\geq 2$  mg/kg) por tiempo prolongado ( $> 2$  semanas). La enfermedad invasiva en el humano es causada con mayor frecuencia por *Aspergillus fumigatus*, seguido por *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus*. Más del 70% de las aspergilosis son producidas por *A. fumigatus* debido a que esta especie tiene

mayor virulencia por lo que se asocian hasta el 90% de todas las AI.<sup>1</sup>

Cuando las conidias de *Aspergillus* son inhaladas pueden colonizar los senos paranasales o llegar a los pulmones. Cuando el sistema respiratorio tiene contacto con las conidias se desencadena una respuesta inmune coordinada para su eliminación a través del aclaramiento del moco por el sistema mucociliar. En la vía aérea los macrófagos son las células de primera línea de defensa contra la invasión por *Aspergillus*. Los neutrófilos también juegan un papel importante en la eliminación del hongo, ya que liberan proteasas y péptidos antimicrobianos, además de disminuir la disponibilidad del hierro como respuesta a la invasión fúngica.<sup>2</sup>

La gravedad de la enfermedad correlaciona con la intensidad de la inmunosupresión y varía la presentación clínica según el sitio de entrada. La vía de entrada más frecuente es por inhalación, seguida por ingestión, cornea y piel. En los pacientes con neutropenia prolongada asociada al uso de quimioterapia se encuentran pequeños focos pulmonares de crecimiento los cuales no se pueden controlar, y las hifas invaden los tejidos hacia los pequeños vasos ocasionando angioinvasión con la posibilidad de diseminación por contigüidad o vía hematogena ocasionando afección a diferentes órganos y sistemas con la presencia de trombos produciendo una infección fatal.<sup>2,3</sup>

La presentación clínica más frecuente es la aspergilosis pulmonar invasiva. La triada clásica en pacientes neutropénicos se compone por: fiebre, dolor pleurítico y hemoptisis. Las manifestaciones inician con fiebre persistente de difícil control sin respuesta al manejo antibiótico, dolor torácico, disnea, tos en accesos que se puede acompañar de hemoptisis. En los casos que se presenta angioinvasión de arterias de pequeño y mediano calibre se puede desencadenar trombosis con diseminación hematogena sistémica

y aparición de placas eritematosas de rápido crecimiento con centro necrótico.

La aspergilosis cerebral puede encontrarse en el contexto de diseminación hematológica o por contigüidad de senos paranasales. La invasión micótica ocasiona la inflamación de las diferentes capas de los vasos cerebrales, lo que favorece la formación de trombos con oclusión vascular secundaria que ocasiona infartos que evolucionan a cerebritis o abscesos cerebrales. Los pacientes pueden encontrarse clínicamente asintomáticos con evidencia únicamente por estudios de imagen o presentar cefalea, alteraciones del estado de alerta y déficit neurológico.<sup>3</sup>

No es sencillo realizar el diagnóstico de AI debido a la posibilidad de colonización y contaminación de la vía aérea. La aspergilosis se clasifica en infección probada, infección probable, e infección posible. Para establecer la categoría del diagnóstico se debe considerar las características del paciente: a) patología de base, b) manifestaciones clínicas y estudios de imagen, y c) exámenes microbiológicos y la histología. La determinación del antígeno galactomanano junto con la tomografía axial computarizada (TAC) de pulmón son las pruebas no basadas en cultivo que ayudan más al diagnóstico. El lavado broncoalveolar está indicado en pacientes con alta sospecha de AI. Cuando se realiza se debe solicitar tinción, cultivo, galactomanano y reacción en cadena de la polimerasa (PCR).<sup>3,4</sup>

El diagnóstico microbiológico se basa en observar en el examen directo las hifas en las muestras y el desarrollo de *Aspergillus* en los cultivos. Los hemocultivos para hongos tienen pobre valor diagnóstico debido a que generalmente son negativos.

La TAC de pulmón es estudio de imagen de elección ante la sospecha de AI. La imagen tomográfica se caracteriza por la presencia de consolidaciones rodeadas por un halo en vidrio esmerilado (signo

del halo). Al progresar la enfermedad los nódulos pueden cavitarse y el tejido necrótico se desprende del sano formando una imagen de semiluna. Ante la posibilidad de involucro de SNC se debe realizar TAC cerebral en busca de realce meníngeo, vasculitis, absceso cerebral, aneurismas micóticos y lesiones hemorrágicas.<sup>5</sup>

La infección probada se realiza por confirmación histológica o cultivo positivo de tejido estéril, la infección probable es la presencia de las características del huésped junto con manifestaciones clínicas y de imagen y criterios microbiológicos y la infección posible se considera cuando se cuentan las características del huésped y manifestaciones clínicas con estudios de imagen sugestivos.<sup>5,6</sup>

El tratamiento de elección para la AI es el voriconazol debido a su eficacia y buen perfil de seguridad. Se ha demostrado la superioridad del voriconazol a comparación de la anfotericina B desoxicolato por mayor supervivencia a tres meses (71% vs 58%) y mejor evolución (53% vs 32%). La duración de la terapia no se tiene bien definida, pero puede estar determinada por la resolución de todos los signos y síntomas además de mejora de los factores predisponentes. La anfotericina liposomal se considera la alternativa de primera elección en caso de sospecha o confirmación de resistencia a voriconazol. En caso de evolución no satisfactoria se debe considerar tratamiento de rescate. En general, se recomienda el cambio del grupo terapéutico o tratamiento combinado. Se ha encontrado respuesta satisfactoria en la combinación de voriconazol con caspofungina o anfotericina liposomal más caspofungina.<sup>6,7</sup>

## CONCLUSIONES

La AI ocasiona una elevada morbilidad y mortalidad en pacientes con neutropenia profunda asociada a quimioterapia. Es capaz de ocasionar angioinvasión con la formación de trombos y

diseminación a diferentes órganos y sistemas. La presentación clínica es variable, por lo que es de vital importancia identificar los pacientes que tienen factores de riesgo además de considerar la clasificación de enfermedad en base a los criterios diagnósticos para poder implementar un tratamiento oportuno y así mejorar el pronóstico de vida del paciente.

## REFERENCIAS

1. Fortúna J, Carratalá J, Gavaldá J, Lizasoain M, Salaverte M, de la Cámara F R. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:435-454.
2. Thompson GR, Young JA. *Aspergillus* Infections. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1496-1509
3. Monsereenusorn C, Sricharoen T, Rujkijyanont P, Suwanpakdee D, Photia A, Lertvitatpong N, Traivaree C. Clinical Characteristics and Predictive Factors of Invasive Fungal Disease in Pediatric Oncology Patients with Febrile Neutropenia in a Country with Limited Resources. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*. 2021;12 335-345
4. Groll AH, Pana D, Lanternier F, Mesini A, Ammann RA, Averbuch D. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in pediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):e254-e269.
5. Katragkou A, Fisher BT, Groll AH, Roilides E, Walsh TJ. Diagnostic Imaging and Invasive Fungal Diseases in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(suppl\_1):S22-S31
6. Fortun J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. *Aspergilosis*. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(4):201-208
7. Lamberto J, Domínguez C, Arechavala A, Saúl P, Chadiack V, Cunto E. *Aspergilosis* invasiva: definiciones, diagnóstico y tratamiento. *Medicina (Buenos Aires)* 2023; 83: 82-95.



# Epidemiología, Manifestaciones Clínicas y Fisiopatología del Síndrome Inflamatorio Sistémico en la Infancia

## Epidemiology, Clinical Manifestations, and Pathophysiology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children.

Ana Luisa Rodríguez-Lozano,<sup>1</sup> Carla del Carmen Toledo-Salinas,<sup>1</sup> Beatriz Bayardo-Gutiérrez,<sup>1</sup> Ruth Guadalupe Nájera-Velázquez<sup>2</sup>

### Resumen

El síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico se ha reconocido como una condición emergente, un nuevo espectro de enfermedad pediátrica asociada a la infección por SARS-CoV-2. Este síndrome fue identificado inicialmente en Europa y se denominó PIMS-TS (*Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome – Temporally associated with SAR-CoV-2*) posteriormente en los Estados Unidos de América, se designó como MIS-C (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*), cuando en mayo de 2020 la OMS acuñó el término. La incidencia de MIS-C en pacientes menores de 21 años infectados con SARS-CoV-2 es de 5.1 por 1,000,000 personas-mes [IC 95% 4.5 a 5-8], y es mayor en los pacientes afroamericanos e hispanos o latinos con respecto a los caucásicos. En este artículo resumiremos los principales hallazgos en cuanto a la epidemiología, las manifestaciones clínicas, la fisiopatología y finalmente presentaremos información acerca de si MIS-C pertenece al espectro de la enfermedad de Kawasaki.

**PALABRAS CLAVE:** manifestaciones clínicas, fisiopatología, SARS-CoV-2, PIMS, MISC.

### Abstract

The pediatric multi-system inflammatory syndrome has been recognized as an emerging condition; a new spectrum of pediatric disease associated with SARS-CoV-2 infection. This syndrome was initially identified in Europe and was named PIMS-TS (Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome - Temporally associated with SAR-CoV-2) subsequent in the United States of America was designated MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children), when in May 2020, the WHO coined the term. The incidence of MIS-C in patients younger than 21 years infected with SARS-CoV-2 is 5.1 per 1,000,000 person-months [95% CI 4.5 to 5-8] and is higher in African American and Hispanic or Latinos versus Caucasians. In this article, we summarize the main findings of this syndrome in terms of epidemiology, clinical manifestations, and pathophysiology. Finally, we will present information about whether MIS-C belongs to the spectrum of Kawasaki disease.

**KEYWORDS:** clinical manifestations, physiopathology, SARS-CoV-2, PIMS, MISC.

<sup>1</sup> Servicio de Inmunología

<sup>2</sup> Médico pasante de servicio social Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

**Recibido:** 23 de junio de 2021

**Aceptado:** 17 de febrero de 2022

### Correspondencia

Ana Luisa Rodríguez Lozano  
anarlozano@yahoo.com.mx

**Este artículo debe citarse como:** Rodríguez-Lozano AL, Toledo-Salinas CC, Bayardo-Gutiérrez B, Nájera-Velázquez RG. Epidemiología, Manifestaciones Clínicas y Fisiopatología del Síndrome Inflamatorio Sistémico en la Infancia. Acta Pediatr Mex 2023; 44 (3): 221-241.

El síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico se ha reconocido como una condición emergente, es un nuevo espectro de enfermedad pediátrica asociada a la infección por SARS-CoV-2. Este síndrome fue identificado inicialmente en Europa entre abril y mayo del año 2020<sup>1-4</sup> y se denominó PIMS-TS (*Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome – Temporally associated with SAR-CoV-2*) por el *Royal College of Paediatrics and Child Health*;<sup>5</sup> posteriormente, en los Estados Unidos de América, se designó como MIS-C (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*), cuando en mayo de 2020 la OMS acuñó el término.<sup>6</sup> La definición de caso de ambas organizaciones, así como la definición de caso de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés)<sup>7</sup> se puede ver en el **Cuadro 1**.

Desde entonces, múltiples reportes de casos y actualmente revisiones sistemáticas se han publicado al respecto. En este artículo resumiremos los principales hallazgos en cuanto a la epidemiología, las manifestaciones clínicas, la fisiopatología del MIS-C, y finalmente presentaremos información acerca de si MIS-C pertenece al espectro de la enfermedad de Kawasaki.

## EPIDEMIOLOGÍA

La experiencia en China durante los primeros meses de la pandemia sugería que los pacientes pediátricos no cursaban con afectación grave, sin embargo, durante los meses de abril y mayo de 2020 comenzaron a observarse los primeros casos de MIS-C en el Reino Unido, y posteriormente en Europa y Norteamérica.<sup>8</sup> Se estima que el MIS-C afecta a 1-2 de cada 100,000 pacientes menores de 21 años que han sido infectados por SARS-CoV-2.<sup>9,10</sup>

Inicialmente en Norteamérica se encontró una proporción elevada de pacientes afroamericanos e hispanos.<sup>11,12</sup> El reporte de morbilidad de la CDC de julio de 2020 informó 570 casos de

MIS-C durante marzo y julio, con una mediana de edad de 8 años, predominio masculino (55.4%), hispanos o latinos en el 40.5%, y afroamericanos 33.1%, con un bajo porcentaje de pacientes caucásicos.<sup>12</sup> Estos hallazgos fueron replicados en una cohorte epidemiológica de Nueva York que reportó porcentajes similares, pero sugiere estudios más grandes para explorar la relación del MIS-C con la etnicidad.<sup>13</sup> En un estudio multinacional realizado en Latinoamérica (México, Costa Rica, Colombia, Perú y Brasil) reportó que la mayoría de los pacientes con MIS-C se encontraban en el rango de edad > 10 años (35%); no obstante, aunque se ha catalogado como una enfermedad de niños mayores, en este estudio el 27% de los pacientes eran menores de 2 años.<sup>14</sup>

En uno de los últimos artículos publicados al respecto, la incidencia mensual de MIS-C en pacientes menores de 21 años infectados con SARS-CoV-2, se calculó en 5.1 por 1, 000,000 personas-mes [IC 95% 4.5 a 5-8]. Sin embargo, esta incidencia fue mayor en los pacientes afroamericanos e hispanos o latinos con respecto a los caucásicos, con una razón de tasas de incidencia ajustada de 9.26 [IC 95% 6.15 a 13.93] y 8.92 [IC 95% 6.00 a 13.26] personas, respectivamente. Por otro lado, la incidencia de MIS-C por 1 millón de sujetos infectados por SARS-CoV-2 fue de 316 [IC 95% 278 a 357] personas, siendo también mayor en afroamericanos e hispanos o latinos.<sup>15</sup>

Con respecto a las comorbilidades, la CDC ha reportado que la obesidad es la enfermedad concomitante más frecuente en los pacientes con MIS-C, 25.6% de los casos y hasta el 30% de los pacientes hispanos o latinos.<sup>12</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones referidas en los primeros 8 pacientes descritos<sup>1</sup> fueron: fiebre mayor a 40°C en todos los pacientes, siete presentaron diarrea,



**Cuadro 1.** Comparación de las 3 principales definiciones de caso de MIS-C

Parámetro	OMS (6)	CDC (7)	RCPCH (5)
<b>Edad de la población afectada</b>	<19 años	< 21 años	Cualquier paciente pediátrico
<b>Características de la fiebre</b>	Fiebre > 3 días	Fiebre > 38° C o percepción subjetiva de fiebre por > 24 horas	Fiebre persistente > 38.5° C
<b>Signos y síntomas</b>	Al menos 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erupción cutánea o conjuntivitis no exudativa bilateral o afectación mucocutánea (boca, manos o pies)</li> <li>• Hipotensión o choque</li> <li>• Disfunción cardíaca</li> <li>• Alteraciones en la coagulación</li> <li>• Alteraciones gastrointestinales agudas</li> </ul>	Evidencia de enfermedad grave que requiere hospitalización con involucro orgánico multisistémico ( $\geq 2$ órganos o sistemas). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardíaco</li> <li>• Renal</li> <li>• Respiratorio</li> <li>• Hematológico</li> <li>• Gastrointestinal</li> <li>• Dermatológico</li> <li>• Neurológico</li> </ul>	Evidencia de disfunción orgánica única o múltiple: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Choque</li> <li>• Alteraciones cardíacas</li> <li>• Alteraciones respiratorias</li> <li>• Alteraciones renales</li> <li>• Alteraciones gastrointestinales</li> <li>• Alteraciones neurológicas</li> </ul>
<b>Parámetros de afectación cardíaca</b>	Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se incluye valores elevados de troponina o proBNP, así como alteraciones ecocardiográficas</li> </ul>	Se recomienda evaluar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Electrocardiograma</li> <li>• Ecocardiograma</li> <li>• Enzimas cardíacas</li> <li>• BNP o proBNP</li> </ul>	Se recomienda evaluar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecocardiograma en busca de miocarditis, valvulitis, derrame pericárdico, dilatación de arterias coronarias</li> <li>• Troponinas</li> </ul>
<b>Evidencia de inflamación y otras alteraciones en estudios de laboratorio</b>	Valores elevados de marcadores de inflamación <ul style="list-style-type: none"> <li>• Velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva o procalcitonina</li> </ul>	Incluido, pero no limitado a uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutrofilia, linfopenia o hipoalbuminemia. Elevación de proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, fibrinógeno, procalcitonina, dímero D, ferritina, deshidrogenasa láctica o IL-6.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definición: neutrofilia, linfopenia, elevación de proteína C reactiva.</li> <li>• Otros: hipoalbuminemia, elevación de fibrinógeno, dímero D o ferritina.</li> </ul>
<b>Evidencia de infección aguda o previa por SARS-CoV-2</b>	Contacto posible o pruebas positivas para SARS-CoV-2 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología)	Evidencia de infección activa o reciente por SARS-CoV-2 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología) o exposición a un caso confirmado o sospechoso de COVID-19 en las 4 semanas previas al inicio de los síntomas	La prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 puede estar positiva o negativa
<b>Abordaje de diagnósticos diferenciales</b>	Ninguna otra causa microbiana evidente de inflamación, incluida la septicemia bacteriana y los síndromes de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Que no se cuente con diagnósticos alternativos posibles.</li> <li>• Algunos pacientes pueden cumplir criterios completos o parciales de enfermedad de Kawasaki, mas deben reportarse si cumplen la definición de MIS-C.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exclusión de otras causas microbianas, incluyendo sepsis, síndrome de choque tóxico, miocarditis por enterovirus.</li> <li>• Los niños que cumplen la definición de caso pueden también cumplir con criterios completos o parciales de enfermedad de Kawasaki.</li> </ul>

OMS Organización Mundial de la Salud; CDC Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; RCPCH Colegio Real de Pediatría y Salud Infantil del Reino Unido.

seis tuvieron dolor abdominal, 5 conjuntivitis, 5 vómitos, 4 exantema, 3 cefalea, 3 odinofagia y un paciente mialgias. Posteriormente, se fueron identificando más manifestaciones de este síndrome que describiremos a continuación.

En el estudio de cohorte multicéntrico y prospectivo de Swann *et al*<sup>16</sup> en el que se incluyeron 52 pacientes con MIS-C (de 456 con COVID-19, es decir, el 11%) encontraron una mediana de la edad de 10.7 años, mínima de 8.3 y máxima de 14.1; el 59.6% (31 pacientes) eran varones. Con respecto a los datos clínicos, además de la fiebre, exantema, conjuntivitis, y síntomas gastrointestinales, las manifestaciones más frecuentes fueron fatiga en el 51%, seguida por cefalea 34%, dolor faríngeo 30%, y linfoadenopatías 20%. Con respecto a los estudios de laboratorios, las alteraciones más frecuentes fueron trombocitopenia y linfopenia, pero mayores cuentas de neutrófilos y elevación de la creatinina. De los 52 pacientes analizados, 56% (28 de 50) tuvieron una PCR positiva para SARS-CoV-2 (infección aguda), mientras que el 44% (22 de 50) tenían anticuerpos para SARS-CoV-2 (infección post-aguda). Los pacientes con anticuerpos positivos eran más jóvenes (mediana de la edad 10.0 (7.7 – 13.2) vs. 12.4 (8.9 – 15.3) años,  $P=0.057$ ) que aquellos con PCR positiva. No se reportó ningún fallecimiento.

Más recientemente, un estudio que unió los esfuerzos de Latinoamérica<sup>14</sup> en el que se incluyeron pacientes de 14 instituciones de México, Colombia, Perú, Costa Rica y Brasil, reportó 409 niños entre 2 y 18 años de edad, de los cuales 95 (23%) cumplieron con la definición de caso para MIS-C. La mediana de la edad fue de 7 años (rango de 1 a 17 años), de los cuales 25 (54.7%) fueron varones. Las manifestaciones de infección respiratoria de vías altas se reportaron en el 49.5%, las manifestaciones gastrointestinales en el 45.3%, seguidas de infección de vías respiratorias bajas en el 24.2%, cefalea en el 12.6%, compromiso cardiovascular en el 11.5% (5 de

sarrollaron dilataciones coronarias, 4 derrame pericárdico y 2 miocarditis) y 7 tuvieron afección articular. Dos de los niños murieron. Hay otros dos estudios Latinoamericanos, un Chileno<sup>17</sup> y un Brasileño,<sup>18</sup> que incluyeron 27 y 56 pacientes, respectivamente, con una mediana de la edad de 6 (rango 0-14) y 6.2 (RIC 2.4-10.3). La proporción de hombres en ambos estudios fue de 56 y 70%, respectivamente. En ambos estudios las manifestaciones gastrointestinales fueron las más frecuentes con dolor abdominal en el 63 y 54%, diarrea 63 y 54%, vómito 48 y 38%, seguidas de manifestaciones mucocutáneas, en el 52 y 68%. Ambos estudios reportaron la presencia de tos, 26 y 29%, respetivamente.

Llama la atención en el estudio brasileño el reporte de 29 niños (53%) con coagulopatía, mientras que el estudio chileno 18 (67%) pacientes requirieron anticoagulación, 16 como profilaxis y 2 como tratamiento. De los 27 pacientes chilenos 16 ingresaron a terapia intensiva, mientras que 33/56 pacientes brasileños, tuvieron síntomas de choque. Se reportó una muerte en el estudio de Brasil y ninguna en el chileno. Ambos estudios reportaron también la presentación clínica correspondiente con Enfermedad de Kawasaki (EK), Torres *et al*<sup>17</sup> identificaron 18 (66%) casos con características clínicas de EK pero sólo 4 (15%) casos cumplieron criterios completos. En cambio, Lima-Setta *et al*<sup>18</sup> reportaron EK-like en 26 niños (46%), con enfermedad de Kawasaki incompleta en 16 (29%).

Una revisión sistemática que se realizó hasta el 23 de julio de 2020,<sup>19</sup> eligió 16 artículos con la información de 505 pacientes. La mediana ponderada de la edad fue de 9 años, con un rango de 6 meses a 20 años. Fiebre y taquicardia estuvieron presentes en el 100% de los casos, mientras que el dolor abdominal, vómito o diarrea, ocurrieron en 442 de 502 niños (88%), hipotensión en el 72.7%, exantema en el 60.2%, síntomas respiratorios en el 42.9% y tos en el 41.7%. Los signos clínicos de enfermedad de Kawasaki estuvieron

frecuentemente presentes, exantema en 298/503 (59.2%), conjuntivitis o inyección conjuntival en 184/368 (50%), queilitis, y/o lengua en fresa se observó en 112/201 (55.7%), edema o eritema de las manos y pies en 19/40 (47.5%) y adenopatía cervical en 37/87 (42.5%).

No todos los artículos incluidos en la revisión sistemática reportaron los mismos resultados de estudios de laboratorios, sin embargo, se observó que una de las manifestaciones más consistentes era la linfopenia; dos estudios la reportaron en el 80 y 66%, la mediana ponderada fue de 700 linfocitos/mL. La proteína C reactiva estuvo elevada en el 91%, ferritina en el 61%, elevación del dímero D en el 67% y fibrinógeno en el 80%, la velocidad de sedimentación globular también estuvo elevada en el 77% de los casos. En uno de los estudios la procalcitonina estuvo elevada en 60 de 63 niños (92%). Se determinó IL-6 en nueve estudios, tuvo una mediana ponderada de 116, con mínimo de 0 y máxima de 2220 pg/mL. Los valores del péptido natriurético cerebral y la troponina 1 también se mostraron elevados, con una mediana ponderada de 5,112 y 157 (valores de referencia <400 pg/mL y <26ng/mL), respectivamente.

Las características de cuatro revisiones sistemáticas publicadas, que incluyen un mayor número de pacientes se resumen en el **Cuadro 2**.

Si bien los pacientes incluidos en las revisiones son prácticamente los mismos, los diferentes puntos de vista de los autores ayudan a completar la imagen de todo el cuadro clínico. El resumen de las características clínicas y de laboratorio se presenta en el **Cuadro 3**. No todos los estudios reportaron los resultados de estudios de laboratorios de la misma manera, por lo que decidimos incluir tanto el rango de las medianas, como el rango intercuartil (RIC) reportados.<sup>20-23</sup>

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las que involucran el tracto gastrointestinal (GI),

en un estudio retrospectivo realizado en Nueva York de 44 casos,<sup>24</sup> el 84% de los pacientes presentaron más de un síntoma gastrointestinal. Se menciona dolor abdominal en el 75%, vómito en el 57% y diarrea en el 40%; si bien de manera infrecuente, se encontró un paciente con hematemesis, dos con hematoquecia/melena, y cinco con constipación. Casi el 30% de los pacientes se había presentado dentro de los 7 días anteriores al Servicio de Urgencias por fiebre y síntomas GI, sin otros síntomas sistémicos, aparentando una gastroenteritis viral. Siendo el dolor abdominal una de las manifestaciones más frecuentes, se debe tener en mente a la pancreatitis, que aunque se han reportado más casos en adultos, existen reportes en niños también.<sup>25</sup>

Cantor *et al*<sup>26</sup> reportaron 44 pacientes con MIS-C, 19 de los cuales (43%) tuvieron una enfermedad más severa, todos estos pacientes cursaban con hepatitis, y todos desarrollaron choque, necesitaron soporte ventilatorio, presentaron niveles más elevados de ferritina, troponina y péptido natriurético cerebral (BNP), y tuvieron estancias hospitalarias mayores, en comparación con los que no habían presentado hepatitis.

Aunque las manifestaciones gastrointestinales son las más frecuentes en todas las series, las manifestaciones cardíacas son las más estudiadas,<sup>27-37</sup> dado que contribuyen de manera importante a la mortalidad.<sup>35</sup> Dos artículos se enfocaron en las manifestaciones cardiovasculares agudas en la presentación de MIS-C. El artículo de Belhadjer *et al*<sup>29</sup> incluyó 35 pacientes; el estudio de Valverde *et al*<sup>34</sup> incluyó 286 niños de 55 centros de Europa. En el estudio de Valverde *et al*, las características más importantes fueron la afección miocárdica en el 93%, shock en el 40%, arritmias en el 35%, alteraciones en el EKG también en el 35% con ondas T o ST anormales en el 22% y prolongación del PR y QT en el 6.3 y 3.1%, respectivamente; dilatación coronaria 26.7%, bloqueo AV 2% y derrame pericárdico en 10/42 (23.8%) identificado mediante resonancia

**Cuadro 2.** Características de las revisiones sistemáticas y datos demográficos de los pacientes

	Radia (20)	Ahmed (21)	Kaushik (22)	Panigrahy (23)
Fecha de publicación	Agosto 2020	Agosto 2020	Agosto 2020	Nov 2020
Periodo de revisión (dd/mm/aa)	01/12/19- 30/06/20	01/01/20- 25/07/20	01/01/20-31/07/20	31/12/19-05/10/20
Artículos incluidos/revisados	35/1726	39/371	16/328	57/417
Número de pacientes	783	662	655	875
Edad, años	Mediana 8.6 RIC 7-10 Rango 3m-20a	Promedio 9.3 DE 0.5	*Promedio de las medianas reportadas 8.5 Rango 3mo-20a	*Promedio de las medianas reportadas 8.46 Rango 0-20
*El promedio de la edad fue calculado tomando la mediana reportada en cada estudio incluido.				
Hombres, n (%)	435 (56)	346 (52.3)	361 (55)	492 (56.6)
Comorbilidades, n (%)	156 (20)	268/558 (48)	153 (23.3)	245/544 (45)
Obesidad/sobrepeso %	60 (7.7)	136 (50.8)	87 (56.8)	89 (16.4)
Respiratorias	NR	71 (26.5)	39 (25.4)	73 (13.4)
Inmuno-Alérgicas	NR	17 (6.3)	NR	NR

NR= No Reportado

cia magnética. Los ecocardiogramas mostraron regurgitación tricúspidea leve a moderada en 16/272 (16%), regurgitación mitral leve a moderada en 114 (42.3%), y una severa 0.3%; así como derrame pericárdico leve y moderado en 74/266 (28%). Expuso además una asociación entre el grado de elevación de los marcadores cardíacos e inflamatorios con la necesidad de cuidado intensivo. El artículo de Belhadjer *et al*,<sup>29</sup> aporta información sobre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), con FEVI < 30 se reportaron 10 pacientes (28%) y con FEVI 30 - 50, 25 pacientes (72%). Sobre las alteraciones electrocardiográficas de los pacientes con MIS-C,<sup>36</sup> los resultados principales de este estudio mencionan que el 67% de los niños tienen alteraciones en el EKG, y que de ellas la más común es amplitud reducida del QRS e inversión transitoria de la onda T. Otro estudio<sup>27</sup> encontró que 4 de 5 pacientes con bloqueo AV de primer grado progresaron a bloqueo de segundo o tercer grado entre los 5 y 8 días subsiguientes, por lo que alertan que en pacientes con un PR prolongado éste puede ser usado para identificar pacientes en riesgo de bloqueo AV.

El estudio de Swann *et al*<sup>16</sup> previamente citado, menciona que 21 pacientes (57%) tuvieron al menos una complicación cardíaca, 10 presentaron función cardíaca alterada en el ecocardiograma, nueve presentaron derrame pericárdico, 3 alteraciones electrocardiográficas, 3 dilatación de las arterias coronarias, dos aneurismas de las coronarias, dos miocarditis y dos regurgitación valvular. En un estudio retrospectivo<sup>38</sup> se revisaron los estudios ecocardiográficos de 28 pacientes con MIS-C contra 20 controles sanos y 20 pacientes con enfermedad de Kawasaki clásica, con el propósito de comparar los hallazgos en etapas tempranas de la enfermedad; identificaron que los pacientes con MIS-C no presentaban afectación coronaria de forma tan frecuente como aquellos con enfermedad de Kawasaki; asimismo, los pacientes con MIS-C presentaron de forma más habitual disfunción ventricular, con presencia de choque cardiogénico en el 85% comparado con 5% en los pacientes con enfermedad de Kawasaki clásica.

Una de las revisiones sistemáticas<sup>19</sup> que reportó complicaciones cardíacas, como ectasia coro-

**Cuadro 3.** Principales Manifestaciones Clínicas y de Laboratorio, Imagen y Desenlace

	Radia (20)	Ahmed (21)	Kaushik (22)	Panigrahy (23)
Fiebre, n (%)	779/783 (99)	662 (100)	638/655 (96)	803/875 (92)
Afección GI, n (%)	553/783 (71)	NR	458/665 (70)	NR
Dolor Abd. (%)	36	Dolor Abdominal +	NR	52.8
Diarrea (%)	27	Diarrea 73.7	NR	39.5
Vómito	25	68.7	NR	44.8
Exantema, n (%)	330 (42)	372 (56.2)	379 (58)	334 (38.2)
Conjuntivitis, n (%)	NR	343 (51.8)	263 (40)	385 (44)
Queilitis	NR	216 (32.6)	148 (23)	NR
Dolor faríngeo, n (%)	31 (4)	59 (8.9)	NR	NR
Tos, n (%)	31 (4)	86 (13)	NR	NR
Disnea, n (%)	75 (9.6)	121 (18.3)	NR	183 (20.9)
Mialgia/Fatiga, n (%)	NR	89 (13.4)	NR	84 (9.6)
Linfadenopatía, n(%)	NR	92 (13.9)	27 (4)	NR
Edema Extr., n (%)	NR	128 (19.3)	83 (13)	22 (2.5)
Alt. Neurolog., n (%)	NR	129 (19.5)	145 (22)	153 (17.4)
Taquicardia, n (%)	212/259 (82)	NR	NR	161 (18.4)
Hipotensión, n (%)	255/420 (60.7)	NR	186 (28)	
Arritmia, n (%)	NR	NR	NR	3 (0.3)
Miocarditis (%)	NR	NR	23	NR
Afec. Renal, n (%)	NR	108 (16.3)	NR	NR
Alt. Ecocard, n (%)	369/628 (59)	314/581 (87.8)	482 (73)	NR
Aneurismas (%)	NR	47 (8.1)	Dilatación o Aneuris-	NR
Dilat/ectasia (%)	NR	(7.6)	mas 23.4	13.4
Dismin. FEVI (%)	NR	45.1	32	NR
Disfun. CV (%)	77	NR	NR	NR
Choque cardiog %	NR	60.1	NR	7.1
Alt. Imag Tórax, n (%)	130/316 (41)	203 (30.7)	90 (13.7)	
SARS-CoV-2 PCR+ (%)	362/619 (58)	532/628 (84.7)	PCR 238 (33)	PCR 386 (44)
o Serología + (%)			Serol. 352 (54)	Serol. 528 (60)
Exposic. COVID n (%)	NR	NR	99 (15)	83 (9.4)
Neutrofilia, n (%)	345/418 (83)	%Neu 80.7±7.8	142 (22)	NR
Linfopenia, n (%)	391/783 (50)	%Linf 9.8±0.8	380 (58)	NR
PCR elevada, n (%)	587/626 (94)	Prom 160±7.0	NR	Med 184.7 – 399 (RIC 2.5-403)
Troponina elev, n (%)	308/454 (68)	Prom 494±38.3	234 (36)	Med 9.14 – 970 RIC (10 -6900)
Pro-BNP elev, n (%)	378/490 (77)	5854±743	263 (40)	Med 2052-41484 RIC (23-70,000)
UCI, n (%)	531/783 (68)	470/662 (71)	447 (68)	NR
Muerte, n (%)	12/783 (1.5)	11/662 (1.7)	11/655 (1.7)	NR

Valores de Referencia Ahmed *et al* para Neutrófilos 54-62%; Linfocitos 25-33%; PCR (mg/L) hombre 0.6 a 7.9, mujeres 0.5-10; Troponina (ng/L) <10; pro-BNP 0-450. Valores de Referencia Panigrahy *et al* para Troponina 0-150ng/L; pro-BNP <100pg/mL. RIC= rango intercuartil. NR= No reportado. Alt. Neurolog= Alteraciones Neurológicas (Cefalea, meningitis aséptica, estatus mental alterado UCI= Unidad de Cuidados Intensivos. Ecocard= ecocardiográficas. Extr= Extremidades.

naria en el 13.2%, aneurismas coronarios en 5.4% y disfunción ventricular izquierda en 51%, describió también complicaciones pulmonares como dificultad respiratoria en el 71.6%, neumonía o derrame pleural en 55.8% y requerimiento de ventilación mecánica en 26.1%. Otras complicaciones referidas fueron trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar en el 3.5% y daño renal agudo en 11.9%.

Alsaied *et al*<sup>31</sup> publicaron una revisión de la afección cardíaca en donde resumen la prevalencia de diferentes signos y síntomas cardiovasculares en MIS-C. El choque (cardiogénico o por vasodilatación) se observó en el 50-80%, disfunción del ventrículo izquierdo por ecocardiograma o elevación de BNP en el 51-76%, criterios de EK completos o incompletos en el 22- 64% y elevación de troponina en el 68-95%.

Las manifestaciones mucocutáneas se han reportado en una proporción importante de pacientes; en una revisión<sup>39</sup> en la que incluyeron 35 niños con MIS-C, el 83% mostró manifestaciones en las mucosas, como conjuntivitis en el 60%, cambios en la mucosa oral en el 57%, hiperemia de labios en el 49% y queilitis 37%. Las manifestaciones cutáneas (80%) más frecuentes, fueron eritema palmoplantar en 51% y edema palmoplantar 40%, edema y eritema periorbital 20%, erupción morbiliforme 9%, eritema malar 17%, reticular 9% y macular en 11%. También se reportaron erupciones cutáneas escarlatiniformes en 14% y urticarial 9%. En el 68% las manifestaciones mucocutáneas se presentaron después del inicio de la fiebre, pero en un 18% se presentaron antes, con un promedio de 1.4 días (antes) con una desviación estándar de 0.6 días.

Las manifestaciones clínicas reportadas menos frecuentemente son las neurológicas y renales, sin embargo, en las revisiones sistemáticas, el porcentaje no es menor. Con respecto a las manifestaciones neurológicas las más comunes son cefalea, meningitis aséptica, encefalitis, encefalo-

patía, letargia, crisis convulsivas y accidentes cerebrovasculares, incluso ataxia y *pseudotumor cerebri*.<sup>40-42</sup> En la revisión de Feng *et al*<sup>43</sup> el porcentaje de afección neurológica fue del 12 al 57%. Con respecto a las manifestaciones renales, se han reportado casos de daño renal agudo, pero también casos que han requerido diálisis.<sup>44,45</sup> Feng *et al*<sup>43</sup> en su revisión reportó uno de los porcentajes más altos de afección renal en pacientes con MIS-C, que va del 22 al 52%. El en Cuadro 3, sólo la revisión de Ahmed *et al*<sup>21</sup> reportó afección renal, siendo ésta del 16.3%.

## DIAGNÓSTICO

El MIS-C es considerado como una complicación infrecuente de la infección por SARS-CoV-2, y debe permanecer como un diagnóstico diferencial, por lo que es imperativo realizar un abordaje amplio para causas más frecuentes de síndromes inflamatorios agudos.<sup>46</sup> La mayoría de los niños, además de encontrarse febriles, cursan con síntomas gastrointestinales, mucocutáneos o afectación cardíaca, y aunque ante el contexto epidemiológico son sugestivos de MIS-C, estos hallazgos son insuficientes para realizar el diagnóstico.<sup>47</sup> Los pacientes con síndromes febriles con mal estado general, signos clínicos de inflamación o choque de forma temprana en su evolución, deben ser evaluados para MIS-C.<sup>48</sup> Los pacientes bajo evaluación deben abordarse para causas frecuentes de síndrome febril, como infecciones o malignidad, además de los estudios sugeridos para MIS-C, asimismo pueden ser candidatos a estudios de imagen o punción lumbar si la clínica así lo sugiere.<sup>46</sup>

## Definición de caso

Se han descrito tres principales definiciones de caso para el diagnóstico de MIS-C: la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) y la del Colegio Real de Pediatría y Salud Infantil del Reino Unido (RCPCH

por sus siglas en inglés), mismas que se desglosan en el **Cuadro 1**. Las tres definiciones de caso incluyen a niños y adolescentes con fiebre persistente, datos clínicos y de laboratorios de inflamación sistémica, involucro sistémico, y la ausencia de otra causa que explique estos hallazgos.<sup>46,48</sup>

### Confirmación de infección previa por SARS-CoV-2

Aunque el MIS-C se encuentra asociado temporalmente al COVID-19, los pacientes no necesariamente requieren un resultado positivo por RT-PCR para SARS-CoV-2 para cumplir con la definición de caso.<sup>48</sup> En un estudio realizado en el Reino Unido tras la identificación inicial de casos de MIS-C, detallaron que los pacientes con esta patología que resultaron con una RT-PCR negativa, podrían presentar serología positiva para IgG.<sup>49</sup> Una revisión sistemática realizada en noviembre de 2020 expuso que el 33% de los pacientes con MIS-C presentaron RT-PCR positiva para SARS-CoV-2, el 54% cursó con serología de tipo IgG positiva y 7% de los pacientes contaba con ambos resultados positivos.<sup>22</sup>

### Estudios útiles en la identificación de caso

Las definiciones de caso sugieren distintos parámetros de laboratorio y gabinete para valorar inflamación y afectación sistémica.<sup>46,48,50</sup>

De acuerdo con distintas revisiones sistemáticas, los parámetros inflamatorios se encuentran considerablemente incrementados en los pacientes con MIS-C, principalmente y no limitado a la elevación de procalcitonina, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, ferritina y dímero D.<sup>20-23,51</sup> La interleucina 6 (IL-6) no ha sido medida de forma tan frecuente como los otros parámetros inflamatorios, sin embargo se ha descrito que puede elevarse<sup>21-23,51</sup> hasta decenas de veces su límite superior normal.<sup>21</sup>

Dentro de los hallazgos hematológicos, la linfopenia y la neutrofilia<sup>20,22</sup> han sido consistentemente

reportadas, sin embargo, otras manifestaciones como anemia y trombocitopenia<sup>22,51</sup> también se han registrado de forma común.

La afectación cardiaca fue un hallazgo frecuente, con elevación de troponinas en hasta 36% de los pacientes y del péptido natriurético cerebral (BNP) en hasta el 40% de los pacientes.<sup>22</sup> Además de estos parámetros, se ha observado también elevación de la fracción N-terminal del pro-BNP, que tiene vida media más larga que el BNP y se ha identificado elevado hasta en el 77% de los pacientes con MIS-C que cursan con afectación cardiaca.<sup>20,51</sup>

Se ha reportado realización de ecocardiograma en hasta el 73% de los pacientes<sup>22</sup> con MIS-C, mostrando hallazgos heterogéneos, que incluyen derrame pericárdico, aneurismas coronarios, miocarditis y disminución en la fracción de eyección.<sup>20,22</sup> En una serie de casos realizada en Francia se reportaron las características por resonancia magnética de 4 pacientes con MIS-C que cursaron con disfunción ventricular, encontrando inflamación aguda del miocardio, con un aspecto similar al detectado en los pacientes con enfermedad de Kawasaki clásica que cursan con afectación miocárdica; pero no se encontró necrosis o fibrosis que han sido evidenciados en adultos con COVID-19 que cursaron con miocarditis.<sup>52</sup>

### RELACIÓN DEL MIS-C CON LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Aunque la fisiopatología de la enfermedad de Kawasaki no ha sido completamente dilucidada, una de las hipótesis más conocidas y generalmente aceptadas es que las infecciones virales pueden desencadenar la enfermedad, sustentado además en la estacionalidad.<sup>53,54</sup> Tras el inicio de la pandemia, una proporción significativa de los pacientes que cumplen con la definición de MIS-C, cumplen también con criterios de enfermedad de Kawasaki completa o incompleta.<sup>55</sup> Llama

la atención que en los países de Asia del este, donde la enfermedad de Kawasaki es frecuente, no se ha observado aumento de los casos.<sup>56</sup> Los casos de MIS-C han sido reportados con mayor frecuencia en pacientes con ascendencia hispana, afrocaribeña y afroamericana, lo que sugiere una potencial susceptibilidad genética.<sup>55,57</sup>

Se han propuesto características en común así como diferencias entre la enfermedad de Kawasaki y el MIS-C. Dentro de las principales coincidencias se encuentra que ambas patologías cuentan con un desencadenante que provoca una cascada inflamatoria, con un fenotipo similar<sup>57-59</sup> y existen casos descritos previos a la pandemia en los cuales otras cepas de coronavirus han sido asociadas a enfermedad de Kawasaki, aunque estos resultados no han sido replicados.<sup>55,60</sup>

Dentro de las disparidades podemos encontrar que los pacientes con MIS-C habitualmente cursan con la enfermedad a edades más tardías,<sup>61</sup> con manifestaciones gastrointestinales prominentes, involucro miocárdico pronunciado,<sup>62</sup> coagulopatía y datos más graves de inflamación que pueden semejar a un síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki o un síndrome de activación macrofágica, haciendo difícil su diferenciación.<sup>53,57,63,64</sup> Un estudio identificó que los pacientes con un perfil caracterizado por linfopenia, trombocitopenia, hiponatremia y falla renal, usualmente se asocia a MIS-C, disminuyendo la probabilidad de una enfermedad de Kawasaki clásica o de otros síndromes inflamatorios agudos benignos.<sup>65</sup> Se ha propuesto que los pacientes que cuentan también con elevación de ferritina, pro-BNP o dímero D, tienen mayor riesgo de cursar con una tormenta de citocinas y deben ser monitorizados de forma continua por el riesgo de deterioro.<sup>66</sup>

A pesar de presentar algunas similitudes, existen suficientes diferencias clínicas y epidemiológicas entre el MIS-C y la enfermedad de Kawasaki,<sup>56</sup>

y las principales se presentan en el **cuadro 4**. Asimismo, enfatizando lo novedoso de este síndrome y que gran parte de la información se está obteniendo sobre la marcha, ha sido propuesto manejar al MIS-C con una nomenclatura separada hasta contar con más información.<sup>67,68</sup>

#### FACTORES ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE MIS-C

En la revisión de Tsaouri<sup>69</sup> se resumió la información de 5541 niños con COVID-19, de los cuales 217 cumplieron criterios de MIS-C o requirieron atención en la UCI, la mayoría de estos pacientes tenían comorbilidades como obesidad, asma, discapacidad neurológica, epilepsia, anemia de células falciformes, alopecia y un paciente con leucemia linfoblástica aguda. Los factores de riesgo que se muestran son: incremento de la proteína C reactiva, ferritina, procalcitonina, pro-BNP, troponina T, características de una “tormenta de citocinas” y síndrome de activación de macrófagos. Pereira *et al*<sup>70</sup> calcularon la razón de momios (OR [IC95%]) de los factores asociados para el desarrollo de MIS-C, el más importante fue hipoxemia 16.85 [1.34, 211.89], seguido de los síntomas gastrointestinales 10.98 [1.20, 100.86]. Antúnez-Montes *et al*<sup>15</sup> coinciden en la identificación de los síntomas gastrointestinales como factor asociado con MIS-C, con un valor de  $p < 0.0001$ , también identificaron una edad mayor de presentación (el 73% de los pacientes con MIS-C eran mayores de 2 años contra el 44% de los que no tuvieron MIS-C,  $p < 0.0001$ ) y nivel socioeconómico bajo,  $p < 0.0001$ ).

El estudio de Swann *et al*<sup>16</sup> encontró que los factores asociados fueron una edad de presentación mayor (mediana de 1.6 vs. 10.7 años)  $p < 0.001$ , ser de origen étnico no blanco  $p = 0.004$  y obesidad (1.5% vs. 9.6%)  $p = 0.005$ . También encontraron que los pacientes con MIS-C tuvieron una cuenta plaquetaria menor de  $150 \times 10^9/L$  en comparación con los que no



**Cuadro 4.** Diferencias epidemiológicas y clínicas entre la enfermedad de Kawasaki y el MIS-C

Parámetro	Enfermedad de Kawasaki	MIS-C
<b>Epidemiológicos</b>		
<b>Edad de presentación</b> (61)(64,68)	< 5 años	> 8 años
<b>Etnicidad usualmente afectada</b> (92) (59,93)	Asiáticos del este	Afroamericanos, afrocaribeños, hispanos/latinos
Clínicos		
<b>Manifestaciones mucocutáneas</b> (23,30,34)	Manifestaciones cardinales y más frecuentes de la enfermedad, con presencia de exantema y afectación oral	Pueden ser similares a la enfermedad de Kawasaki, pero se observan en < 50% de los pacientes
Manifestaciones gastrointestinales (53,65)(54,58)	Poco prominente, se puede asociar con afectación de hígado y vías biliares	Son síntomas prominentes en más del 80% de los pacientes y se acompañan de dolor abdominal, diarrea, y en ocasiones con datos de abdomen agudo
<b>Manifestaciones cardiovasculares</b> (54,56,68)	Cuando se presenta, se asocia con dilatación coronaria y aneurismas coronarios gigantes	Generalmente presentes al diagnóstico, con involucro de miocardio y pericárdico. La afectación coronaria suele ser menos frecuente y de menor gravedad
<b>Asociación con choque</b> (65,68)	Muy raro	Frecuente
<b>Afectación multiorgánica</b> (54,64,68)	Raro	Frecuente
<b>Parámetros inflamatorios</b> (59,65)	Leucocitosis con neutrofilia, reactantes de fase aguda elevados, si hay afectación cardíaca se asocia con elevación de proBNP	Linfopenia, reactantes de fase aguda marcadamente elevados; frecuentemente elevación prominente de proBNP y troponinas

cumplieron criterios para MIS-C (32% vs. 11%,  $p < 0.001$ ), menor cuenta de linfocitos (mediana de  $0.9 \times 10^9/L$  vs.  $2.2 \times 10^9/L$ ,  $p < 0.001$ ), mayor cuenta de neutrófilos (mediana  $8.3 \times 10^9/L$  vs.  $4.6 \times 10^9/L$ ,  $p < 0.001$ ) y elevación de creatinina ( $55.0$  micromol/L vs.  $30.0$  micromol/L,  $p < 0.001$ ). Las manifestaciones gastrointestinales también estuvieron asociadas con MIS-C pero sólo aquellos que tenían anticuerpos positivos, no los que tenían una PCR positiva 95% (20/21) vs. 44% (12/27),  $p < 0.001$ .

En el estudio de Fernandes *et al*<sup>71</sup> encontraron como predictores de enfermedad grave para MIS-C, menores cuentas absolutas de linfocitos con un aOR (OR ajustado) [IC95%] 8.33 por unidad de disminución en  $10^9$  células/L [IC95% 2.32, 33.33] e incremento en la proteína C reactiva aOR 1.06 por unidad de incremento en mg/dL [IC95% 1.01, 1.12], al momento de ingreso al hospital.

## FISIOPATOLOGÍA

Finalmente, abordaremos brevemente las hipótesis relacionadas a la inmunopatogénesis del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a SARS-CoV-2.

Aún no se han aclarado todos los mecanismos fisiopatológicos del MIS-C, sin embargo, se sabe que la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2) es el principal receptor para la entrada de SARS-CoV-2 a las células, ésta se co-expresa con las serina-proteasas transmembrana de tipo II (TMPRSS2). El papel de las TMPRSS2 consiste en escindir a la proteína S (espiga, *spike* o pico) de SARS-CoV-2 en dos fragmentos, el primero es S1, esencial para la unión del virus, y el otro es S2, que se encarga de la fusión del virus con las células diana. La vía de entrada independiente de ECA2 estriba en la expresión de los receptores

Fc de IgG (FcR) en la membrana celular de las células del sistema inmune. La unión del complejo virus-anticuerpo al FcR induce endocitosis celular.<sup>72</sup>

Algunos autores han propuesto que el MIS-C no es el resultado de la infección aguda, sino que es un fenómeno postinfeccioso relacionado con la amplificación de la enfermedad mediada por anticuerpos.<sup>73</sup> En un estudio de 8 pacientes con MIS-C con PCR negativa para SARS-CoV-2, encontraron niveles significativos de anticuerpos IgG1, IgG3 e IgA, en ausencia de niveles mantenidos de IgM.<sup>49</sup> Los argumentos para esta hipótesis son que antes de que surgieran los primeros casos de MIS-C existió un periodo entre éstos y el pico de infecciones por SARS-CoV-2 en al menos algunos países, y no sólo eso, sino que ocurrieron semanas después del primer pico de COVID-19 en adultos. Con respecto a la identificación de la infección por SARS-CoV-2, la mayoría de los individuos con MIS-C tienen prueba nasofaríngea o en heces para el virus negativas, y aunque los síntomas predominantes son gastrointestinales; por un lado, la detección del virus mediante RT-PCR en heces tiene menor estandarización que otras fuentes de muestra, y por otro lado, no se puede excluir que los pacientes presenten una infección gastrointestinal de otra etiología. No obstante, los niños con MIS-C a menudo tienen anticuerpos positivos para SARS-CoV-2, y sólo unos pocos tienen la detección del virus mediante ensayo de RT-PCR, o ambos (RT-PCR y anticuerpos).<sup>72-74</sup>

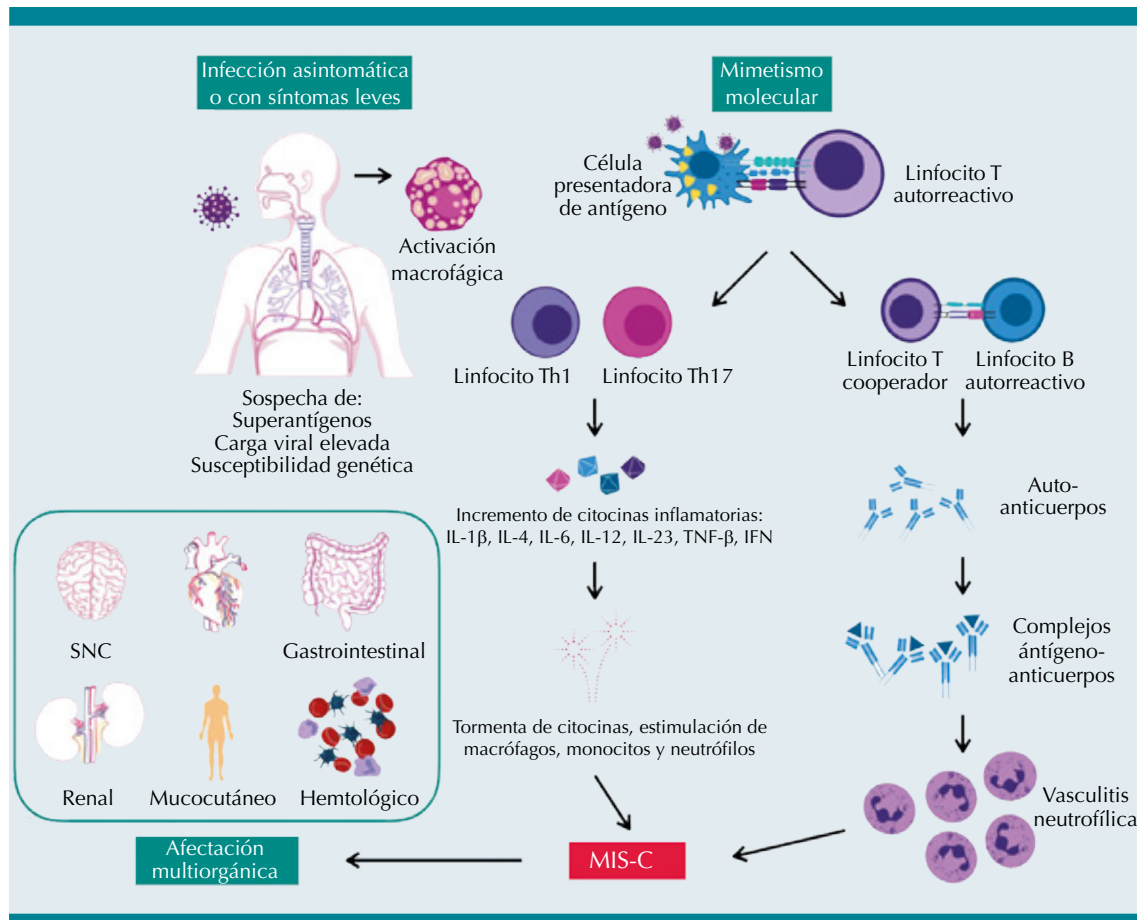
Este hecho hizo que surgiera la duda si la fisiopatología pudiera ser explicada por el mecanismo de mimetismo molecular. Estudios *in vitro* han confirmado la reactividad de anticuerpos monoclonales dirigidos contra las proteínas espiga (S) y nucleares de SARS-CoV-2 con antígenos del tejido humano; la reactividad más fuerte se observó con transglutaminasa 3 (tTG3), transglutaminasa 2 (tTG2), antígenos extraíbles del

núcleo, proteína de mielina básica, mitocondrias, miosina, peroxidasa tiroidea, colágeno, Claudina 5+6 y S100B.<sup>75,76</sup>

Los complejos antígeno-anticuerpo se pueden precipitar en los tejidos, en particular, en los vasos sanguíneos e inducir una reacción inflamatoria mediante la activación del sistema del complemento, en el que las anafilotoxinas (C3a y C5a) reclutan neutrófilos, llevando a inflamación, incluyendo vasculitis de los órganos afectados. Los linfocitos Th1 y Th17 autorreactivos liberan citocinas proinflamatorias, que contribuyen a la tormenta de citocinas, reclutando más macrófagos, neutrófilos y monocitos, productores de más citocinas, resultando en daño tisular progresivo (**Figura 1A-B**).<sup>76</sup>

Algunos autores concluyeron que puede haber un papel potencial de la amplificación dependiente de anticuerpos (ADE) que podría disparar el MIS-C.<sup>72</sup> La ADE es un fenómeno en el que la unión de anticuerpos específicos a las proteínas de superficie puede promover la invasión de virus a ciertos tipos de células, y así incrementar la infección viral.<sup>77</sup> El SARS-CoV-2 podría tener un mecanismo de infección similar; elucidar este efecto sería de gran importancia.<sup>78</sup>

Se cree que una causa de gravedad de la enfermedad y muerte en algunos pacientes con COVID-19 es una respuesta inflamatoria excesiva a SARS-CoV-2, ésta se asocia a altos niveles de citocinas circulantes, linfopenia profunda e infiltración de células mononucleares en pulmones, corazón, bazo, nódulos linfáticos y riñones, observado en análisis *postmortem*. El perfil sistémico de citocinas existente en COVID-19 grave muestra similitudes con otros síndromes de liberación de citocinas, como síndrome de activación de macrófagos, con aumento en la producción de IL-6, IL-7, TNF y también citocinas inflamatorias incluyendo el ligando 2 de quimiocinas CC (CCL2), CCL3 y CXC-ligando 10 de quimiocinas CC (CXCL10), así como la forma

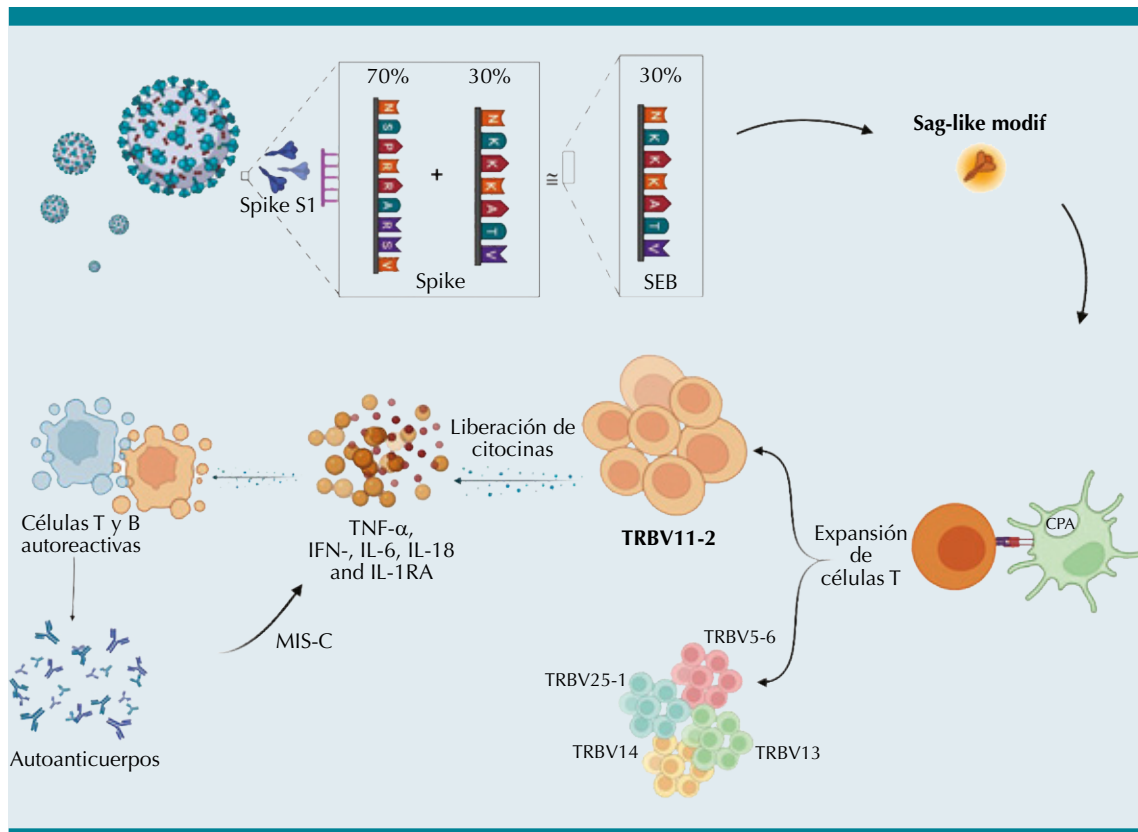


**Figura 1-A.** Hipótesis sobre la patogénesis de MIS-C. La infección temprana por SARS-CoV-2 en niños suele ser asintomática o con síntomas leves, ésta parece disparar la activación de macrófagos. El SARS-CoV-2, cuando algunos antígenos son similares a autoantígenos, es capturado por las células presentadoras de antígenos y estimulan linfocitos T autorreactivos. Esto lleva a la liberación de citocinas y estimulación de macrófagos, neutrófilos y monocitos, en conjunto con la activación de células B y producción subsecuente de anticuerpos autorreactivos, llevando a una respuesta hiperinmune. Esto resulta en daño de tejidos como cerebro, corazón, intestinos, piel, membranas mucosas, riñones y células de la sangre, y se presenta como las manifestaciones clínicas de MIS-C. MIS-C, *multisystem inflammatory syndrome in children*; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral; IFN, interferón.

soluble del receptor de la cadena  $\alpha$  de IL-2. Esta situación ha llevado a la hipótesis de que existe una activación desregulada del compartimento fagocítico-mononuclear que contribuye a la hiperinflamación asociada en COVID-19.<sup>79</sup>

Otros estudios *postmortem* han encontrado que los macrófagos que expresan CD68+

CD169+ en bazo y nódulos linfáticos contienen antígenos de nucleoproteína de SARS-CoV-2 y éstos han demostrado regulación hacia arriba de los niveles de IL-6. Esto también sugiere que los macrófagos CD169+ pueden tener un papel en la diseminación, inflamación y muerte celular durante la infección por SARS-CoV-2.<sup>80</sup>



**Figura 1-B.** Hipótesis sobre la patogénesis de MIS-C – Teoría del superantígeno. En donde se observa la expansión policlonal de un subgrupo de células T que expresan el receptor V $\beta$ 21.3, tanto de células CD4 y CD 8, en respuesta al reconocimiento de un superantígeno, el cual es una secuencia de la proteína S1 que es 30% idéntica a un fragmento de la enterotoxina B del *Staphylococcus aureus*, lo que da lugar a la mencionada expansión clonal del TRV $\beta$ 11-2 (V $\beta$ 21.3) y la subsecuente tormenta de citocinas.

Un estudio del perfil inmunológico en ocho pacientes con MIS-C documentó una exposición previa a SARS-CoV-2 en todos los pacientes que montaron una respuesta de anticuerpos. Mediante ensayos de citocinas identificaron formas elevadas de inflamación (IL-18 e IL-16), activación y quimiotaxis linfocítica y mieloide (CCL4, CCL4 y CDCP1) y desregulación inmune de mucosas (IL-17A, CCL20, CCL28). También evidenciaron marcadores de la función mieloide, incluyendo regulación hacia arriba de ICAM1 y Fc $\gamma$ R1 en neutrófilos y monocitos no clásicos, que son marcadores de autoinflamación y autoinmunidad que indican una presentación

de antígenos y respuestas mediadas por Fc aumentadas.<sup>81</sup>

Una hipótesis alternativa para la marcada tormenta de citocinas experimentada por los niños con MIS-C deriva de la habilidad del coronavirus para bloquear las respuestas de interferones tipo I y III, resultando así en la potencial tormenta de citocinas retardada en pacientes con respuestas inmunes que no pueden controlar de forma adecuada la replicación viral o en los que tienen una carga viral elevada de forma inicial.<sup>82,83</sup>

Otra de las posibles explicaciones es que la infección por SARS-CoV-2 puede implicar una

reacción extensa de inmunocomplejos antígeno-anticuerpo, que no se eliminan rápidamente en ciertos individuos creando así una reacción inmunológica de hipersensibilidad tipo III, incluyendo liberación de proteasas que pueden inducir inflamación generalizada y activación del sistema del complemento, lo que da como resultado la liberación de quimiocinas anafilotoxinas C3a y C5a que atraerán neutrófilos y macrófagos para la degranulación y secretarán más quimiocinas proinflamatorias, citocinas, proteasas y prostaglandinas. La traducción clínica consiste en fiebre, inflamación, trombosis microvascular, glomerulonefritis, vasculitis, erupciones cutáneas, púrpura vascular y dolor articular, entre otras.<sup>84</sup>

La patogénesis de MIS-C parece tener características que se superponen con la EK, lo que hace suponer una etiología autoinmune.<sup>85</sup> Esta respuesta inmune exagerada hace que surja la duda, ¿la letalidad está relacionada con una infección por el virus SARS-CoV-2 o con una respuesta autoinmune incontrolada inducida por el virus, o quizás, ambos? Los virus pueden inducir reacciones de hipersensibilidad tipo II y tipo IV, además del efecto citopático viral.

Tanto los síntomas de linfocitosis hemofagocítica secundaria y síndrome de activación macrofágica hablan de una desregulación inmune mediada por células T, consistente con una hipersensibilidad de tipo IV. En la EK se observan células plasmáticas productoras de IgA oligoclonal en las arterias de los niños afectados traduciendo una reacción de hipersensibilidad tipo II. Las manifestaciones de COVID-19 son similares tanto a la Linfocitosis Hemofagocítica secundaria (HLHs) y al Síndrome de Activación de Macrófagos (SAM), como a la reacción de hipersensibilidad tipo II asociada con la EK.

El síndrome de tormenta de citocinas de COVID-19 se tipifica por una pérdida de la

retroalimentación negativa del sistema inmune que resulta en un sistema de estimulación que aumenta de forma exponencial la sobreproducción de citocinas inflamatorias. Mientras que probablemente existen varias vías de inicio de la tormenta de citocinas, la estimulación mediada por células T está bien documentada.<sup>86</sup>

En una publicación en la que se estudió el genoma de pacientes con MIS-C, en comparación con casos pediátricos de COVID-19 y controles sanos, reveló la etiología molecular parcialmente compartida con la EK, pero no con otras afecciones inflamatorias pediátricas. En la expresión del transcriptoma de los pacientes tampoco encontraron superposición entre las enfermedades autoinmunes clásicas y la respuesta inmune a la infección por SARS-CoV-2. La evidencia convergió en la regulación a la baja de las células T CD8 + agotadas y las células asesinas naturales (NK) CD56dimCD57+, con TBX21, TGFBR3 y otros 7 genes como genes impulsores claves de MIS-C. Estos hallazgos sugieren una desregulación en la respuesta de los linfocitos T citotóxicos a la infección por SARS-CoV-2 en MIS-C.<sup>87</sup>

La similitud entre el síndrome de choque tóxico y MIS-C llevó a unos autores a la hipótesis de que el SARS-CoV-2 puede poseer fragmentos antigénicos que inducen la cascada inflamatoria y puede contribuir a la hiperinflamación y tormenta de citocinas observada en pacientes con COVID-19 grave. Entonces surgió la duda de si la proteína espiga (S) de SARS-CoV-2 posee fragmentos superantigénicos que pudieran provocar reacciones tras unirse a proteínas de la respuesta inmune adaptativa citotóxica, con estructura y secuencia homóloga a la de la enterotoxina B estafilocócica.<sup>88-90</sup>

Usando un modelo computacional se demostró que un inserto polibásico presente en la proteína S de SARS-CoV-2, que está ausente en la glicoproteína S de otros SARS-CoVs, regula la unión no específica pero con alta afinidad al TCR, y

que interactúa de forma estrecha con las regiones de determinación de complementariedad de los dominios variables de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ , estos superantígenos inducen una firma inflamatoria mediada por citocinas, similar a la que predice la gravedad y mortalidad en COVID-19, incluyendo IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8 e IL-1 $\beta$ .<sup>88,89</sup>

Con respecto a la presencia de un superantígeno, se identificó que aproximadamente el 30% de la secuencia de la proteína S1 del SARS-CoV-2 es igual a un fragmento de la enterotoxina B del *Staphylococcus aureus* (Ver Imagen 1A) y niveles elevados de este fragmento se ha encontrado en el plasma de pacientes con MIS-C.<sup>91</sup> En este mismo sentido, se ha reportado recientemente la expansión policlonal de un subgrupo de células T que expresan el receptor V $\beta$ 21.3, receptor de células T de la cadena  $\beta$  en la región variable tanto de células CD4 y CD 8, en una proporción importante de pacientes con MIS-C, y en ninguno de los pacientes con síndrome de choque tóxico, enfermedad de Kawasaki (EK) o en pacientes con COVID-19 agudo.<sup>83,91</sup>

También se ha reportado que los pacientes que desarrollan una forma grave de la enfermedad generan anticuerpos IgG específicos para la proteína Spike (S) pero no contra la nucleocápside (N), y además tienen actividad neutralizante reducida.<sup>92</sup>

Recientemente se realizó un estudio en Alemania<sup>93</sup> en el que compararon tres diferentes periodos durante la pandemia, el primero en donde la variante de SARS-CoV-2 más prevalente era la *Alpha* y que incluyó el periodo de la semana 11 a la 31 del 2021, el segundo periodo con la variante *Delta* como la más común durante las semanas 32 del 2021 y hasta la 4 de 2022 y el tercer y último periodo, de la semana 5 a la 16 de 2022, con la variante *Omicron*; observaron que en todos los menores de 18 años (n=13, 863,259) hubo 5, 224,183 infecciones por SARS-CoV-2 y 531 eventos

de MIS-C, para una razón de tasas de 1.02 [IC 95% 0.93 a 1.10] por 10,000 niños en todos los periodos, pero ésta cambia radicalmente si se calcula por las variantes predominantes. Así, cuando predominaba la variante *Alpha*, la tasa de riesgo por 10,000 niños era de 6.19 [5.17 a 7.20], cuando predominaba *Delta*, el riesgo era de 1.68 [1.49 a 1.87] y finalmente, cuando *Omicron* prevalecía, el riesgo era de 0.30 [0.24 a 0.36], una reducción del 86% en el riesgo de desarrollar MIS-C. En otro estudio realizado en el sureste de Inglaterra,<sup>94</sup> se observó una tendencia similar, en este estudio tomando como denominador los casos confirmados de infección por SARS-CoV-2, compararon las razones de tasas con las variantes *Alpha* (como comparador) y las demás variantes, observando una tasa 56% menor 0.34 [IC 95% 0.23 a 0.50] durante la oleada de *Delta*, antes de la vacunación, 66% menor 0.44 [0.28 a 0.69] durante la etapa postvacunación, también durante la oleada de *Delta*, y 95% menor 0.05 [0.02 a 0.10] durante la oleada de *Omicron*. Estos dos estudios, junto con el de Holm,<sup>95</sup> muestran disminución en las tasas de MIS-C de las variantes *Delta* y *Omicron* con respecto a la variante *Alpha*, incluso tomando en cuenta los periodos en donde estaba disponible la vacunación, la conclusión a la que llegan independientemente, es que el desarrollo de MIS-C pareciera estar relacionado sobre todo con el tipo de variante de SARS-CoV-2.

El por qué algunos pacientes desarrollan enfermedad hiperinflamatoria en el contexto de infección por SARS-CoV-2 no ha terminado de esclarecerse, las evidencias con respecto al papel de un superantígeno parecen ser contundentes; afortunadamente MIS-C continúa presentándose de forma infrecuente y responde a tratamiento antiinflamatorio en la mayoría de casos.

## CONCLUSIÓN

El síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico es una entidad emergente que se observa

principalmente en niños escolares y que se caracteriza por la presencia de fiebre, alteraciones gastrointestinales y cardíacas, como miocarditis, choque con frecuencia y coagulopatía; en el laboratorio, linfopenia, elevación de ferritina, procalcitonina, PCR y dímero D, también son característicos. A pesar de la gravedad de los cuadros la mortalidad se reporta menor al 2%. La EK, el síndrome de choque tóxico por EK y el MIS-C, comparten algunas manifestaciones clínicas y algunos mecanismos fisiopatológicos, pero si pertenecen al mismo espectro o son entidades diferentes aún está por dilucidarse; pareciera, sin embargo, haber indicios que indican que son entidades diferentes.

### Agradecimientos

Los autores agradecemos la colaboración en la realización de la figura 1-A: May Toledo Salinas.

### REFERENCIAS

- Riphagen S, Gomez X, González-Martínez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395: 1607-8. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1771-78. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
- Pain C, Felsenstein S, Cleary G, Mayell S, Conrad K, Harave S, et al. Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms. *Lancet* 2020; 2: e376-e379. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30137-5.
- White M, Tiesman B, Handforth J, Kenny J. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): The Evelina Experience. *Arch Dis Child* 2020; 105: 1025-27. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319554.
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-COVID->.
- World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-COVID-19>.
- Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>.
- Riphagen S. Understanding COVID and the associated post-infectious hyper-inflammatory state (PIMS-TS) in children. *Med Hypotheses* 2020; 144: 110029. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110029.
- Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020; 130: 5942-50. DOI: /10.1172/JCI141113.
- Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2021756.
- Lee EH, Kepler KL, Geevarughese A, Paneth-Pollak R, Dorsinville MS, Ngai S, et al. Race/Ethnicity Among Children With COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Netw O* 2020; 3: e2030280. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30280.
- Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster M, Conklin L, Abrams J. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1074-80. DOI: 10.15585/mmwr.mm6932e2.
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 259-69. DOI: 10.1001/jama.2020.10369.
- Antúnez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Urabe AF, Arteaga-Menchaca E, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40: e1-e6. DOI: 10.1097/INF.0000000000002949.
- Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM, et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA Netw open* 2021; 4: e2116420.
- Swann O V, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with COVID-19 in United Kingdom: Prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020; 370: m3249. DOI:10.1136/bmj.m3249.
- Torres JP, Izquierdo G, Acuña M, Pavez D, Reyes F. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *Int J Infect Dis* 2020; 100: 75-81. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.06.
- Lima-Setta F, Magalhães-Barbosa MC de, Rodrigues-Santos G, Figueiredo EA das N, Jacques M de L, Zeitel R de S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter,

- prospective cohort study. *J Pediatr* 2020. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.10.008.
19. Aronoff SC, Hall A, Del Vecchio MT. The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2020. DOI: 10.1093/jpids/piaa112/5905175.
  20. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev* 2020. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.08.001.
  21. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2020; 26: 100527. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100527.
  22. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: e340-e346. DOI: 10.1097/INF.0000000000002888.
  23. Panigrahy N, Policarpio J, Ramanathan R. Multisystem inflammatory syndrome in children and SARS-CoV-2: A scoping review. *J Pediatr Rehabil Med* 2020; 13: 301-16. DOI: 10.3233/PRM-200794.
  24. Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, Martinez M, Margolis KG. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases. *Gastroenterology* 2020; 159: 1571-74. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.079.
  25. Stevens JP, Brownell JN, Freeman AJ, Bashaw H. COVID-19-associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Presenting as Acute Pancreatitis. *JPGN* 2020; 71: 669-671. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002860.
  26. Cantor A, Miller J, Zachariah P, DaSilva B, Margolis K, Martinez M. Acute Hepatitis Is a Prominent Presentation of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Single-Center Report. *Hepatology* 2020; 72: 1522-27. DOI: 10.1002/HEP.31526.
  27. Dionne A, Mah DY, Son MBF, Lee PY, Henderson L, Baker AL, et al. Atrioventricular Block in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome. *Pediatrics* 2020; 146: e2020009704. DOI: 10.1542/peds.2020-009704.
  28. Clark BC, Sanchez-de-Toledo J, Bautista-Rodriguez C, Choueiter N, Lara D, Kang H, et al. Cardiac Abnormalities Seen in Pediatric Patients During the SARS-CoV2 Pandemic: An International Experience. *J Am Hear Assoc* 2020; 9: e018007. DOI: 10.1161/jaha.120.018007.
  29. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation* 2020; 142: 429-36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
  30. Minocha PK, Phoon CKL, Verma S, Singh RK. Cardiac Findings in Pediatric Patients With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19. *Clin Pediatr* 2020; DOI: 10.1177/0009922820961771.
  31. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne A, Lang SM, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation* 2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049836.
  32. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol* 2020; 41: 1391-401. DOI: 10.1007/s00246-020-02391-2.
  33. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2020; DOI: 10.1007/s00431-020-03766-6.
  34. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 2020; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065.
  35. Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM, Perez-Reviriego AA. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. *World J Clin Cases*. 2020;8:5250-83. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i21.5250.
  36. Regan W, O'Byrne L, Stewart K, Miller O, Pushparajah K. Electrocardiographic changes in children with multisystem inflammation associated with COVID-19. *J Pediatr*. 2020; DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.12.033.
  37. Caro-Patón G de L, de Azagra-Garde AM, García-Salido A, Cabrero-Hernández M, Tamariz A, Nieto-Moro M. Shock and Myocardial Injury in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With SARS-CoV-2 Infection: What We Know. Case Series and Review of the Literature. *J Intensive Care Med*. 2020; DOI: 10.1177/0885066620969350.
  38. Matsubara D, Kauffman H, Wang Y, Calderon-Anyosa R, Nadaraj S, Elias M, et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States. *JACC*. 2020;76:1947-61. DOI: /10.1016/j.jacc.2020.08.056.
  39. Young TK, Shaw KS, Shah JK, Noor A, Alperin RA, Ratner AJ, et al. Mucocutaneous Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol* 2020; 10016: e204779. DOI:10.1001/jamadermatol.2020.4779.
  40. Lad SS, Kait SP, Suryawanshi PB, Mujawar J, Lad P, Khetre R, et al. Neurological Manifestations in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with



- SARS-CoV-2 (PIMS-TS). *Indian J Pediatr* 2020. DOI: 10.1007/s12098-020-03530-6.
41. De Paulis M, Oliveira DBL, Vieira RP, Pinto IC, MacHado RRG, Cavalcanti MP, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 with neurologic manifestations in a child: A brief report. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: e321-e324. DOI: 10.1097/INF.0000000000002834.
  42. Verkuil LD, Liu GT, Brahma VL, Avery RA. Pseudotumor cerebri syndrome associated with MIS-C: a case report. *Lancet* 2020; 396: DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31725-6.
  43. Feng Z, Bao Y, Yang Y, Zheng Y, Shen K. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Induced Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatr Invest* 2020; 4: 257-62. DOI: 10.1002/ped4.12225.
  44. Lee M, Hilado M, Sotelo S, Opas LM, Im DD. Acute Kidney Injury in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): a Case Report. *SN Compr Clin Med* 2020. DOI: 10.1007/s42399-020-00647-9.
  45. McCulloch M, Abugrain K, Mosalakatane T, Coetzee A, Webb K, Scott C. Peritoneal dialysis for treatment of acute kidney injury in a case of paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *Perit Dial Int* 2020; 40: 515-517. DOI: 10.1177/0896860820953716.
  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. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 1791-805.
  47. Hennon T, Penque M, Abdul-Aziz R, Alibrahim O, McGreevy M, Prout A. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol* 2020. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232.
  48. Nijman RG, De Guchteneere A, Koletzko B, Ross Russell R, Copley S, Titomanlio L, et al. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Statement by the Pediatric Section of the European Society for Emergency Medicine and European Academy of Pediatrics. *Front Pediatr* 2020; 8. DOI: 10.3389/fped.2020.00490.
  49. Perez-Toledo M, Faustini S, Jossi S, Shields A, Kanthimathinathan HK, Allen J, et al. Serology confirms SARS-CoV-2 infection in PCR-negative children presenting with Paediatric Inflammatory Multi-System Syndrome. *medRxiv [Preprint]*. 2020. DOI: 10.1101/2020.06.05.20123117.
  50. Henderson L, Canna S, Friedman K, Gorelik M, Lapidus S, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2020. DOI: 10.1002/art.41616.
  51. Abrams J, Godfred-Cato S, Oster M, Chow E, Koumans E, Bryant B, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *J Pediatr* 2020; 226: 45-54. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.08.003 45.
  52. Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, Tzaroukian L, Levy Y, Sileo C. Cardiac MRI of Children with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Associated with COVID-19: Case Series. *Radiology* 2020; 297: E283-E288. DOI: 10.1148/radiol.2020202288.
  53. Gkoutzourelas A, Bogdanos D, Sakkas L. Kawasaki Disease and COVID-19. *Mediterr J Rheumatol* 2020; 31: 268-74. DOI: 10.31138/mjr.31.3.268.
  54. Singh-Grewal D, Lucas R, Macartney K, Cheng A, Wood N, Ostring G. Update on the COVID-19-associated inflammatory syndrome in children and adolescents; paediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated with SARS-CoV-2. *J Pediatr Child Heal* 2020; 56: 1173-77. DOI: 10.1111/jpc.15049.
  55. McCrindle B, Manlhiot C. SARS-CoV-2-Related Inflammatory Multisystem Syndrome in Children Different or Shared Etiology and Pathophysiology as Kawasaki Disease? *JAMA* 2020; 324. DOI: 10.1001/jama.2020.10370.
  56. Lami F, Scalabrini I, Lucaccioni L, Iughetti L. The "perfect" storm: Current evidence on pediatric inflammatory multisystem disease during sars-cov-2 pandemic. *Acta Biomed* 2020; 91: e2020034. DOI: 10.23750/abm.v91i3.10360.
  57. Loke Y, Berul C, Harahsheh A. Multisystem inflammatory syndrome in children: Is there a linkage to Kawasaki disease? *Trends Cardiovasc Med* 2020; 30: 389-96. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.07.004.
  58. Soma V, Shust G, Ratner A. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Curr Opin Pediatr* 2021; 32. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000974.
  59. Santos BS Dos, Santos FS Dos, Ribeiro ER. Clinical-Epidemiological Relation Between Sars-Cov-2 and Kawasaki Disease: an Integrative Literature. *Rev Paul Pediatr* 2021; 39: e2020217. DOI: 10.1590/1984-0462/2021/39/2020217.
  60. Berardicurti O, Conforti A, Ruscitti P, Cipriani P, Giacomelli R. The wide spectrum of Kawasaki-like disease associated with SARS-CoV-2 infection. *Expert Rev Clin Immunol* 2020. DOI: 10.1080/1744666X.2021.1847643.
  61. 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: 999-1006. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218110.
  62. Sethuraman U, Kannikeswaran N, Ang J, Singer A. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with novel coronavirus SARS-CoV-2: Presentations to a pediatric emergency department in Michigan. *Am J Emerg Med* 2021; 39: 164-7. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.10.035.
  63. Saez-de-Ocariz M, Gámez-González L, Rivas-Larrauri F. Kawasaki disease mimickers. *Pediatr Int* 2021. DOI: 10.1111/ped.14561.
  64. Tam H, El Tal T, Go E, Yeung RSM. Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with CO-

- VID-19: A spectrum of diseases with many names. *CMAJ* 2020; 192: E1093-E1096. DOI: 10.1503/cmaj.201600.
65. Corwin DJ, Sartori LF, Chiotos K, Odom John AR, Cohn K, Bassiri H, et al. Distinguishing multisystem inflammatory syndrome in children from kawasaki disease and benign inflammatory illnesses in the SARS-CoV-2 pandemic. *Pediatr Emer Care* 2020; 36: 554-58. DOI: 10.1097/PEC.0000000000002248.
  66. Koné-Paut I, Cimaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD Open* 2020; 6: e001333. DOI:10.1136/rmdopen-2020-001333.
  67. Schroeder AR, Wilson KM, Ralston SL. COVID-19 and Kawasaki Disease: Finding the Signal in the Noise. *Hosp Pediatr* 2020; DOI: 10.1542/hpeds.2020-000356.
  68. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int* 2020. DOI: 10.1007/s00296-020-04749-4.
  69. Tsabouri S, Makis A, Kosmeri C, Siomou E. Risk Factors for Severity in Children with Coronavirus Disease 2019 A Comprehensive Literature Review. *Pediatr Clin N Am* 2021; 68: 321-38. DOI:10.1016/j.pcl.2020.07.014.
  70. Pereira M, Litvinov N, Farhat S, Eisenkraft A, Gibelli M, Carvalho W. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. *Clinics* 2020; 75: e2209. DOI: 10.6061/clinics/2020/e2209.
  71. Fernandes D, Oliviera C, Guerguis S, Eisenberg R, Choi J, Kim M. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Clinical Syndromes and Predictors of Disease Severity in Hospitalized Children and Youth. *J Pediatr* 2020. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.11.016.
  72. Rothan HA, Byrareddy SN. The potential threat of multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 1-6. DOI: 10.1111/pai.13361.
  73. Felsenstein S, Hedrich C. SARS-CoV-2 infections in children and young people. *Clin Immunol* 2020; 220. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108588.
  74. Galipeau Y, Greig M, Liu G, Driedger M, Langlois M-A. Humoral Responses and Serological Assays in SARS-CoV-2 Infections. *Front Immunol* 2020; 11: 610688. DOI: 10.3389/fimmu.2020.610688.
  75. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. Editorial. *Clin Immunol* 2020; 217: 108480. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108480.
  76. Saratannon N, Dik W, Chatchatee P, van Hagen P. COVID-19 in children: Heterogeneity within the disease and hypothetical pathogenesis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020; 38: 170-77. DOI: 10.12932/AP-170720-920.
  77. Taefehshokr N, Taefehshokr S, Heit B. Mechanisms of dysregulated humoral and cellular immunity by SARS-CoV-2. *Pathogens* 2020; 9: 1027. DOI: 10.3390/pathogens9121027.
  78. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol* 2020; 94: e02015-19. DOI:10.1128/JVI.02015-19.
  79. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 355-62. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4.
  80. Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G, Wang C, Tan Y, et al. The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Spleens and Lymph Nodes. *medRxiv [Preprint]*. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.27.20045427.
  81. Gruber C, Patel R, Trachman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *medRxiv [Preprint]*. 2020. DOI: 10.1101/2020.07.04.20142752.
  82. Rowley A. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 453-54. DOI: 10.1038/s41577-020-0367-5.
  83. Moreews M, Le Gouge K, Khaldi-Plassart S, Pescarmona R, Mathieu A, Malcus C. Polyclonal expansion of TCR Vbeta 21.3+ CD4+ and CD8+ T cells is a hallmark of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children.pdf. *Sci Immunol* 2021. DOI: 10.1126/sciimmunol.abh.
  84. Roe K. A viral infection explanation for Kawasaki disease in general and for COVID related Kawasaki disease symptoms. *Inflammopharmacology* 2020. DOI: 10.1007/s10787-020-00739-x.
  85. Consiglio C, 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: 968-81. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016.
  86. Icenogle T. COVID-19: Infection or Autoimmunity. *Front Immunol* 2020; 11. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02055.
  87. Beckmann N, Comella P, Cheng E, Lepow L, Beckmann A, Mouskas K, et al. Cytotoxic lymphocytes are dysregulated in multisystem inflammatory syndrome in children. *medRxiv [Preprint]*. 2020. DOI: 10.1101/2020.08.29.20182899.
  88. Cheng M, Zhang S, Porritt R, Arditi M, Bahar I. An insertion unique to SARS-CoV-2 exhibits superantigenic character strengthened by recent mutations. *bioRxiv [preprint]*. 2020. DOI: 10.1101/2020-05.21.109272.
  89. Cheng M, Zhang S, Porritt R, Rivas M, Paschold L, Willscher E, et al. Superantigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation. *PNAS* 2020; 117. DOI: 10.1073/pnas.2010722117.
  90. Rowley A, Shulman S, Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020; 130: 5619-21. DOI: 10.1172/JCI143840.



91. Noval Rivas M, Porritt R, Cheng M, Bahar I, Arditi M. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Long COVID: The SARS-CoV-2 Viral Superantigen Hypothesis. *Front Immunol* 2022; 13. DOI: 10.3389/fimmu.2022.941009.
92. Weisberg SP, Connors T, Zhu Y, Baldwin M, Lin W-H, Wontakal S, et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19. *medRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.07.12.20151068.
93. Sorg AL, Schönfeld V, Siedler A, Hufnagel M, Doenhardt M, Diffloth N, et al. SARS-CoV-2 variants and the risk of pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 among children in Germany. *Infection* 2022. DOI: 10.1007/s15010-022-01908-6.
94. Cohen J, Carter M, Cheung C, Ladhani S. Lower Risk of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With the Delta and Omicron Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Clin Infect Dis* 2022; 2. DOI: 10.1093/cid/ciac553.
95. Holm M, Espenhain L, Glenthøj J, Samsø Schmidt L, Brit Nordly S, Hartling U. Risk and Phenotype of Multisystem Inflammatory Syndrome in Vaccinated and Unvaccinated Danish Children Before and During the OmicronWave. *JAMA Ped* 2022; 176: 287.e1-287.e3.



# Infecciones retrofaríngeas en pediatría: algoritmo para toma de decisiones durante la guardia

## Retropharyngeal infections in children: literature review and algorithm to guide decisions during the shift.

C. Mireya Muñoz-Ramírez, Andrea Sarmiento-Aguilar, Edgar Alberto Jorge-Chang, Mariana Jasso-Negrete, Paola Stephanie García-Vargas, Salim Kuri-Ayala

### INTRODUCCIÓN

Aunque son poco frecuentes, las infecciones retrofaríngeas pueden ocurrir en cualquier momento desde el primer hasta el último día de vida.<sup>1</sup> Dependiendo de su localización anatómica, tienen un riesgo potencialmente alto de comprometer la vía aérea, invadir estructuras vecinas o ser causa de sepsis. Pueden tener una evolución insidiosa y manifestaciones clínicas poco específicas, por lo que la sospecha diagnóstica oportuna y el tratamiento temprano pueden tener implicaciones definitivas en el pronóstico.<sup>2</sup> El objetivo de este trabajo es proponer un algoritmo de decisiones para el manejo de estos pacientes durante la guardia.

### EPIDEMIOLOGÍA

La literatura respecto a la experiencia pediátrica es escasa. Woods *et al* realizó uno de los estudios más grandes con 2,685 egresos hospitalarios del año 2003 al 2012: se observó un incremento en la incidencia de 2.9 por cada 100,000 niños en 2003 a 4.1 casos por cada 100,000 niños en 2012, concluyendo que la edad promedio de afección es 4 años, ya que el 70% de los casos correspondieron a esta edad, siendo ligeramente más frecuente la afección en el sexo masculino (proporción

**Recibido:** 24 de enero de 2022

**Aceptado:** 02 de junio de 2023

#### Correspondencia

Cleotilde Mireya Muñoz Ramírez  
permireya07@hotmail.com

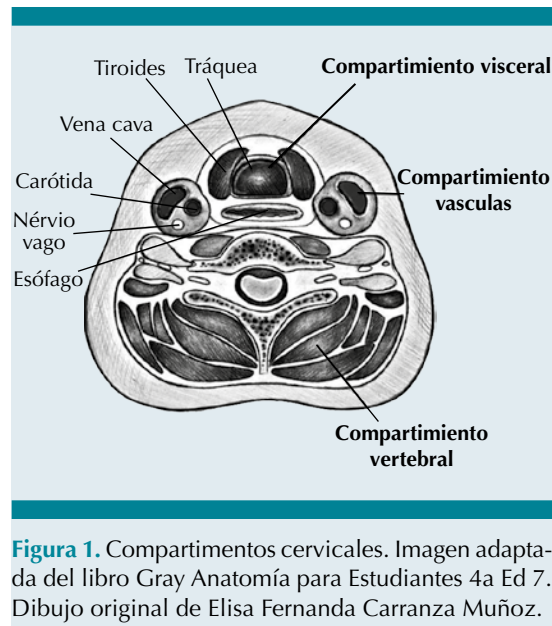
**Este artículo debe citarse como:** Muñoz-Ramírez CM, Sarmiento-Aguilar A, Jorge-Chang EA, Jasso-Negrete M, García-Vargas PS, Kuri-Ayala S. Infecciones retrofaríngeas en pediatría: algoritmo para toma de decisiones durante la guardia. Acta Pediatr Mex 2023; 44 (3): 242-247.

1.6:1.4) (63%)<sup>3</sup> González-Saldaña y cols reportan en México, en el Instituto Nacional de Pediatría, una serie de 27 casos en un periodo de 39 años.<sup>2,3</sup>

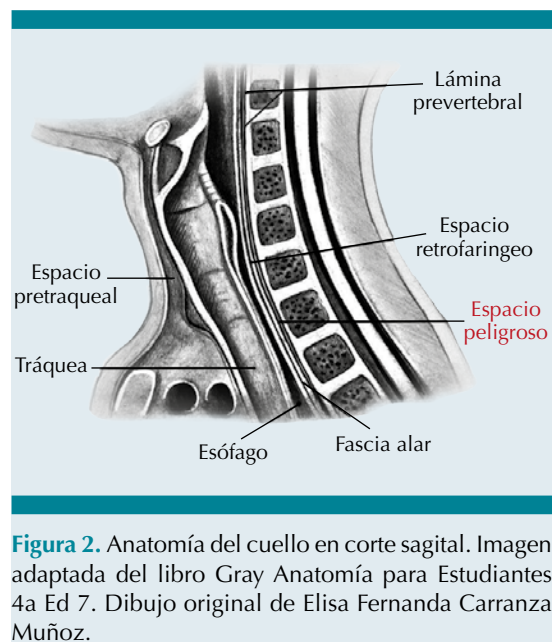
En niños, las infecciones retrofaríngeas son frecuentemente secundarias a infecciones de vías aéreas superiores, pero también se reportan casos atribuidos a ingestión de cuerpo extraño<sup>4</sup> La mayor frecuencia de estas complicaciones en pacientes preescolares se atribuye a la contigüidad de la orofaringe con los ganglios linfáticos y su drenaje a cuello y tórax, motivo por el cual disminuye su incidencia posterior a los 5 años de edad, cuando ocurre la regresión fisiológica de los ganglios linfáticos de esta zona.<sup>5</sup> Cuando ocurren infecciones retrofaríngeas en adultos, su etiología está más asociada a trauma faríngeo y cuerpos extraños; sin embargo, también se observa asociado a infecciones de vías respiratorias u odontogénicas.<sup>6</sup> Así mismo, se ha observado un incremento en invierno y primavera, posiblemente debido a la mayor frecuencia de infecciones de vías respiratorias superiores en estas épocas.<sup>5</sup>

## ANATOMÍA

Para su estudio, el cuello se divide en tres compartimentos que se comunican en la parte superior con la base del cráneo y en la parte inferior por el mediastino (**Figura 1**): 1) Compartimento visceral: partes del sistema respiratorio, digestivo y endócrino, 2) Vertebral: vértebras cervicales, médula espinal, nervios cervicales y músculos asociados y 3) Compartimentos vasculares o vaina carotídea: uno derecho y otro izquierdo, contienen a la vena yugular, arteria carótida y nervio vago. En la **Figura 2**, podemos valorar de forma longitudinal las áreas más importantes a delimitar, destacando el espacio retrofaríngeo y la localización inmediatamente posterior del “espacio peligroso”, entre la fascia prevertebral y la fascia alar, llamado así por su comunicación con el mediastino.<sup>7</sup>



**Figura 1.** Compartimentos cervicales. Imagen adaptada del libro Gray Anatomía para Estudiantes 4a Ed 7. Dibujo original de Elisa Fernanda Carranza Muñoz.



**Figura 2.** Anatomía del cuello en corte sagital. Imagen adaptada del libro Gray Anatomía para Estudiantes 4a Ed 7. Dibujo original de Elisa Fernanda Carranza Muñoz.

## MICROBIOLOGÍA

La obtención adecuada de las muestras para cultivo es de suma importancia, ya que la etiología es frecuentemente polimicrobiana y debemos

evitar la contaminación de la muestra. El mejor momento para la obtención del espécimen es durante el drenaje quirúrgico o por medio de la aspiración con aguja; por lo tanto, debemos evitar procesar muestras obtenidas por hisopado ya que puede estar contaminado con microbiota de la orofaringe.<sup>8</sup> Es común el aislamiento de hasta 5 bacterias en el material cultivado.

De forma menos frecuente también se han reportado casos donde *Streptococcus spp* y *S. aureus* son los únicos agentes aislados.<sup>9, 10</sup> Los agentes etiológicos de los abscesos retrofaríngeos reflejan la microbiota normal de la orofaringe, así como los agentes etiológicos de las infecciones donde se originan, siendo los aerobios más frecuentes *S. pyogenes*, *S. aureus* y *S. pneumoniae*.<sup>10</sup> Existe un microorganismo anaerobio que destaca por su frecuencia y consecuencias clínicas, *Fusobacterium necrophorum*, relacionada con casos de tromboflebitis séptica de grandes vasos o abscesos metastásicos.<sup>10, 11</sup> Otros microorganismos anaerobios frecuentemente implicados son *Prevotella* y *Veillonella*.<sup>10</sup> Otras causas poco comunes son *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias atípicas y *Coccidioides immitis*.<sup>9</sup>

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clínica es variable, puede ir desde síntomas insidiosos sugerentes de faringitis aguda, hasta progresión de la inflamación y diseminación de la infección que condicionen un cuadro clínico grave de obstrucción de la vía aérea superior.<sup>2</sup>

Algunos signos o síntomas pueden ser más frecuentes dependiendo de la localización del absceso; sin embargo, en forma general, los principales signos y síntomas son: aumento del volumen cervical (66%), fiebre (61%), dolor cervical (55%), decaimiento (44%), odinofagia (38%) y rechazo alimentario (38%).<sup>13</sup> En casos de involucro de compartimentos profundos, podemos encontrar el signo de Bolte o hiperextensión del cuello, rigidez (7%), taquipnea, cambios en

el tono vocal, estridor y disnea, estos últimos presentes únicamente en el 5% de los casos.<sup>5</sup> Así mismo, es frecuente que encontremos trismus por irritación de la musculatura pterigoidea.<sup>12, 13</sup>

Es importante considerar diagnósticos diferenciales durante la evaluación de un absceso retrofaríngeo, ya que su presentación clínica puede ser muy similar a la epiglotitis con fiebre y estridor; en ocasiones, puede incluso dar síntomas difíciles de distinguir de una meningitis. La historia clínica detallada y una adecuada exploración física pueden evitar que el diagnóstico sea tardío y esto aumente la morbilidad y mortalidad.<sup>14</sup>

### DIAGNÓSTICO

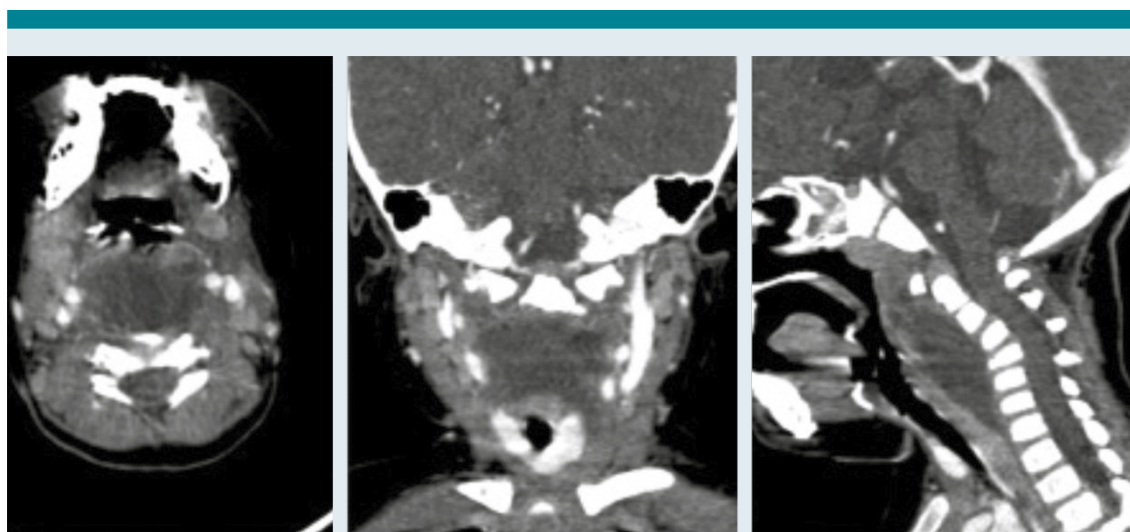
Cuando el paciente se encuentra estable al triángulo de la valoración pediátrica es posible llevar a cabo una evaluación clínica secuencial que inicie con el interrogatorio, en el cual debemos preguntar específicamente el antecedente de fiebre, síntomas de infección de vías respiratorias superiores u oídos, disfagia y odinofagia. Posteriormente, se debe buscar intencionadamente resistencia para extender el cuello, evaluar la presencia de disfonía, signos de dificultad respiratoria, sialorrea, presencia de masa cervical y *trismus*.<sup>15</sup> Al solicitar estudios de laboratorio, se debe realizar una biometría hemática, donde se espera encontrar leucocitosis, teniendo en cuenta que cuentas mayores a 12,000 se han asociado a la presencia de absceso y mayores a 20,000 con mayor riesgo de complicaciones e incremento en la estancia intrahospitalaria.<sup>16</sup> La proteína C reactiva se eleva ante a estímulos inflamatorios desde las primeras 4 a 6 horas de la infección, tiene un pico máximo desde las 36 a 50 horas posteriores, y conforme se resuelve el cuadro, comienza a descender. Por estas características, se considera útil tanto para el diagnóstico como para el seguimiento;<sup>17</sup> sin embargo, su utilidad específica en abscesos retrofaríngeos en pediatría no ha sido estudiada.

Como nos muestra el Dr. Ibacache y su equipo en la **Figura 3**,<sup>18</sup> la radiografía lateral de cuello es el estudio de imagen inicial en la evaluación de las infecciones retrofaríngeas debido a su accesibilidad y la rapidez con la que se puede evaluar el compromiso de la vía aérea, al observar compresión de la columna de aire e incremento del ancho que ocupan los tejidos blandos retrofaríngeos. Otros datos que se pueden encontrar son niveles hidroaéreos y rectificación de la lordosis cervical. Como referencia, en niños, el límite superior normal del espacio prevertebral es 7 mm (3.5mm) a nivel de la segunda vértebra cervical y el diámetro anteroposterior de los tejidos paravertebrales no debe superar el diámetro anteroposterior del cuerpo vertebral. Finalmente, es muy importante que el estudio sea realizado en inspiración y con cuello en extensión, de no ser así, se corre el riesgo de obtener casos falsos positivos.<sup>19</sup> Cuando se confirme la presencia de un absceso retrofaríngeo por radiografía (**Figura 3**) o cuando la sospecha clínica sea alta, la tomografía

cervical es el mejor estudio para evaluación del paciente con infección retrofaríngeo, tiene una sensibilidad del 69% a 100% y una especificidad del 45% a 100%, con la utilidad adicional de diferenciar entre un absceso y una celulitis, poder encontrar la localización específica y las estructuras anatómicas involucradas y servir para una planificación quirúrgica.<sup>20</sup>

### TRATAMIENTO

La decisión del tratamiento de un absceso retrofaríngeo debe ir de la mano de la evaluación que se ejemplifica en el algoritmo de la **Figura 4**, ya que si existe alteración en el triángulo de la valoración pediátrica, como puede ser ansiedad, dificultad respiratoria o cianosis, el tratamiento debe dirigirse a asegurar la vía aérea por un especialista en vía aérea difícil (anestesiólogo, intensivista u otorrinolaringólogo), considerar el drenaje quirúrgico urgente y tratamiento antibiótico empírico posterior a la toma de muestras para cultivo. Cuando el paciente se encuentra



**Figura 3.** Colección hipodensa fusiforme ubicada en el espacio retrofaríngeo, que se extiende en forma caudal hacia mediastino superior, tomada de: Cruz D, Bayer C, Andrés Durán J, Rojas K, Ibacache F. Absceso retrofaríngeo en lactante menor: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2017 Jun 25;77:435–40.

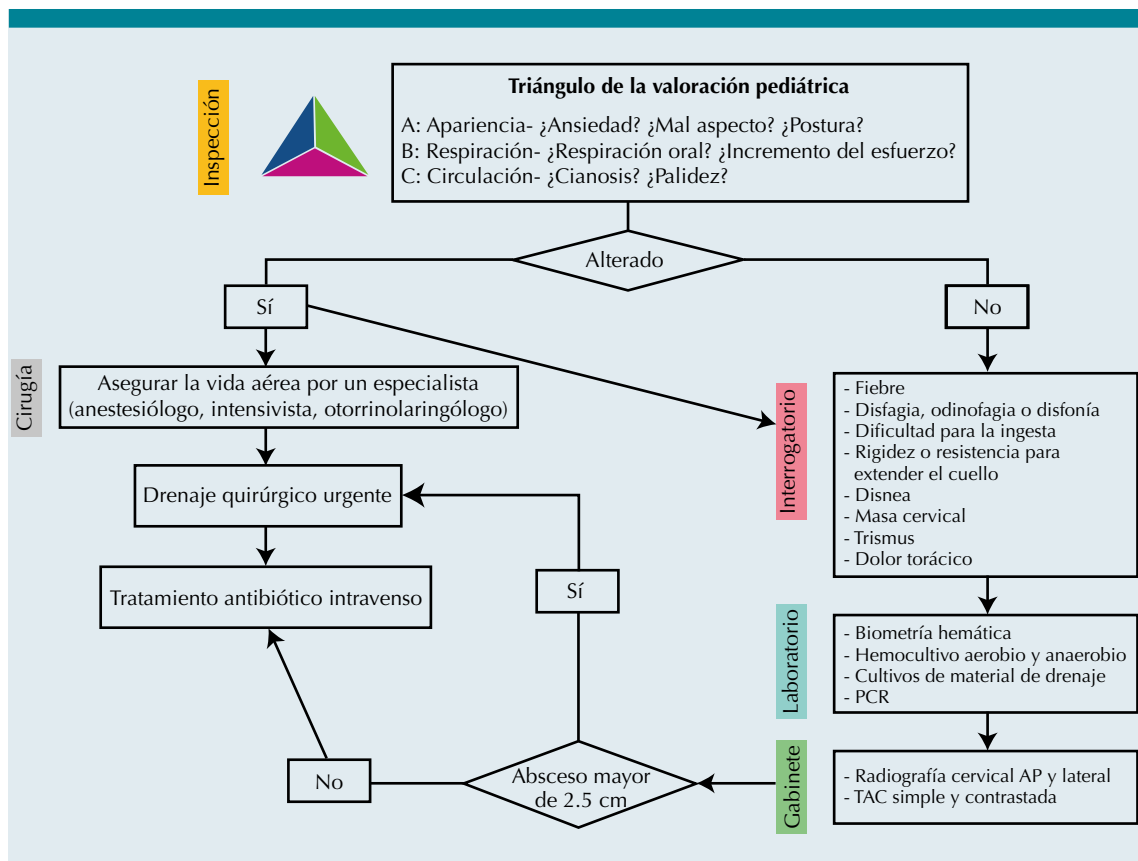


Figura 4. Algoritmo de decisiones. AP: Anteroposterior, PCR: Proteína C Reactiva.

estable, es posible llevar a cabo una evaluación clínica secuencial que nos permita establecer con claridad el diagnóstico e iniciar el tratamiento antibiótico adecuado. Se sugiere como tratamiento antibiótico empírico Ampicilina/Sulbactam 50 mg./kg. / dosis cada 6 horas o bien Clindamicina 15 mg./kg. dosis cada 8 horas, vía intravenosa, mínimo durante 10 días de acuerdo a la evolución del paciente, además de Vancomicina 40 mg./kg./ día cada 6 horas en caso de que se sospeche de la presencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.<sup>15</sup>

Recientemente, se ha propuesto el manejo conservador de aquellos casos de pacientes

inmunocompetentes, que responden adecuadamente al tratamiento antibiótico y no tienen compromiso de la vía aérea.<sup>21</sup> Se ha resaltado el papel de los esteroides como tratamiento concomitante, ya que aunque la evidencia es todavía controversial, han demostrado en varios estudios realizados tanto en niños como en adultos, reducir la duración de los síntomas y la estancia hospitalaria<sup>22,23</sup>. Por lo tanto, debe siempre estar presente en nuestro actuar, considerar de forma oportuna el tratamiento quirúrgico cuando sea necesario, y también el tratamiento médico (antibióticos, antiinflamatorios, esteroides, analgésicos) en pacientes que así lo permitan, individualizando siempre cada caso.



## REFERENCIAS

1. Ali NE, Alyono JC, Koltai PJ. Neonatal retropharyngeal abscess with complications: Apnea and cervical osteomyelitis. *Int J of Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019; 126: 109613. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109613
2. Saldaña NG, Feregrino RR, Olguín HJ. Características clínicas y manejo de los abscesos retrofaríngeos en un hospital pediátrico. Experiencia de 39 años y revisión de la literatura. *Neumol Cir Torax* 2010; 69 (1): 22-6.
3. Woods CR, Cash ED, Smith AM, Smith MJ, Myers JA, Espinosa CM, et al. Retropharyngeal and Parapharyngeal Abscesses Among Children and Adolescents in the United States: Epidemiology and Management Trends, 2003-2012. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016; 5 (3): 259-68.
4. Sánchez EB. Absceso retrofaríngeo. Aportación de tres casos. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 824.
5. Grisar-soen G, Komisar O, Aizenstein O, Soudack M, Schwartz D, Paret G. Retropharyngeal and parapharyngeal abscess in children — Epidemiology, clinical features and treatment. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 2010; 74 (9): 1016-20.
6. Brenes AK. Absceso profundo de cuello: revisión del tema y presentación de caso. *Rev Med Cos Cen* 2014; 71 (612): 709-714.
7. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray, Anatomía para Estudiantes. 4ª ed. España: Elsevier, 2020. p 1270.
8. Archibaldo J, Guerrero H, Cadena MM. Microbiología y factores predisponentes en los abscesos profundos del cuello. *An Orl Mex* 2009; 54 (3): 85-91.
9. Corning B, Copland AP, Frye JW. The Esophageal Microbiome in Health and Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20 (8): 39.
10. Brook I. Anaerobic bacteria in upper respiratory tract and head and neck infections: Microbiology and treatment. *Anaerobe* 2012; 18 (2): 214-20.
11. Hughes CE, Spear RK, Shinabarger CE, Tuna IC. Septic pulmonary emboli complicating mastoiditis: Lemierre's syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18(52):633e5.
12. Absceso retrofaríngeo en lactante menor. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Otorrinol Cir Cab Cuello* 2017; 77 (4): 435-40.
13. Astudillo J, Santander MJ, Rosenbaum A, Thone M, Palma S, Imarai C. Abscesos profundos de cuello en pediatría. Experiencia del Hospital Dr. Sótero del Río entre los años 2011 y 2018. *Rev Otorrin Cir Cabeza Cuello* 2019; 79:75-84.
14. Craig FW, Schunk JE. Retropharyngeal abscess in children: clinical presentation, utility of imaging, and current management. *Pediatrics* 2003; 111 (6): 1394-8.
15. Lawrence R BN. Controversies in the management of deep neck space infection in children: an evidence-based review. *Clin Otolaryngol* 2017; 42 (1): 156-63.
16. Cheng J, Elden L. Children with Deep Space Neck Infections: Our Experience with 178 Children. *Otolaryn Head Neck Sur* 2013; 148 (6): 1037-42.
17. Mingo-Aleman C, Carrascosa-Lezcano A. Utilidad de la proteína C reactiva como marcador pronóstico en niños con patología infecciosa grave [Tesis de Doctorado]. Universidad Autónoma de Barcelona: ISBN 9788469464137; 2010. 110 p.
18. Cruz D, Bayer C, Andrés Durán J, Rojas K, Ibacache F. Absceso retrofaríngeo en lactante menor: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2017; 25 (77): 435-40.
19. Wholey MH, Baker HL. The Lateral Roentgenogram of the Neck. *The Mayo Clinic* 1958; 71: 350-6.
20. Daniel R, Stokes P, Dhillon K, Walsh P. The accuracy of lateral X-ray and computed tomography in diagnosis of paediatric retropharyngeal abscess: a systematic review. *Australian Jour Otolaryn* 2020; 3 (12): 1-9.
21. Villanueva-Fernández E, Casanueva-Muruáis R, Vivanco-Allende A, Llorente JL, Coca-Pelaz A. Role of steroids in conservative treatment of parapharyngeal and retropharyngeal abscess in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022; 279 (11): 5331-5338.
22. Hur K, Zhou S, Kysch L. Adjunct steroids in the treatment of peritonsillar abscess: A systematic review. *Laryngoscope* 2018; 128: 72-77.
23. Esposito S, De Guido C, Pappalardo M, Laudisio S, Mecariello G, et al. Retropharyngeal, Parapharyngeal and Peritonsillar Abscesses. *Children* 2022; 9: 618.

## ¿Cómo realizar una biopsia de piel?

### How to perform a skin biopsy?

Andrea Gallardo Villamil,<sup>1</sup> Carolina Mitchell Palacios,<sup>2</sup> Carolina Palacios López<sup>1</sup>

Una biopsia de piel suele realizarla un dermatólogo(a) o dermatólogo(a) pediatra; pero cualquier médico, sea o no cirujano, puede realizarla en el hospital o en el consultorio, dependiendo de la accesibilidad al órgano cutáneo.

Para realizar una biopsia de piel es importante considerar los siguientes puntos:

1. **Indicaciones:** cuando los datos clínicos que nos da el cuadro clínico no son claros o suficientes.
2. **¿Qué esperamos encontrar y para qué necesitamos la biopsia?**  
Esperamos que se confirme nuestro diagnóstico clínico, o que nos dé el diagnóstico en caso de no tenerlo.
3. **¿Qué lesión es la adecuada para realizar la biopsia?**  
Es preferible siempre tomar la lesión más nueva, la última que apareció.
4. **Si es única la lesión, ¿qué consideraciones debemos tener?**  
Se debe siempre tomar una fotografía clínica de las lesiones del paciente, sobre todo cuando es una sola lesión, para tener presente la imagen en caso de duda y poder hacer una correlación clínico-patológica.
5. **Instrumentos necesarios para realizar una biopsia de piel.**
6. **Cuidados posteriores a la toma de biopsia de piel.**

Una biopsia de piel nos ayuda en el diagnóstico de algunas enfermedades dermatológicas. En caso de no ser claro el resultado o negativo

<sup>1</sup> Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.  
<sup>2</sup> Licenciada en Artes Visuales.

**Recibido:** 30 de enero de 2023

**Aceptado:** 11 de mayo de 2023

#### Correspondencia

Carolina Guadalupe Palacios-López  
caroderma@yahoo.com.mx

**Este artículo debe citarse como:**  
Gallardo-Villamil A, Mitchell-Palacios C, Palacios-López C. ¿Cómo realizar una biopsia de piel? Acta Pediatr Mex 2023; 44 (3): 248-254.

para lo que estamos buscando puede ser bueno para el estudio del paciente.

### A. Técnica de sujeción infantil (Figura 1)

Objetivos:

- 1) Facilitar la intervención.
- 2) Evitar al mínimo las molestias.
- 3) Al realizarse con la mano, se tiene un punto de contacto con el niño.

### B. Anestesia por infiltración local

Lidocaína al 1-2% con epinefrina o sin epinefrina en solución.

Lugares donde no se recomienda aplicar epinefrina:

- 1) Borde libre de párpados.
- 2) Punta de la nariz.
- 3) Pabellones auriculares.
- 4) Pene.
- 5) Falange distal de dedos de manos y pies

El efecto más común de la epinefrina es la taquicardia. La anestesia por infiltración local en altas dosis puede provocar:

- Sudoración, palpitaciones, temblor, angina, nerviosismo, cefalea, palidez, hipertensión arterial.

Metabolismo: hígado

Duración: 30 minutos – 2 horas

Al combinarla con epinefrina: 1 – 6 horas

### C. Técnica de marcaje de la lesión

1. Marcar la lesión con un marcador quirúrgico o tinta china.
2. Recordar las líneas de tensión de Langer (Figura 2).



Figura 1. Sujeción adecuada del paciente pediátrico.

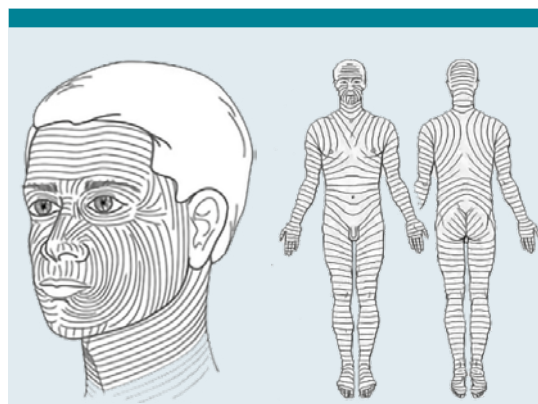


Figura 2. Líneas de tensión de Langer.

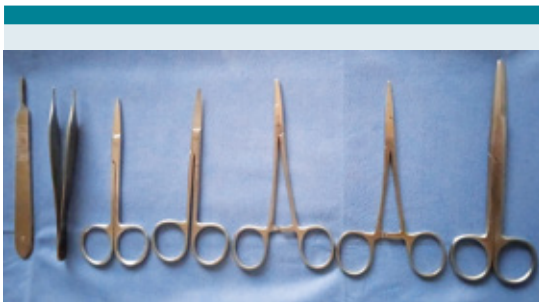
#### D. Instrumental (Figura 3).

Se requiere un mínimo de instrumental:

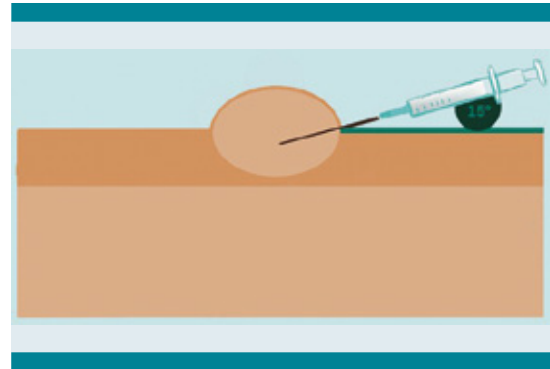
- 2 pares de guantes desechables
- Bisturí no. 3 con hoja del no. 15 o sacabocados o punch 4 mm.
- Porta agujas Welsted y pinzas Halsted (mosquitos) rectas y curvas.
- Tijeras Iris rectas y curvas 5 pulgadas.
- Porta agujas con quijadas de superficie lisa, tipo Webster de 5".
- Tijeras Iris rectas.
- Pinzas de Adson con dientes.
- Tijeras Mayo.
- Sutura de Nylon 3-5 ceros (5 ceros en cara).
- Xilocaína al 2% con epinefrina solución.

#### E. Técnica de aplicación de anestesia

La anestesia debe aplicarse lejos del sitio de la toma y tratar de no atravesar la lesión con la aguja. Se debe realizar la infiltración intradérmica de la lesión, con un ángulo de 15°, con dos puntos de penetración, uno encima y un segundo debajo de la lesión (Figura 4).



**Figura 3.** De izquierda a derecha: mango de bisturí No. 3 y hoja de bisturí No 15, Pinza de Adson con dientes, Tijeras Iris rectas y curvas, Pinza de Halsted, Porta agujas con quijadas de superficie lisa, tipo Webster y tijeras Mayo rectas.

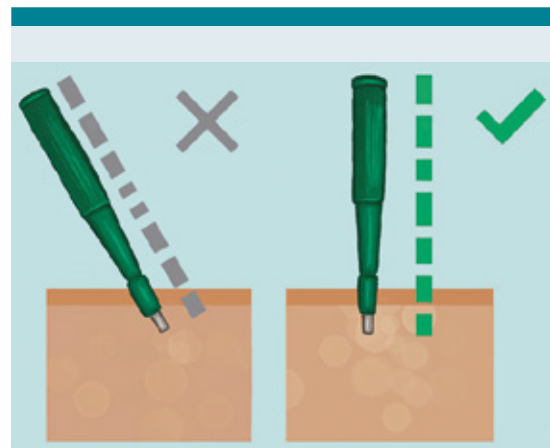


**Figura 4.** Esquema de la infiltración intradérmica. Se observa el ángulo de 15° de la jeringa y la formación de la ampolla por el depósito de la anestesia.

#### F. Técnica de toma de biopsia por sacabocado o punch

Los sacabocados o punch pueden ser de 2mm (el más usado es de 4 mm).

El sacabocados siempre debe girar en sentido de las manecillas del reloj. (Figura 5)



**Figura 5.** La biopsia se realiza con un punch o sacabocados de 4 mm, en posición recta, como en el lado derecho y girando en sentido de las manecillas del reloj.

### G. Técnica para trazar un huso

El huso o elipse se utiliza para las lesiones grandes, en localizaciones donde queremos dejar un margen y si es necesario darle mayor profundidad a la biopsia. Es el prototipo de la técnica de biopsia de piel.

- 1) Se realiza el dibujo con un marcador quirúrgico de una elipse rodeando la lesión.
- 2) Incisión en forma de huso y siguiendo las líneas de Langer o de clivaje de la piel, para asegurar una buena cicatrización.
- 3) Relación del huso, longitud- anchura debe ser 3-4: 1, con ángulos en los ápices de 30°.
- 4) La profundidad de la toma es importante, de acuerdo con el diagnóstico, por ejemplo, en caso de una celulitis, las principales alteraciones están en el tejido celular subcutáneo (grasa) y no así en un *nevo* epidérmico, que como su nombre lo indica se encuentra en epidermis. (Figura 6)

### H. Técnica de sutura

Una buena técnica quirúrgica se acompaña de una buena hemostasia.

- 1) Despegar los bordes libres de la piel de la hipodermis disminuye tensión al suturar (*underminning*). Es importante no olvidar realizarlo (Figura 7).
- 2) Los espacios entre suturas dependen del tamaño de la herida. La sutura puede comenzar por el centro o por los lados.
  - a. Si se inicia la sutura por el centro se disminuye inmediatamente la tensión.
  - b. Si se comienza por los lados se evita "orejas de perro", las cuales se forman cuando el huso no se puede realizar correctamente o



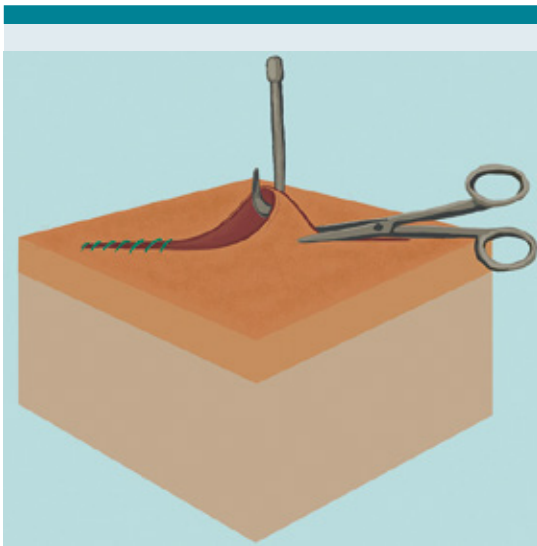
Figura 7. Despegamiento de los bordes de la herida.



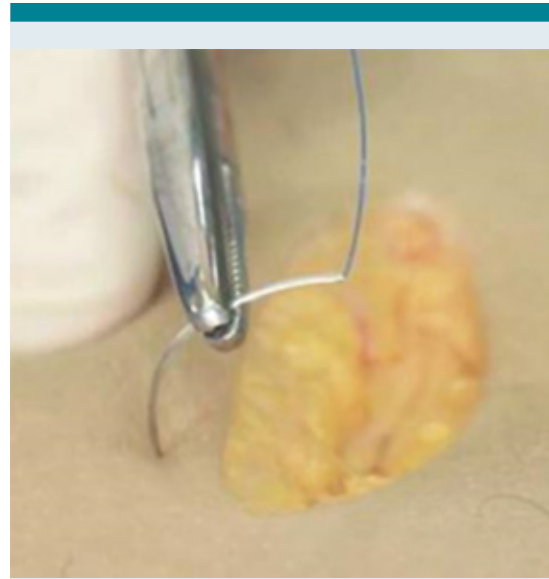
Figura 6. Incisión en forma de elipse para la biopsia en huso.

por mala alineación de las suturas. La “corrección de orejas de perro” es importante para una cicatriz estética. (**Figura 8**).

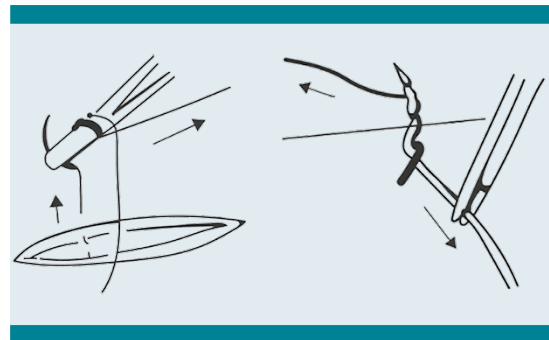
3. Para iniciar una sutura, la aguja se introduce en un ángulo de  $90^\circ$  y respetando un margen de 2 a 3 mm de la herida quirúrgica. (**Figura 9**).
4. La técnica de sutura que realizamos con mayor frecuencia es la sutura simple.
  - a. Sutura simple (**Figura 10**)
    1. Se introduce la aguja en la piel de un borde de forma perpendicular a 2-3 mm del defecto, se dan dos vueltas a la sutura.
    2. En hipodermis se da un giro de  $90^\circ$ .
    3. Se introduce la aguja en la dermis contralateral.
    4. Sale por piel, a la misma distancia del borde de la herida por donde entró.



**Figura 8.** Corrección de “orejas de perro”.



**Figura 9.** Técnica correcta de introducir la aguja. Tomada de “Principios en técnicas de suturas de piel: una guía para estudiantes”. Miranda – Díaz y cols. Medidas UIS; 31, 2018.



**Figura 10.** Sutura simple.

5. El “nudo cuadrado” (**Figura 11**)
  - a. El porta agujas se sujeta con la mano dominante mientras la sutura se enrolla alrededor de las puntas cerradas del porta agujas.
  - b. Se retira la sutura de porta agujas en una dirección que haga que la sutura en bucle quede plana contra la superficie de la herida.

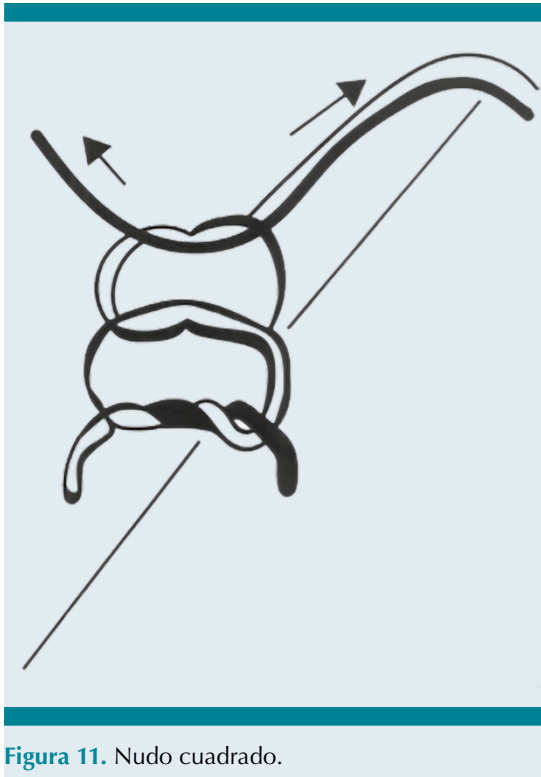


Figura 11. Nudo cuadrado.

- c. En el primer nudo, se realizan dos vueltas, lo que ayuda a asegurar la sutura, evitando que se deslice mientras se lanza el segundo nudo.
- d. El segundo y tercer nudos son de una sola vuelta para asegurar el nudo, lo cual es especialmente importante cuando se usan suturas de monofilamento con coeficientes de fricción reducidos. Cada vuelta debe darse en una dirección directamente opuesta a la última, para cuadrar y asegurar el nudo. De lo contrario, se creará un nudo menos seguro. Los puntos deben ser equidistantes. (Figura 12)

7. Uso de vendoteles (Figura 13)



Figura 12. Puntos simples equidistantes.



Figura 13. Uso de vendoteles.

### 1. Manejo de la biopsia de piel

Evitar maltratar la biopsia, no pinzarla. El fragmento tomado se coloca en formol al 10%, el cual debe cubrir la pieza completamente. Posteriormente se rotula el frasco con el nombre del paciente y la fecha. Se realiza el formato con la historia clínica dermatológica, para enviarlo a Patología. Además, en caso necesario agregar

indicaciones, por ejemplo, pedir tinciones especiales, que serán necesarias para una correcta interpretación de la biopsia.

En caso de lesiones como vesículas o ampollas, como en la Púrpura de Henoch-Schönlein, es necesario realizar inmunofluorescencia debido a que esta nos dará la confirmación del diagnóstico.

### J. Cuidados de las heridas

- A. Primera curación 24 a 48 horas para comprobar si hay o no signos de infección.
- B. Informar de la posibilidad de:
  - 1) Infección (calor, rubor, dolor, mal olor, fiebre, pus o secreción).
  - 2) Signos clínicos que se deben vigilar.  
Si están presentes se debe acudir a urgencias.
- C. Lavar la herida diariamente con agua y jabón suave.
- D. Aplicar en la herida vaselina o mupirocina en ungüento para aislarla.
- E. Proteger la herida con una gasa de cambio diario.
- F. Retirar los puntos de sutura en los días indicados:

### Cuadro 1

#### K. Retiro de puntos

- a. Para retirar las suturas, se sujeta uno de los extremos del nudo de la sutura con unas pinzas.
- b. Levantando la sutura lejos de la herida, se corta la sutura debajo del nudo.

**Cuadro 1.** Características del procedimiento

Área suturada	Tiempo de retiro de puntos (días)
Mucosas	1
Cara	5 – 7
Cuello	7 – 10
Tronco	10 – 12
Extremidades	10 – 14
Piel cabelluda	7 - 10
Mano	7 – 10
Región lumbar y pies	14 - 21

- c. Después de cortar, continúe levantando el extremo de la sutura para completar su retiro. Es importante cortar solo un extremo de la sutura debajo del nudo; cortar ambos extremos de la sutura por debajo del nudo evitará que se elimine la parte enterrada de la sutura.

### REFERENCIAS

1. Crisan D. Dermatology surgery in children: an update on indication, anesthesia, analgesia and potential perioperative complications. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16 (3): 268-276.
2. Chidambaran V, Costandi A, D'Mello A. Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS Drugs*. 2015; 29 (7): 543-63. doi: 10.1007/s40263-015-0259-6.
3. Forsch RT, Little SH, Williams C, Laceration repair: A practical repair Approach. *Am Pham Physician*. 2017; 15; 95 (10): 628-636.
4. Metz BJ. Procedural pediatric dermatology. *Dermatol Clin*. 2013; 31 (2): 337-46. doi: 10.1016/j.det.2012.12.011. PMID: 23557660.
5. Srivastava D y Taylor RS. Suturing Technique and Other Closure Materials. *Surgery of the Skin* 2015; 13: 193-213.
6. Palacios-López CG, Cantú-Maltos H, Maza-Morales M, Pérez-Leal NG. Manual de cirugía dermatológica pediátrica. 1ª ed., 2020, CdMx., Editorial Lettr@ G, SA de CV ISBN:978-607-97888-2-7.



## Comentario al Artículo: *Vaccinomics: A scoping review\** // *Vaccinómica: Una revisión actualizada*

José Guadalupe Martínez-Núñez

Recientemente han aparecido estudios de la respuesta a las vacunas asociados a los distintos tipos de variedad en la genética humana, de ello se desprenden algunas conclusiones en la respuesta inmune y su reactividad, el artículo que comentamos es una revisión extensa de estas características y su asociación probable a algunas respuestas particulares a los inmunógenos.

La vacunación es una de las formas más eficaces y seguras de prevenir la morbilidad y la mortalidad por enfermedades infecciosas. En un mundo en donde éstas se presentan en forma súbita e inesperada (como el COVID 19), causando brotes importantes en las poblaciones susceptibles y generando morbilidad con riesgo de secuelas y mortalidad por estos nuevos agentes, se presenta la necesidad de prevenirlas mediante la inmunización. Esto ha llevado al desarrollo de nuevas vacunas con nuevas tecnologías y así prevenir las enfermedades de una forma más segura y eficaz.

Actualmente, se cuentan con 33 vacunas para enfermedades prevenibles por vacunación, otrora, estos padecimientos se asociaban a grandes brotes con alto riesgo de secuelas y muerte. Algunas de estas ya erradicadas, por ejemplo: la viruela y otras en vías de control como la poliomielitis y el sarampión.

Las vacunas en general retan al sistema inmune para producir una respuesta ya sea celular o humoral que permita al individuo generar una respuesta protectora contra el agente que se está previniendo, habitualmente después de su aplicación por inyección puede generar una respuesta local de edema dolor e inflamación leves, así como fiebre que ceden frecuentemente al manejo sintomático.

Pediatra Infectólogo, Egresado del Instituto Nacional de Pediatría, Miembro del Grupo Técnico Internacional de Parvovirus (GTI) OPS- OMS.

### Correspondencia

José Guadalupe Martínez Núñez  
jgmartinezn@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Martínez-Núñez JG. Comentario al Artículo: *Vaccinomics: A scoping review\** // *Vaccinómica: Una revisión actualizada*. Acta Pediatr Mex 2023; 44 (3): 255-257.

Este artículo resume un aspecto clave de la vacunología al comparar las asociaciones conocidas entre la heterogeneidad en la genética humana y la respuesta a los inmunógenos contenidos en las vacunas, así como la seguridad de las mismas.

Algunos ejemplos citados en esta revisión son:

- Vacuna de hepatitis B
- Vacuna de Influenza
- Vacunas de sarampión, parotiditis y rubeola
- Vacuna de difteria, tétanos y pertussis
- Vacuna de Neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b y meningococo
- Vacuna de poliomielitis y rotavirus

La conclusión de esta revisión es que identificó las publicaciones disponibles y enumera las asociaciones genéticas con la inmunogenicidad y reactogenicidad de las vacunas. La mayoría de estas asociaciones solo se identificaron en un único estudio existiendo pocos estudios con respecto a la seguridad de las vacunas.

Se requieren más estudios colaborativos para avanzar en asociación a las nuevas tecnologías en el desarrollo de las vacunas que permitirán la aparición de nuevas vacunas candidatas con mayor evidencia de seguridad e inmunogenicidad y así aumentar la confianza del público en las vacunas.

**\* Fuente de información:**

Matthew Z. Dudley, Jennifer E. Gerber, Haley Budigan Ni, Madeleine Blunt, Taylor A. Holroyd, Bruce C. Carleton, Gregory A. Poland, Daniel A. Salmon. Vaccinomics: A scoping review. *Vaccine*. 2023;(41):2357–236 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.02.009>

## News and Innovation in Pediatrics

### Vaccinomics: A scoping review\* // Vaccinomics: An updated review

José Guadalupe Martínez-Núñez

Pediatrician Infectologist, Graduated from the National Institute of Pediatrics, Member of the International Technical Group of Parvovirus (GTI) PAHO-WHO.

### Correspondence

José Guadalupe Martínez Núñez

[jgmartinezn@gmail.com](mailto:jgmartinezn@gmail.com)

Recently there have been studies of the response to vaccines associated with the different types of variety in human genetics, from which some conclusions are drawn in the immune response and its reactogenicity, the article we discuss is an extensive review of these characteristics and their probable association to some particular responses to immunogens.

Vaccination is one of the most effective and safest ways to prevent morbidity and mortality from infectious diseases. In a world where these occur suddenly and unexpectedly (such as COVID 19), causing important outbreaks in susceptible populations and generating morbidity with risk of sequelae and mortality from these new agents, there is a need to prevent them through immunization. This has led to the development of new vaccines with new technologies and thus prevent diseases in a safer and more effective way.

Currently, there are 33 vaccines for vaccine-preventable diseases, in the past, these conditions were associated with large outbreaks with a high risk of sequelae and death. Some of these have already been eradicated, for example: smallpox and others under control such as polio and measles.

Vaccines in general challenge the immune system to produce a response either cellular or humoral that allows the individual to generate a protective response against the agent being prevented, usually after application by injection can generate a local response of edema, mild pain and inflammation, as well as fever that frequently yield to symptomatic management.

It summarizes a key aspect of vaccinology by comparing the known associations between heterogeneity in human genetics and response to and safety of vaccines.

Some examples cited in this review are:

- Hepatitis B vaccine
- Influenza vaccine
- Measles mumps and rubella vaccines
- Diphtheria, tetanus and pertussis vaccine
- Pneumococcus, Haemophilus influenzae type b and meningococcal vaccine

- Polio and rotavirus vaccine

The conclusion of this review is that it identified the available literature and lists genetic associations with vaccine immunogenicity and reactogenicity. Most of these associations were only identified in a single study and there were few studies regarding vaccine safety.

More collaborative studies are required to advance in association with new technologies in vaccine development that will allow the emergence of new vaccine candidates with greater evidence of safety and immunogenicity and thus increase public confidence in vaccines.

**\* Source of information:**

Dudley M, Gerber E, Ni Haley Budigan, Blunt M, Holroyd A, Bruce C. Carleton, Gregory A. Poland, Salmon A. Vaccinomics: A scoping review. *Vaccine*. 2023;(41):2357–236 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.02.009>

## Normas para autores

*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.

Los tipos de artículos que se publican son: **Artículos originales, Casos clínicos y revisión de la literatura, Artículos de Revisión, Criterios pediátricos, Editoriales.**

### ESPECIFICACIONES GENERALES DE SECCIÓN:

**Artículo original:** 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 no deberá exceder de las **4,000 palabras** y contar con **máximo 5 ilustraciones, cuadros o gráficos.** **Especificaciones particulares**

**Casos clínicos y revisión de la literatura:** 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 y además aporten una revisión de la literatura médica actual. **El número de palabras no deberá exceder de 2,000** ni contar con más **5 ilustraciones, cuadros o gráficos.** **Especificaciones particulares**

**Artículo de revisión:** Se evaluará cualquier artículo de este tipo que sea sometido al comité, pero sólo se publicarán aquellos que por su calidad editorial, actualidad e importancia en el campo de la pediatría se consideren de valor excepcional. **El número de palabras no deberá exceder de 6,000** ni contar con más **3 ilustraciones, cuadros o gráficos.** **Especificaciones particulares**

**Criterios pediátricos:** En esta sección se publicarán artículos breves (**1500 palabras máximas**) cuya finalidad sea otorgar al pediatra de primer contacto (medicina aplicada en el consultorio) los conocimientos y habilidades indispensables para el reconocimiento, abordaje diagnóstico inicial, diferenciales, tratamiento y motivos de referencia de las patologías que más frecuentemente afectan a la niñez mexicana. Así como recomendaciones de atención y de infraestructura relacionados con el quehacer profesional del pediatra. **Especificaciones particulares**

**Editorial:** Los textos publicados serán por invitación expresa del Comité Editorial de *Acta Pediátrica de México* y se deberá procurar no exceder de **1,000 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.

### REGISTRO DE ARTÍCULO

Para someter un manuscrito a revisión por pares, el autor deberá registrarse en la plataforma OJS de APM:

<https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/user/register>

Una vez que tenga su nombre de usuario y contraseña deberá de seguir los pasos que se señalan en la plataforma. Es importante mencionar que con el fin de generar mayor impacto de sus artículos, *Acta Pediátrica de México* les pide a sus autores que envíen su **texto en español e inglés**; de no contar con la versión en este último idioma, el artículo será sometido de igual forma.

### LINEAMIENTOS GENERALES DE TEXTOS

**Manuscrito:** archivo en formato .doc o .txt

**Letra:** Arial 12 puntos

**Interlineado:** 1.5 espacio

**Márgenes:** superior e inferior 2 cm, derecho e izquierdo 3 cm.

**A. Título.** Descripción sintetizada (no mayor a 85 caracteres) del artículo que permita que la consulta electrónica del artículo sea sensible y específica.

**Título en inglés:** traducción fiel al inglés del título en español.

**Título corto** (no mayor de 40 caracteres).

**B. Información sobre el autor o autores.** Debe escribirse el nombre y apellidos completos de cada autor iniciando por el nombre. Con número (en supraíndice) a lado del último apellido, se debe de indicar su adscripción, especificando claramente el nombre del (los) departamento(s) o servicio(s) e institución(es) donde el artículo fue desarrollado. Se deberá incluir la información completa de contacto del autor de correspondencia.

**C. Exención(es) de responsabilidad.** Texto en el que 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.

**D. 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.

**E. 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.

**F. Número de figuras y cuadros.** Deberá informarse el número y título(s) de las figuras y cuadros que serán incluidas en el texto independientemente que se manden en archivo adjunto.

**G. Declaración de conflictos de interés.** Informar si el autor(es) forma(n) parte de un comité asesor de una compañía farmacéutica, o recibe(n) o ha(n) recibido, algún apoyo económico de una fuente comercial para realizar el artículo que está siendo sometido para evaluación.

**H. Resumen:** En los artículos originales, casos clínicos y artículos de revisión el resumen **no deberá de ser mayor a 250 palabras** y deberán estar estructurados según sea el caso:

**Artículo original:** Introducción/ Objetivo/ Materiales y métodos/ Resultados/ Conclusiones.

**Casos clínicos y revisión de la literatura:** Introducción/ Presentación de caso / Conclusiones

**Artículos de revisión:** Introducción/ objetivo / relevancia

EL resumen en todos los casos **no deberá exceder las 250 palabras**, contener referencias y si utilizan abreviaturas deberán ser apropiadamente presentadas en el texto previo a su uso. Los criterios pediátricos y editoriales no llevan resumen.

**I. Palabras clave:** se recomiendan 3 a 6 palabras que describan los aspectos principales de la investigación. Se sugiere a los autores buscar los términos en la base de datos de Descriptores Clínicos en Salud, así como términos en inglés presentes en el diccionario de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, conocidos como *Medical Subject Headings* (MeSH).

**J. Título en inglés:** deberá ser traducción fiel del título en español. **Abstract:** deberá ser traducción fiel del resumen en español. **Key Words:** deberán ser traducciones fieles de las palabras en español.

**K. Cuerpo de texto:** Un manuscrito con faltas de ortografía, referencias mal citadas, ideas sin conexión, entre otros errores comunes, reflejan el poco cuidado que se tuvo al escribirlo y puede considerarse representativo de la investigación realizada, por lo que pedimos revisar su manuscrito antes de enviarlo.

**L. Referencias:** Las referencias deben ser **numeradas consecutivamente** conforme aparecen en el texto y deben identificarse con números arábigos en supraíndice. 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.

**M. Figuras y/o cuadros:** mencionar consecutivamente con número arábigo en el texto (i.e. figura 1), como figuras o cuadros. Insertarlas al final del texto y después de las referencias bibliográficas. En el caso de las figuras se deben anexar en una carpeta electrónica en formato .jpg o .tiff, con resolución mínima de 72 dpi. Los cuadros deben estar en formato editable (Excel y/o Word).

#### PROCESO EDITORIAL

Los manuscritos aceptados para revisión son sometidos a una primera revisión técnica, en la cual se examina la estructura general del artículo; posteriormente es revisado por el editor en jefe, así como los editores asociados y de sección, los cuales evalúan el contenido y relevancia del artículo. En este filtro se hacen algunas observaciones al autor y una vez aprobado el contenido del artículo se envía a revisión por pares, los cuales son expertos en la especialidad del artículo y evalúan el artículo; éstos sugieren cambios al autor y una vez realizados el artículo se aprueba para publicación y asignación de número en el que aparecerá. El tiempo estimado de publicación es de 4 meses.

Recepción del manuscrito →	Revisión técnica (5 días hábiles) →	Revisión editorial (10 días hábiles) →
Correcciones por parte del autor (10 días hábiles) →	Revisión por pares (15 días hábiles) →	Correcciones por parte del autor (10 días hábiles) →
Re revisión por pares (10 días hábiles) →	Aprobación editorial (10 días hábiles)	Programación de edición.

**Nota:** En todos los casos, los tiempos señalados son aproximados. Aquellos autores que dejen de enviar sus revisiones por **más de 15 días hábiles (3 semanas)** tendrán que someter su manuscrito de nueva cuenta.

#### 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 concesión 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

#### Especificaciones Particulares de sección:

##### ARTÍCULOS ORIGINALES

A continuación, se enlistan los diferentes tipos de estudios que pueden ser motivo de un manuscrito para publicación en *Acta Pediátrica de México* como *Artículo Original*. Junto al tipo de estudio y entre paréntesis se sugiere una guía para el apropiado reporte de dichas investigaciones. Estas guías son declaraciones desarrolladas por expertos en metodología y en un esfuerzo de mejorar la calidad de los reportes de dichas investigaciones, muchas de ellas han sido apropiadamente validadas, y son respaldadas por la mayoría de revistas de alto impacto, así como colaboraciones de reconocimiento internacional.

##### Meta-análisis

- De ensayos clínicos (**PRISMA**)
- De pruebas diagnósticas (**PRISMA**)
- De estudios observacionales (**MOOSE**)
- De investigación cualitativa (meta-agregación) (**QARI**)

##### Revisión sistemática

- De ensayos clínicos (**PRISMA**)
- De estudios observacionales (**MOOSE**)
- De investigación cualitativa (**QARI – EPPI**)

##### Estudios experimentales

- Ensayo clínico doble ciego placebo controlado [ECA-DCPC (DBPC-CT)] (**CONSORT**)
- Cuasi-experimental (**TREND**)
- Antes y después (**TREND**)
- Ensayo clínico abierto (**TREND**)

##### Estudios observacionales

- Casos y controles (**STROBE**)
- Cohortes (**STROBE**)
- Descriptivos (series de casos) (**CARE**)

Además de cumplir con las *Guías de Estilo de Acta Pediátrica de México*, se solicita a los autores cumplir con los puntos listados en la guía correspondiente, se sugiere al autor familiarizarse con la red “equator” (Enhancing the Quality and Transparency of Health Research), <http://www.espanol.equator-network.org/>, en donde se encuentran las principales guías para reportar/publicar investigaciones apropiadamente.

#### CASOS CLINICOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

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. Se solicita a los autores que además de cumplir con las Guías de Estilo de *Acta Pediátrica de México*, los autores revisen las Guías “CARE” disponibles en [www.CARE-statement.org](http://www.CARE-statement.org)

#### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

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. Se solicita a los autores que además de cumplir con las Guías de Estilo de *Acta Pediátrica de México* revise la estructura sugerida:

**Introducción:** establecer con claridad el tema en revisión (concepto, importancia, frecuencia) y la forma en la que se va a discutir en el artículo.

**Objetivo:** proporcionar al pediatra lector un artículo referente con respecto a los conocimientos científicos y clínicos con respecto a **tema de revisión**. Desde un punto de vista crítico, actual y completo. Se sugiere a los autores incluir un cuadro con breves mensajes/puntos importantes que la audiencia deberá consolidar al finalizar la lectura del artículo.

#### Cuerpo del artículo:

##### Estructura lógica, coherente y clara para la audiencia.

Asegurarse de que el lector tenga un panorama de la estructura del artículo desde el principio.

Tres propuestas sugeridas:

**Organización cronológica** – desarrolla la discusión de los artículos considerados por el autor en orden cronológico. Permitiendo conocer y discutir el proceso de la generación del conocimiento desde sus bases, hasta las interrogantes en investigación actual.

**Organización por áreas de estudio (temática o por tópicos)** – desarrolla la discusión por segmentos o categorías, mencionando los artículos más relevantes y actuales del tema en revisión, permitiendo realizar contrastes, comparaciones, áreas de investigación actual, interrogantes, etc...

**Organización en “pirámide invertida”** – se inicia una discusión general del tema con una perspectiva amplia, y el autor se introduce poco a poco a temas más específicos y que se enfocan cada vez las principales preguntas que el autor quiere discutir.

Es importante que los artículos que se citen en la revisión se vinculen entre ellos y que den sentido a la revisión. Resumiendo en medida de lo posible, el estado actual del conocimiento del tema en revisión. Es importante hacer notar las fortalezas, debilidades y omisiones de la literatura. También es importante que el o los autor(es) den su punto de vista crítico y si es pertinente la experiencia que han tenido en su vida profesional.

**Conclusiones:** el o los autores deberán de ser capaces de sintetizar los puntos más importantes de la revisión. Los conceptos más sólidos, y las directrices de los aspectos discutidos en el cuerpo del manuscrito.

**Futuras investigaciones:** el o los autores deberán ser capaces de dar a conocer los huecos del conocimiento que actualmente están siendo investigados y futuras preguntas de investigación. Dar un panorama de lo que se aproxima con respecto al tópico en revisión.

#### 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.

**Objetivo** – otorgar al pediatra de primer contacto (medicina aplicada en el consultorio) los conocimientos y habilidades indispensables para el reconocimiento, abordaje diagnóstico inicial, diferenciales, tratamiento y motivos de referencia de las patologías que más frecuentemente afectan a la niñez mexicana. Así como recomendaciones de atención y de infraestructura relacionados con el quehacer profesional del pediatra. En un máximo de 1000 palabras.

##### Criterios pediátricos de Enfermedad:

**Nombre y concepto de la enfermedad:** incluir sinonimia, nombres inapropiados comúnmente usados y el nombre aceptado.

##### Aspecto epidemiológico:

**Frecuencia / prevalencia / incidencia:** datos internacionales y de haber disponibles en México.

**Edad de presentación:** cuales son los picos de presentación y/o diagnóstico (en caso de ser congénita).

**Sexo más afectado.**

**Comorbilidades asociadas y qué hay que buscar:** frecuentemente la presencia de una enfermedad se asocia con otra, o con la existencia de complicaciones existentes al momento del diagnóstico.

**Presentación clínica:** cuáles son las formas de presentación más comunes, y si es pertinente dividir por edades los cuadros clínicos. Si existen triadas, pentadas etc... características...

**Abordaje diagnóstico sugerido:** cuál es el algoritmo diagnóstico recomendado (en ocasiones se presta para un diagrama de flujo, en otras a una lista de procesos).

**Diagnóstico diferencial (3 patologías más importantes):** mencionar los principales diferenciales, así como aquellos puntos clave que permiten realizar el diferencial.

**Tratamiento:** generalidades del tratamiento (grupos de intervención, grupos de medicamentos).

**Cuando referir y a quién referir:** que especialista debe valorar al paciente, ¿en qué momento?

**Seguimiento:** qué estudios y valoraciones y con qué frecuencia hay que solicitar.

Criterios pediátricos de estándares de atención e infraestructura:

**Escenario de la atención:** ubicar los sitios más frecuentes donde se presta el servicio/atención. (Consultorio / hospitalización / urgencias / terapia intensiva / comunidad / quirófano).

**Generalidades:** dar un panorama de las necesidades de atención/ infraestructura.

¿Qué tan frecuente se requiere esta atención / infraestructura?

Principios básicos de la atención / infraestructura.

##### Propuesta de atención/infraestructura:

¿Cuál es el flujo de evaluación/proceso ideal para llevar a cabo la atención / infraestructura?, ¿qué modalidades existen?, ¿qué ventajas / desventajas – fortalezas / debilidades tiene la atención / infraestructura?, ¿quién y en qué momento debe estar involucrado en la atención / infraestructura? Puntos clave a recordar.

##### Dificultades:

¿Cuáles suelen ser las causas que dificultan el lograr una correcta atención / infraestructura?, ¿qué complicaciones o problemáticas pueden derivarse de la atención / infraestructura?

##### Puntos a explorar:

¿Qué hace falta para mejorar la atención / infraestructura lograda al día de hoy?

Criterios pediátricos de interpretación de estudios:

**Marco teórico del estudio:** concepto de la prueba, generalidades de la técnica y requisitos de las muestras a obtener.

**Indicaciones clínicas:** cuando está indicado dicho estudio.

**Valores de referencia por edad:** preferentemente un cuadro informativo con los valores (siempre acotar la referencia pertinente).

**Factores que alteran el resultado:** aquellos medicamentos, o factores externos al paciente, que pueden alterar los resultados de la prueba.

**Interpretaciones en patologías más frecuentes:** cuáles suelen ser las anomalías más frecuentemente encontradas, y que orientan a patologías o estados específicos.

**Modificaciones de las pruebas en base a tiempo, tratamiento:** ¿son pertinentes para seguimiento?, ¿son susceptibles de sufrir modificaciones en base al tiempo en el que son tomadas?

##### Criterios pediátricos de habilidades clínicas:

**Sistema a explorar:** respiratorio, gastrointestinal, neurológico, etc...

**Instrumentos necesarios para la exploración:** en caso de ser una exploración armada (generalidades del instrumento a utilizar).

**Técnicas:** esquemas e instrucciones precisas concisas y claras.

**Valores o puntos de referencia:** preferentemente en cuadros.

**Esquemas ilustrativos de puntos clave:** figuras representativas de aspectos técnicos.

**Interpretación de anomalías:** orientación clínica con respecto a resultados anormales, puntos de inicio de abordaje diagnóstico, referencia, hospitalización, conductas clínicas específicas al identificar anomalías, estudios a solicitar en base a la sospecha clínica derivada de la exploración.