

Acta Pediátrica de México

<https://>

Volumen 44 Número 4
julio-agosto, 2023

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

EDITORIAL

Una novedosa y necesaria sección: "Salud pública. Desafíos en el campo de la pediatría"

ARTÍCULOS ORIGINAL

Factores asociados con la interrupción de la lactancia materna exclusiva: análisis transversal de una encuesta nacional peruana

Asociación de obesidad central por índice cintura-estatura en escolares con cifras elevadas de tensión arterial

CASO CLÍNICO DE INTERÉS ESPECIAL

Infección neonatal por enterovirus con sepsis precoz y miocarditis tardía

Aciduria glutárica tipo 1. Reporte de un caso con diagnóstico tardío

CASO DE SESIÓN ANATOMOCLÍNICA

Lactante masculino con inmunodeficiencia combinada grave

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Microangiopatías trombóticas: púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico.
Una revisión más allá del espectro clínico de la enfermedad

CRITERIOS PEDIÁTRICOS

Trata de niñas, niños y adolescentes en México: un problema de salud pública

Pediculosis: rompiendo el estigma. Actualidades en su prevención y tratamiento

NOTICIAS E INNOVACIONES EN PEDIATRÍA

Comentario al artículo: *Vacuna bivalente de profusión F en el embarazo para prevenir la enfermedad por el virus sincicial respiratorio en lactantes*

Acta *Pediátrica* *de México*

Volumen 44 Número 4
julio-agosto, 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

Dra. Adoración Cano Bonilla

Dra. Victoria Del Castillo Ruiz

Dr. Eduardo López Corella

Dr. Arturo Loreda 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 Aidée 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. Marcia Rosario Pérez Dosal, *Hosp. Gral. Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México*

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

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

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

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

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

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

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

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

Ciudad de México

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

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

Puebla, México

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

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

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

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

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

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

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

Acta Pediátrica de México: Certificado de Licitud de Título número 2860. Certificado de Licitud de Contenido número 1833. Registro de Reserva del Derecho de Autor número 04-1986-000000000264-102. Autorizada como Publicación Periódica por Sepomex; Registro núm. PP09-1503. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica.html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>), en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MedicLatina) y en Scopus. Publicación realizada, comercializada y distribuida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). Av. Chamizal 97, Colonia La Trinidad, 56130, Texcoco, Estado de México. Teléfono: 5556782811. 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 4, julio-agosto 2023

CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 259 **Una novedosa y necesaria sección: “Salud pública. Desafíos en el campo de la pediatría”**
Arturo Perea-Martínez

EDITORIAL

- 259 **A new and necessary section: “Public health. Challenges in the field of pediatrics”**
Arturo Perea-Martínez

ARTÍCULOS ORIGINAL

- 263 **Factores asociados con la interrupción de la lactancia materna exclusiva: análisis transversal de una encuesta nacional peruana**
Gustavo Tapia-Sequeiros, Mauricio A Velazco-Cañari, Nayelly Ramos-Calizaya, Lucero A. Medina-Vicente, Camila Rodríguez-Flores, Frank Ventura-Ramírez, Julio Maquera-Afaray
- 276 **Asociación de obesidad central por índice cintura-estatura en escolares con cifras elevadas de tensión arterial**
Lilia Maribel Tapia González, Manuel Enrique Herrera Ávalos

ORIGINAL ARTICLE

- 263 **Factors associated with the interruption of exclusive breastfeeding: cross-sectional analysis of a Peruvian national survey**
Gustavo Tapia-Sequeiros, Mauricio A Velazco-Cañari, Nayelly Ramos-Calizaya, Lucero A. Medina-Vicente, Camila Rodríguez-Flores, Frank Ventura-Ramírez, Julio Maquera-Afaray
- 276 **Association of central obesity by waist-to-height ratio in children with hypertension**
Lilia Maribel Tapia González, Manuel Enrique Herrera Ávalos

CASO CLÍNICO DE INTERÉS ESPECIAL

- 284 **Infección neonatal por enterovirus con sepsis precoz y miocarditis tardía**
Aranzazú Ríos González, Elena Sobrino Ruiz, Blanca María Moreno Vicente-Arche, Luis Moreno Fernández, Cristina Sánchez Fernández-Bernal, César Pérez-Caballero Macarrón, María Isabel Sevilla Castellanos
- 290 **Aciduria glutárica tipo 1. Reporte de un caso con diagnóstico tardío**
Víctor R. de J López-Rodríguez, María del C. Chima-Galán, Lina M. Parra-Guerrero, Mariana Navarro-Estrada, Yuritzi Santillán-Hernández, Éricka Vargas-Quevedo

CLINICAL CASE OF SPECIAL INTEREST

- 284 **Neonatal enterovirus infection with early sepsis and late myocarditis**
Aranzazú Ríos González, Elena Sobrino Ruiz, Blanca María Moreno Vicente-Arche, Luis Moreno Fernández, Cristina Sánchez Fernández-Bernal, César Pérez-Caballero Macarrón, María Isabel Sevilla Castellanos
- 290 **Glutaric aciduria type 1. Report of a late diagnosed case**
Víctor R. de J López-Rodríguez, María del C. Chima-Galán, Lina M. Parra-Guerrero, Mariana Navarro-Estrada, Yuritzi Santillán-Hernández, Éricka Vargas-Quevedo

CASO DE SESIÓN ANATOMOCLÍNICA

- 297 **Lactante masculino con inmunodeficiencia combinada grave**
Alfonso Gilberto Ramírez Ristori, Marco Antonio Yamazaki Nakashimada, Marco Antonio Sarmiento Abril

GENERAL SESSION ANATOMO-CLINIC CASE

- 297 **Male infant with severe combined immunodeficiency**
Alfonso Gilberto Ramírez Ristori, Marco Antonio Yamazaki Nakashimada, Marco Antonio Sarmiento Abril

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 312 **Microangiopatías trombóticas: púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico. Una revisión más allá del espectro clínico de la enfermedad**
Miguel Eduardo Saavedra Valencia, Lina María Martínez-Sánchez, Daniela Vergara Yanez, José David Arrieta Sibaja

CRITERIOS PEDIÁTRICOS

- 323 **Trata de niñas, niños y adolescentes en México: un problema de salud pública**
Abigail Casas Muñoz, Aarón Rodríguez Caballero, Ángel Eduardo Velasco Rojano
- 328 **Pediculosis: rompiendo el estigma. Actualidades en su prevención y tratamiento**
Rodrigo Lomelí Valdez, María Teresa García Romero

NOTICIAS E INNOVACIONES EN PEDIATRÍA

- 337 **Comentario al artículo: Vacuna bivalente de profusión F en el embarazo para prevenir la enfermedad por el virus sincicial respiratorio (VSR) en lactantes**
Felipe Aguilar Ituarte

REVIEW ARTICLE

- 312 **Thrombotic microangiopathies: thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. A review beyond the clinical spectrum of the disease.**
Miguel Eduardo Saavedra Valencia, Lina María Martínez-Sánchez, Daniela Vergara Yanez, José David Arrieta Sibaja

PEDIATRIC CRITERIA

- 323 **Children and adolescents trafficking in México: a public health problem**
Abigail Casas Muñoz, Aarón Rodríguez Caballero, Ángel Eduardo Velasco Rojano
- 328 **Pediculosis: breaking the stigma. Updates on its prevention and treatment**
Rodrigo Lomelí Valdez, María Teresa García Romero

NEWS AND INNOVATION IN PEDIATRICS

- 337 **Comment on the article: Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants**
Felipe Aguilar Ituarte



Una novedosa y necesaria sección: “Salud pública. Desafíos en el campo de la pediatría”

A new and necessary section: “Public health.
Challenges in the field of pediatrics”.

Arturo Perea Martínez

Acta Pediátrica de México es el órgano oficial del Instituto Nacional de Pediatría que durante más de cuatro décadas se ha publicado de manera ininterrumpida y que tiene como propósito la difusión de evidencia científica y de información generada como producto de investigación original básica, clínica, epidemiológica y social en el campo de la Pediatría. Actualmente, cuenta con seis secciones: **Artículos originales, casos clínicos, artículos de revisión, casos anatomopatológicos, criterios pediátricos y noticia e innovación en Pediatría**; todo ello con la finalidad de proporcionar información de interés recientemente generada en el campo de la Pediatría.

Producto de una reflexión de los últimos meses, los integrantes del cuerpo editorial nos hemos percatado que un tema que hace falta abordar de manera inmediata es el de salud pública con un enfoque en los pacientes en edad pediátrica, por lo que hemos decidido dar un paso adelante y proponer la sección: **“Salud pública. Desafíos en el campo de la pediatría”**.

En la búsqueda del concepto que describa lo que es un problema de salud pública, resulta interesante encontrar un acervo informativo extenso, pero simultáneamente impreciso, lo que hace difícil establecer una descripción suficiente y satisfactoria. La Organización Mundial de la Salud apunta que:

Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia

Arturo Perea Martínez

apeream@pediatria.gob.mx

“La salud pública se refiere a todas las medidas organizadas (públicas o privadas) para prevenir enfermedades, promover la salud y prolongar la vida de la población en su conjunto. Sus actividades tienen como objetivo proporcionar condiciones en las que las personas puedan estar sanas y centrarse en poblaciones en su totalidad y no solo en la salud individual.”

Así, entendemos que la salud pública se preocupa por proteger la salud de poblaciones enteras, mismas que pueden ser tan pequeñas como un vecindario o tan grandes como todo un país o una región del mundo.

En el escenario de la salud y la enfermedad de las y los niños y adolescentes existen diversas enfermedades que por sus características epidemiológicas suelen asumirse con la etiqueta de problemas de salud pública, por lo que la inclusión de la sección: “**Salud pública. Desafíos en el campo de la pediatría**” se enfocará a destacar la circunstancia actual y las oportunidades de intervención en los diferentes problemas de salud pública que viven los niños y adolescentes en México y en el mundo. Por tal razón, invitamos a los profesionales de la salud que se preocupan y atienden a los niños a participar enviando las propuestas de publicación de sus trabajos originales, revisiones y toda propuesta de carácter científico que contribuya al crecimiento de esta sección.

Entre los tópicos que invitamos para ser abordados destacan:

1. **Malnutrición.** En toda su esfera de vertientes: tamiz nutricional temprano. Una oportunidad para la prevención de enfermedades agudas y crónicas en la salud humana, lactancia materna, obesidad, deficiencias específicas aisladas o combinadas de micronutrientes, entre otros temas, promete ser un marco científico fascinante.
2. **Cáncer.** Dirigir el análisis al comportamiento actual, su creciente prevalencia y la necesidad de analizar en un enfoque iconoclasta su atención, con el objetivo central de contener su marcha negativa para la salud de los infantes y adolescentes.
3. **Violencia.** Con un análisis dirigido a la promoción del buen trato a los menores de edad con el precepto de cumplir permanentemente con sus necesidades biológicas, sociales, psicológicas y espirituales. Este tópico alcanza la intención de abatir orígenes de este mal médico-social que se recicla y genera otros en el mismo orden.
4. **Enfermedades prevenibles por vacunación.** La necesaria continuidad de la estrategia preventiva que más ha demostrado sus beneficios en la salud. El trascendente camino hacia un programa de vacunación ampliado que complete los logros hasta ahora obtenidos.
5. **Alteraciones neuropsiquiátricas.** En la amplia gama de enfermedades neuropsiquiátricas, ahora incrementadas por la pandemia de la COVID-19, el campo de intervención temprana para su prevención y control estima una aportación trascendental para el sector y la sociedad en general. El análisis profundo de sus orígenes y su expresión polifacética, requiere del conocimiento y la experiencia de líderes académicos en esta materia.
6. **Adicciones.** Como un conjunto de conductas de búsqueda por el placer no saludable, las adicciones trascienden en el dintel de las causas que lideran la mortalidad en adolescentes. El origen temprano de los factores que conducen o facilitan esta tendencia en las y los niños y adolescentes, incentiva a un análisis y propuestas preventivas más concretas y prácticas para ser aplicadas en el campo



del primer contacto de la educación, la salud y el desarrollo de los menores de edad.

Esta línea editorial propuesta establece una oportunidad invaluable que enriquecerá el contenido de *Acta Pediátrica de México*, las aportaciones que ésta hace a la comunidad profesional traducirán beneficios para la salud, el desarrollo,

el bienestar y la escalabilidad social y humana de las, los niños y adolescentes de nuestro país y más allá de sus fronteras.

Invitamos a la comunidad científica involucrada y preocupada en estas problemáticas a enviar sus manuscritos con la promesa de hacer un proceso de edición expedito, profesional e imparcial.



Factores asociados con la interrupción de la lactancia materna exclusiva: análisis transversal de una encuesta nacional peruana

Factors associated with the interruption of exclusive breastfeeding: cross-sectional analysis of a Peruvian national survey.

Gustavo Tapia Sequeiros,^{1,2,a} Mauricio A Velazco Cañari,^{1,2,a} Nayelly Ramos Calizaya,^{2,a} Lucero A Medina Vicente,^{1,2,a} Camila Rodríguez Flores^{2,a} Frank Ventura Ramírez,^{2,a} Julio Maquera Afaray^{2,b}

Resumen

ANTECEDENTES: La lactancia materna exclusiva, sin la incorporación de otros alimentos distintos a la leche humana, es suficiente para el crecimiento, desarrollo y fortalecimiento del sistema inmunológico del lactante en los primeros 6 meses de vida.

OBJETIVO: Identificar los factores asociados con la interrupción de la lactancia materna exclusiva mediante el análisis de una encuesta nacional levantada en el 2021.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal y analítico al que se incluyeron madres de lactantes igual y mayores de seis meses. La variable dependiente fue la interrupción de la lactancia materna exclusiva y las variables independientes las características sociodemográficas de la madre y del lactante. Se describieron las frecuencias absolutas y relativas, junto con un análisis bivariado y multivariado.

RESULTADOS: Se incluyeron 11,296 madres con hijos igual o mayores de seis meses. El 26.2% de las madres interrumpió la lactancia materna exclusiva. Los factores asociados fueron: nivel educativo superior (RPa: 1.55; IC95%: 1.06-2.27) y lactante hijo único (RPa: 1.10; IC95%: 1.01-1.20). Los factores protectores fueron: residir en la selva (RPa: 0.77; IC95%: 0.71-0.84), idioma nativo indígena (RPa: 0.82; IC95%: 0.75-0.91), capacitación en lactancia materna (RPa: 0.88; IC95%: 0.82-0.94) y lactante con seguro de salud (RPa: 0.91; IC95%: 0.84-0.97).

CONCLUSIÓN. La prevalencia de la interrupción de la lactancia materna exclusiva es baja. Las variables sociodemográficas asociadas fueron: nivel educativo secundario o superior de la madre, residir en la costa, índice de riqueza familiar medio o rico, no recibir capacitación referente a la lactancia materna, lactante hijo único y no tener seguro de salud.

PALABRAS CLAVES: Lactancia materna exclusiva; leche materna; leche humana; lactante; mujer; madres; demografía peruana.

Abstract

BACKGROUND: Exclusive breastfeeding, without the incorporation of foods other than breast milk, is sufficient for the growth, development, and strengthening of the infant's immune system in the first 6 months of life.

OBJECTIVE: To determine the factors associated with the interruption of exclusive breastfeeding according to the Peruvian Demographic and Family Health Survey during 2021.

MATERIALS AND METHODS: Cross-sectional analytical study including 11296 mothers of infants older than 6 months. The dependent variable was exclusive breastfeeding interruption and the independent variables were the sociodemographic characteristics

¹ Centro de Investigación de Estudiantes de Medicina (CIESMED), Tacna, Perú.

² Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Privada de Tacna, Tacna, Perú.

^a Estudiante de Medicina.

^b Médico general.

Recibido: 3 de mayo de 2023

Aceptado: 13 de julio de 2023

Correspondencia

Gustavo Alonso Tapia Sequeiros
gtapseq@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Tapia-Sequeiros G, Velazco-Cañari MA, Ramos-Calizaya N, Medina-Vicente LA, Rodríguez-Flores C, Ventura-Ramírez F, Maquera-Afaray J. Factores asociados con la interrupción de la lactancia materna exclusiva: análisis transversal de una encuesta nacional peruana. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (4): 263-275.

of the mother and infant. Absolute and relative frequencies were described, together with bivariate and multivariate analysis.

RESULTS: A total of 11,296 mothers with children aged six months or older were included. A total of 26.2% of mothers discontinued exclusive breastfeeding. The associated factors were: mothers with higher educational level (aPR: 1.55; 95% CI: 1.06-2.27) and single infant (aPR: 1.10; 95% CI: 1.01-1.20). Protective factors were found to be: residing in the jungle (aPR: 0.77; 95% CI: 0.71-0.84), indigenous native language (aPR: 0.82; 95% CI: 0.75-0.91), receiving breastfeeding training (aPR: 0.88; 95% CI: 0.82-0.94) and having health insurance (aPR: 0.91; 95% CI: 0.84-0.97).

CONCLUSION: The prevalence of exclusive breastfeeding interruption is low. The associated sociodemographic variables were mother's secondary or higher education level, living on the coast, medium or rich family wealth index, not receiving breastfeeding training, infant being an only child and not having health insurance.

KEYWORDS: Exclusive breast feeding; Breast milk; Infant; Female; Mothers; Peruvian demographic.

ANTECEDENTES

La lactancia materna exclusiva satisface todas las necesidades nutricionales del lactante y contribuye al crecimiento y desarrollo en los primeros seis meses de vida. Por esto es necesario que las madres tengan un adecuado conocimiento de la aplicación de las técnicas de amamantamiento teniendo en cuenta que introducir alimentos complementarios en este periodo puede perjudicar la salud del lactante.¹

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) solo el 44% de los lactantes reciben lactancia materna exclusiva, datos similares a lo reportado por el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF);^{2,3} sin embargo, estos datos pueden variar por país. En el suroeste de China la prevalencia de lactancia materna exclusiva es del 27.3%, en Etiopía del 45.8%, en Brasil del 40.7% y en Colombia del 11.9%.⁴⁻⁷ Esta diferencia está influida por el inicio de la lactancia materna al alta hospitalaria, ausencia de amamantamiento cruzado, uso frecuente de chupón como medio de distracción del lactante, falta de lactancia en la primera hora de vida y cuestiones laborales de la madre.⁸

Asimismo, son un factor de riesgo el bajo nivel de conocimiento de la lactancia materna exclusiva y las técnicas inadecuadas de amamantamiento.^{7,9}

En el Perú, solo el 30% de las madres practican la lactancia materna exclusiva. Entre los factores relacionados con su interrupción están: ser primípara, tener problemas con el pezón y percibir que el lactante se encuentra insatisfecho con la lactancia materna exclusiva.¹⁰ Sin embargo, es posible que la prevalencia de la lactancia materna exclusiva en el Perú pudo haber variado durante la pandemia de la COVID-19, que fue uno de los factores, el temor a la transmisión del virus mediante la leche humana, a pesar de los esfuerzos continuos de la OMS y la UNICEF para promover su uso, incluso en madres infectadas con COVID-19.¹¹ El estudio aquí publicado busca determinar los factores asociados con la interrupción de la lactancia materna exclusiva. Esta experiencia puede resultar útil para desarrollar intervenciones específicas dirigidas a poblaciones vulnerables, con baja prevalencia de lactancia materna exclusiva, con el propósito de implementar estrategias de promoción y prevención en el futuro.

Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue: identificar los factores asociados con la interrupción de la lactancia materna exclusiva mediante el análisis de una encuesta nacional levantada en el 2021.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal y analítico efectuado a partir de la base de datos secundaria de la Encuesta Demográfica y Salud Familiar (ENDES) del 2021 llevada a cabo por el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI).

La ENDES es una encuesta anual que brinda información de las características demográficas, salud materno-infantil, enfermedades no transmisibles y transmisibles, acceso a servicios de diagnóstico y tratamiento de la población peruana a partir de la aplicación de tres cuestionarios: el “Cuestionario del hogar”, el “Cuestionario individual de la mujer” y el “Cuestionario de salud”. El muestreo que utiliza es bietápico, probabilístico, estratificado e independiente por cada nivel departamental. La unidad primaria de muestreo son los conglomerados y áreas de empadronamiento rural, mientras que la unidad secundaria de muestreo son las viviendas particulares seleccionadas que tienen en cuenta a niños menores de cinco años, mujeres en edad fértil y otras poblaciones de interés. La unidad de investigación son los residentes habituales de las viviendas particulares seleccionadas. La recolección de los datos se dio por entrevista presencial directa o por vía telefónica.¹²

En este estudio solo se utilizó el cuestionario individual de la ENDES, que fue respondida por 78,509 mujeres de 12 a 49 años. La sección usada de este cuestionario fue la “4a” denominada “embarazo, parto, puerperio y lactancia” que fue respondida por madres con hijos nacidos en los últimos cinco años al momento de la encuesta. Se excluyeron todas las madres con hijos menores de seis meses por ser el límite de tiempo

necesario para determinar si existió interrupción de la lactancia materna exclusiva y a madres que no respondieron la variable dependiente de interés. **Figura 1**

La variable dependiente de interés fue la interrupción de la lactancia materna exclusiva que se midió con la respuesta negativa a la pregunta con código QI440B del cuestionario individual de mujeres que indica: “¿Durante los primeros seis meses solo recibió leche materna?”. Las variables independientes se subdividieron en características sociodemográficas de la madre, donde se consideró la edad (categorizada en menores de 18 años, 18 a 25 años, 26 a 35 años, 36 a 45 años, y mayores de 45 años), nivel educativo (analfabeta, primaria, secundaria y superior), región (costa, sierra y selva), lugar de residencia (urbano, rural), idioma nativo (castellano, lengua

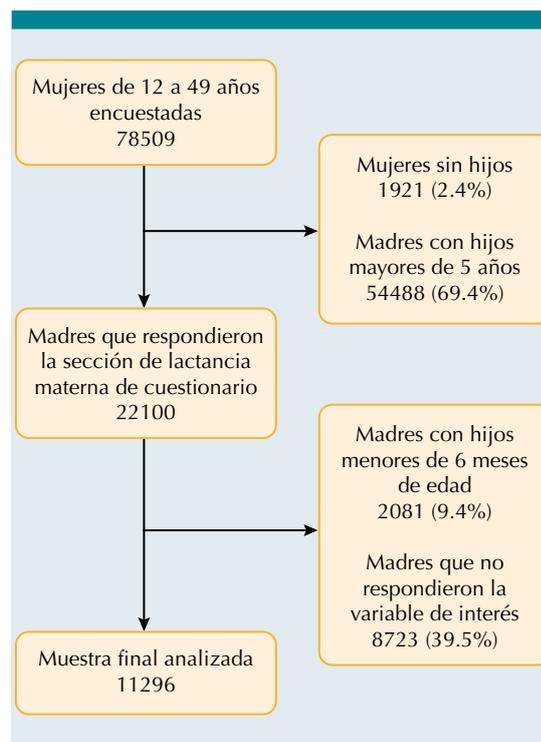


Figura 1. Diagrama de flujo de los criterios de selección de la muestra final.

indígena y lengua extranjera), índice de riqueza familiar (pobre, medio y rico) y capacitación de la lactancia materna (no, sí). Además, se incluyeron las características relacionadas con el lactante: sexo (masculino, femenino), peso (bajo, normal y alto), tamaño al nacer (pequeño, normal y grande), nacimiento por cesárea (no, sí), contacto piel con piel (no, sí), inicio de la lactancia materna exclusiva (inmediatamente, después de una hora), hijo único (no, sí), hijo deseado (no, sí), seguro de salud (no, sí) y revisión médica al primer mes (no, sí).

En el análisis estadístico se utilizó el programa Stata® v16.0, donde se reportaron las variables categóricas a través de frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables numéricas por medidas de tendencia central acompañadas de su respectiva medida de dispersión. En el análisis bivariado se utilizó la prueba de la χ^2 para variables independientes categóricas y prueba t de Student para la edad. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo para la afirmación de la hipótesis. Se calcularon las razones de prevalencia cruda (RPC) y ajustada (RPa), con intervalos de confianza al 95% (IC95%) con regresión de Poisson con varianza robusta. Las variables que obtuvieron un valor de $p < 0.20$ en el modelo bivariado se incluyeron en el modelo ajustado.

El estudio no requirió la aprobación de un comité de ética por utilizar una base de datos secundaria de acceso libre al público que no permite identificar individualmente a los encuestados. La base de datos utilizada está disponible en la web del INEI (<http://inei.inei.gob.pe/microdatos/>).

RESULTADOS

Se incluyeron 11,296 madres con hijos igual o mayores de seis meses. Se encontró que el 26.2% interrumpió la lactancia materna exclusiva. La mayoría de las madres tenían entre 26 y 35 años (46.6%), secundaria completa

(50-55%), residían en la sierra (38.6%) y zonas urbanas (60%). Más de la mitad de las madres tuvieron como idioma nativo al castellano (73.5%), un índice de riqueza familiar de nivel pobre (66.9%) y recibieron capacitación prenatal acerca de la lactancia materna (72.2%). Los lactantes eran, en su mayoría, de sexo masculino (50.1%), peso normal (86.9%) y tamaño normal al nacer (53.2%). La mayoría de los lactantes fueron concebidos sin planificación familiar (54.3%); estaban afiliados a un seguro de salud (79.1%) y casi todos tuvieron revisión médica al primer mes (98.4%). **Cuadro 1**

Cuadro 1. Características generales de la población estudiada (n = 11,296) (continúa en la siguiente página)

Características	n (%)
Características de la madre	
Edad en años ^a	30,17 ± 6,93
Menores de 18 años	142 (1,26)
18 a 25 años	3160 (27,97)
26 a 35 años	5265 (46,61)
36 a 45 años	2613 (23,13)
Mayores de 45 años	116 (1,03)
Nivel educativo	
Analfabeta	190 (1,68)
Primaria	2566 (22,72)
Secundaria	5705 (50,50)
Superior	2835 (25,10)
Región de residencia	
Costa	3550 (31,43)
Sierra	4355 (38,55)
Selva	3391 (30,02)
Lugar de residencia	
Urbano	6781 (60,03)
Rural	4515 (39,97)
Idioma nativo	
Castellano	8299 (73,47)
Lengua indígena	2982 (26,40)
Lengua extranjera	15 (0,13)
Índice de riqueza familiar	
Pobre	7558 (66,91)
Medio	1957 (17,32)
Rico	1781 (15,77)
Capacitación prenatal en lactancia materna	
No	3143 (27,82)
Sí	8153 (72,18)

Cuadro 1. Características generales de la población estudiada (n = 11,296) (continuación)

Características	n (%)
Características del niño	
Sexo	
Masculino	5655 (50,06)
Femenino	5641 (49,94)
Peso al nacer	
Bajo peso	489 (4,33)
Normo peso	9819 (86,92)
Alto peso	988 (8,75)
Tamaño al nacer	
Pequeño	2339 (20,72)
Normal	6010 (53,24)
Grande	2939 (26,04)
Parto por cesárea	
No	9324 (82,54)
Si	1972 (17,46)
Contacto piel con piel inmediato	
No	3535 (31,29)
Si	7761 (68,71)
Inicio de la lactancia materna exclusiva	
Inmediatamente	7920 (70,11)
Después de 1 hora	3376 (29,89)
Hijo único	
No	6810 (60,29)
Si	4486 (39,71)
Hijo deseado	
No	5646 (54,30)
Si	4751 (45,70)
Seguro de salud	
No	2359 (20,92)
Si	8916 (79,08)
Revisión médica al primer mes	
No	160 (1,61)
Si	9761 (98,39)

* Media \pm desviación estándar (DE).

En el análisis bivariado del **Cuadro 2** se relaciona la interrupción de la lactancia materna exclusiva con las características generales de la población estudiada. La interrupción de la lactancia materna exclusiva fue mayor en hijos de madres menores de 18 años (31.7%) o con un nivel educativo superior (31.2%). Las madres residentes de zonas urbanas tuvieron mayor frecuencia de interrupción de la lactancia ma-

terna exclusiva en comparación con las zonas rurales (30.4% en comparación con 19.9%, $p < 0.001$). Las madres que recibieron capacitación acerca de la lactancia materna exclusiva durante el embarazo fueron quienes menos la interrumpieron (25.1% en comparación con 29.1%, $p < 0.001$).

Los lactantes que nacieron por cesárea tuvieron mayor frecuencia de interrupción de la lactancia materna exclusiva (31.1% en comparación con 25.2%, $p < 0.001$). Sin embargo, quienes la iniciaron inmediatamente tuvieron menor interrupción en comparación con los que la iniciaron después de una hora de nacido (23.0% en comparación con 33.6%, $p < 0.001$). Los lactantes hijos únicos tuvieron mayor frecuencia de interrumpirla en comparación con los que tuvieron hermanos (29.1% en comparación con 24.3%, $p < 0.001$) al igual que los lactantes hijos de madres sin seguro de salud (33.0% en comparación con 24.4%, $p < 0.001$).

Las madres con nivel educativo superior tuvieron mayor probabilidad de interrupción de la lactancia materna exclusiva en comparación con las madres analfabetas (RPa: 1,55; IC95%: 1.06-2.27) al igual que las madres con un índice de riqueza familiar rico frente a pobre (RPa: 1.13; IC95%: 1.03-1.25). En madres hablantes de una lengua indígena, la prevalencia de interrupción de esta variedad de lactancia fue menor en comparación con madres hablantes de castellano (RPa: 0,82; IC 95%: 0,75-0,91). La capacitación prenatal en relación con la lactancia materna exclusiva disminuye la probabilidad de interrumpirla (RPa: 0.88; IC95%: 0.82-0.94). Los lactantes que la iniciaron después de una hora tuvieron 1.31 (IC95%: 1.22-1.41) veces más posibilidad de interrumpirla en comparación con los que la iniciaron inmediatamente, al igual que los lactantes hijos únicos en relación con los lactantes con hermanos mayores (RPa: 1.10; IC95%: 1.01-1.20). Sin embargo, los lactantes hijos de madres con seguro de salud tuvieron menor probabilidad

Cuadro 2. Interrupción de la lactancia materna exclusiva según las características de la población estudiada (n = 11 296) (continúa en la siguiente página)

Variables	Interrupción de la lactancia materna		Valor p
	No	Si	
	8337 (73,8%)	2959 (26,2%)	
Características de la madre			
Edad en años ^a	30,3 (6,89)	29,9 (7,02)	0,033
Edad categorizada			0,053
Menores de 18 años	97 (68,3%)	45 (31,7%)	
18 a 25 años	2284 (72,3%)	876 (27,7%)	
26 a 35 años	3914 (74,3%)	1351 (25,7%)	
36 a 45 años	1960 (75,0%)	653 (25,0%)	
Mayores de 45 años	82 (70,7%)	34 (29,3%)	
Nivel educativo			<0,001
Analfabeta	165 (86,8%)	25 (13,2%)	
Primaria	2041 (79,5%)	525 (20,5%)	
Secundaria	4180 (73,3%)	1525 (26,7%)	
Superior	1951 (68,8%)	884 (31,2%)	
Región de Residencia			<0,001
Costa	2221 (62,6%)	1329 (37,4%)	
Sierra	3555 (81,6%)	800 (18,4%)	
Selva	2561 (75,5%)	830 (24,5%)	
Lugar de residencia			<0,001
Urbano	4722 (69,6%)	2059 (30,4%)	
Rural	3615 (80,1%)	900 (19,9%)	
Idioma nativo			<0,001
Castellano	5880 (70,9%)	2419 (29,1%)	
Lengua indígena	2445 (82,0%)	537 (18,0%)	
Lengua extranjera	12 (80,0%)	3 (20,0%)	
Índice de riqueza familiar			<0,001
Pobre	5894 (78,0%)	1664 (22,0%)	
Medio	1306 (66,7%)	651 (33,3%)	
Rico	1137 (63,8%)	644 (36,2%)	
Capacitación prenatal sobre lactancia materna			<0,001
No	2229 (70,9%)	914 (29,1%)	
Si	6108 (74,9%)	2045 (25,1%)	
Características del niño			
Sexo			0,263
Masculino	4147 (73,3%)	1508 (26,7%)	
Femenino	4190 (74,3%)	1451 (25,7%)	

Cuadro 2. Interrupción de la lactancia materna exclusiva según las características de la población estudiada (n = 11 296) (continuación)

Variables	Interrupción de la lactancia materna		Valor p
	No	Si	
	8337 (73,8%)	2959 (26,2%)	
Peso al nacer			0,833
Bajo peso	366 (74,8%)	123 (25,2%)	
Normo peso	7148 (73,8%)	2532 (26,2%)	
Alto peso	725 (73,4%)	263 (26,6%)	
Tamaño al nacer			0,426
Pequeño	1722 (73,6%)	617 (26,4%)	
Normal	4463 (74,3%)	1547 (25,7%)	
Grande	2145 (73,0%)	794 (27,0%)	
Parto por cesárea			<0,001
No	6979 (74,8%)	2345 (25,2%)	
Si	1358 (68,9%)	614 (31,1%)	
Contacto piel con piel inmediato			0,062
No	2568 (72,6%)	967 (27,4%)	
Si	5769 (74,3%)	1992 (25,7%)	
Inicio de la lactancia materna exclusiva			<0,001
Inmediatamente	6095 (77,0%)	1825 (23,0%)	
Después de 1 hora	2242 (66,4%)	1134 (33,6%)	
Hijo único			<0,001
No	5157 (75,7%)	1653 (24,3%)	
Si	3180 (70,9%)	1306 (29,1%)	
Hijo deseado			0,123
No	4111 (72,8%)	1535 (27,2%)	
Si	3524 (74,2%)	1227 (25,8%)	
Seguro de salud			<0,001
No	1581 (67,0%)	778 (33,0%)	
Si	6744 (75,6%)	2172 (24,4%)	
Revisión médica al primer mes			0,747
No	120 (75,0%)	40 (25,0%)	
Si	7179 (73,5%)	2582 (26,5%)	

^a Media \pm desviación estándar (DE).

de interrumpir la lactancia materna exclusiva (RPa: 0.91; IC95%: 0.84-0.97). **Cuadro 3**

DISCUSIÓN

La lactancia materna exclusiva es decisiva para el crecimiento y desarrollo en los primeros seis meses de vida; sin embargo, existe un gran

porcentaje de madres que la incumplen debido a factores neonatales y conductas de cuidado inadecuado.⁸ Por esto, conocer el porcentaje de lactantes con interrupción de la lactancia materna exclusiva y los factores asociados con detalle en cada zona geográfica, será útil para futuras intervenciones enfocadas en poblaciones vulnerables. En el estudio aquí publicado

Cuadro 3. Factores asociados con la interrupción de la lactancia materna exclusiva (continúa en la siguiente página)

Característica	Regresión cruda		Regresión ajustada ^a	
	RP (IC 95%)	Valor p	RP (IC 95%)	Valor p
Edad de la madre				
Menores de 18 años	Referencia		Referencia	
18 a 25 años	0,87 (0,68-1,12)	0,290	0,84 (0,65-1,08)	0,165
26 a 35 años	0,81 (0,63-1,04)	0,092	0,80 (0,62-1,04)	0,097
36 a 45 años	0,79 (0,61-1,01)	0,063	0,84 (0,64-1,09)	0,188
> 45 años	0,92 (0,64-1,34)	0,681	1,07 (0,73-1,59)	0,723
Nivel educativo				
Analfabeta	Referencia		Referencia	
Primario	1,55 (1,07-2,26)	0,020	1,47 (1,01-2,15)	0,046
Secundaria	2,03 (1,41-2,93)	<0,001	1,56 (1,07-2,27)	0,021
Superior	2,37 (1,64-3,43)	<0,001	1,55 (1,06-2,27)	0,024
Región de residencia				
Costa	Referencia		Referencia	
Sierra	0,49 (0,45-0,53)	<0,001	0,63 (0,57-0,69)	<0,001
Selva	0,65 (0,61-0,70)	<0,001	0,77 (0,71-0,84)	<0,001
Lugar de residencia				
Urbano	Referencia		Referencia	
Rural	0,66 (0,61-0,70)	<0,001	0,98 (0,90-1,07)	0,674
Idioma nativo				
Castellano	Referencia		Referencia	
Lengua indígena	0,62 (0,57-0,67)	<0,001	0,82 (0,75-0,91)	<0,001
Lengua extranjera	0,68 (0,25-1,89)	0,466	0,68 (0,24-1,93)	0,464
Índice de riqueza de la familia				
Pobre	Referencia		Referencia	
Medio	1,51 (1,40-1,63)	<0,001	1,18 (1,07-1,29)	<0,001
Rico	1,64 (1,52-1,77)	<0,001	1,13 (1,03-1,25)	0,014
Capacitación prenatal sobre lactancia materna				
No	Referencia		Referencia	
Si	0,86 (0,81-0,92)	<0,001	0,88 (0,82-0,94)	<0,001
Sexo del lactante				
Masculino	Referencia			
Femenino	0,96 (0,91-1,03)	0,254		
Peso al nacer				
Bajo peso	Referencia			
Normo peso	1,04 (0,89-1,22)	0,608		
Alto peso	1,06 (0,88-1,27)	0,548		

Cuadro 3. Factores asociados con la interrupción de la lactancia materna exclusiva (continuación)

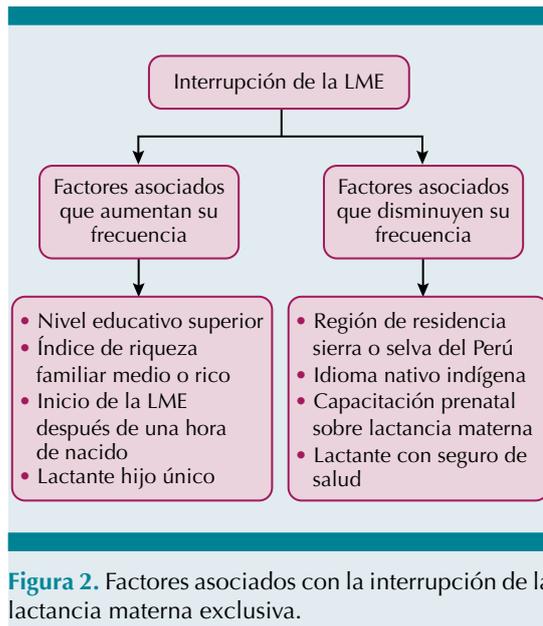
Característica	Regresión cruda		Regresión ajustada ^a	
	RP (IC 95%)	Valor p	RP (IC 95%)	Valor p
Tamaño al nacer				
Pequeño	Referencia			
Normal	0,98 (0,90-1,06)	0,549		
Grande	1,02 (0,94-1,12)	0,604		
Parto por cesárea				
No	Referencia		Referencia	
Si	1,24 (1,15-1,33)	<0,001	0,94 (0,86-1,04)	0,223
Contacto piel con piel inmediato				
No	Referencia		Referencia	
Si	0,94 (0,88-1,01)	0,057	1,01 (0,93-1,09)	0,846
Inicio de la lactancia materna exclusiva				
Inmediatamente	Referencia		Referencia	
Después de 1 hora	1,46 (1,37-1,55)	<0,001	1,31 (1,22-1,41)	<0,001
Hijo único				
No	Referencia		Referencia	
Si	1,20 (1,13-1,28)	<0,001	1,10 (1,01-1,20)	0,024
Hijo deseado				
No	Referencia		Referencia	
Si	0,95 (0,89-1,01)	0,118	0,96 (0,90-1,02)	0,187
Seguro de salud del lactante				
No	Referencia		Referencia	
Si	0,74 (0,69-0,79)	<0,001	0,91 (0,84-0,97)	0,011
Revisión médica al primer mes				
No	Referencia			
Si	1,06 (0,81-1,39)	0,682		

RP: razón de prevalencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%.

^aRP ajustado por edad de la madre, nivel educativo, región de residencia, lugar de residencia, idioma nativo, índice de riqueza familiar, capacitación prenatal sobre lactancia materna, parto por cesárea, contacto piel con piel inmediato, inicio de la lactancia materna exclusiva, hijo único, hijo deseado y seguro de salud.

se encontraron factores asociados con mayor interrupción de la lactancia materna exclusiva como: el nivel educativo superior de la madre, índice de riqueza familiar medio o rico, iniciar la lactancia después de una hora de nacido y que el lactante fuera hijo único. También se encontraron factores que podrían disminuir la interrupción de la lactancia materna exclusiva, tales como residir en la sierra o la selva del Perú, hablar una lengua indígena, tener capacitación prenatal acerca de la lactancia materna y contar con un seguro de salud para el lactante. **Figura 2**

En este estudio se encontró que el 26.2% de las madres interrumpieron la lactancia materna exclusiva, porcentaje inferior al reportado por Shi y colaboradores donde la prevalencia fue de 70.5% en madres de China. Este porcentaje, quizá esté asociado con factores socioculturales, como conductas alimentarias y creencias en torno a la alimentación del lactante que interrumpen la lactancia.¹³ Asimismo, la condición socioeconómica de un país puede tener una repercusión, tal como se evidencia en un estudio llevado a cabo en Etiopía central, donde la tasa de abandono de la lactancia materna exclusiva



fue del 75.7%, lo que podría atribuirse a la falta de políticas de salud pública y estrategias efectivas que fomenten la continuidad de la lactancia materna exclusiva.¹⁴

Las madres menores de 18 años tuvieron mayor prevalencia de interrupción de la lactancia materna exclusiva, similar a lo reportado por Rosada y su grupo (42.8%) y Góngora y colaboradores (11.6%),^{15,16} quizá debido a la inmadurez psicológica para asumir una maternidad responsable.¹⁶ No obstante, esto difiere de otros estudios donde las madres de 20 a 34 años tuvieron mayor prevalencia de interrupción de la lactancia materna exclusiva (65.7%), e incluso la edad ≥ 35 años estuvo más asociada con la interrupción.^{17,18} Por lo general, esta controversia es frecuente en la bibliografía, razón por la que es necesario establecer una metodología adecuada para evaluar la asociación de esta variable.

El nivel educativo superior fue otro factor asociado con la interrupción de la lactancia materna exclusiva, que fue diferente a lo encontrado por Reyes y colaboradores, quienes vieron más

frecuente la interrupción en madres con nivel secundario (51.6%); pero este dato no fue estadísticamente significativo.¹⁷ Es posible que un menor grado de escolaridad influya en la necesidad de comprender la importancia de la lactancia materna exclusiva. Sin embargo, y quizá al tiempo limitado, limitado, producto de las responsabilidades de estudio o trabajo de una persona con nivel académico universitario y su disponibilidad económica de contratar un servicio de cuidado para el lactante, influya en el abandono de la lactancia materna exclusiva.¹⁹

El hecho de residir en otras regiones geográficas diferentes a la costa peruana fue un factor protector para la lactancia materna exclusiva, como lo indica lo reportado por Hernández y Chacón quienes encontraron que residir en la sierra tiene más probabilidad de un inicio continuo de la lactancia materna exclusiva²⁰ y Gayatri reportó que los residentes de zonas rurales tienen mayor prevalencia de esta modalidad.²¹ Asimismo, una gran parte de la población que vive en la sierra o selva habla su lengua indígena, lo que también se asoció, en nuestro estudio, como un factor protector para la no introducción de otros alimentos. Es posible que la exposición masiva de publicidad en favor de sustitutos de la leche humana y el nivel socioeconómico estable de la mayoría de los habitantes de ciudades de la costa peruana influyan en discontinuar la lactancia materna exclusiva.²² Debe tenerse en cuenta que las poblaciones indígenas otorgan importancia a sus costumbres lo que podría interferir en el cuidado del lactante e introducir alimentos diferentes a la leche humana.²³

El poseer un índice de riqueza medio o rico aumentó, también, la probabilidad de interrumpir la lactancia materna exclusiva lo que coincide con lo reportado por Blanco y su grupo donde una buena situación socioeconómica aporta mayor accesibilidad a productos comerciales y aumenta la probabilidad de incluir tempranamente alimentos en la dieta del lactante.¹⁹



Del mismo modo, una capacitación previa en lactancia materna es un factor protector, similar a lo reportado por Valle y su grupo, donde la capacitación en lactancia materna exclusiva se dio mayormente durante el embarazo.²⁴ Es importante considerar que una intervención educativa teórico-práctica constante resuelve las dudas y aporta nueva información a las madres, estimulando una buena práctica en la lactancia.²⁵

Si bien en el estudio no se evidenció asociación con el peso al nacer, sí hay ensayos efectuados en recién nacidos, en los que se ha encontrado que a mayor peso al nacer, mayor probabilidad hay de no completar la lactancia materna exclusiva. Esto debido a que el momento del alta de estos lactantes fue más temprana y el periodo de capacitación de lactancia materna exclusiva por el personal de salud más reducido.²⁶ Asimismo, los recién nacidos de bajo peso generan, con mayor frecuencia, hipogalactia por no ser capaces de mantener un agarre adecuado al pezón de la glándula mamaria, además de tener problemas para ingerir la leche humana y provocar una menor ganancia de peso. Este suceso puede provocar en la madre la idea de incorporar alimentos diferentes a la lactancia materna exclusiva con el fin de recuperar el peso del lactante.²⁷

En el estudio, nacer por cesárea no fue un factor asociado para interrumpir la lactancia materna exclusiva, lo que difiere de lo descrito en otro estudio donde nacer por cesárea tuvo más del doble de probabilidad de no cumplir con la lactancia materna exclusiva,²⁷ quizá porque nacer por cesárea está relacionado con mayores cuidados posoperatorios que retrasan el contacto piel con piel y aumentan la probabilidad de recurrir a suplementos de fórmula en los lactantes.²⁸ En nuestro estudio también se encontró que los lactantes que iniciaron la lactancia materna después de la primera hora de vida tuvieron mayor probabilidad de interrumpir la lactancia materna

exclusiva, similar a lo reportado por Andrade-Martins y colaboradores, quienes advirtieron que el inicio tardío de la lactancia materna es un factor asociado con el destete temprano (HR = 1.45; IC95%: 1.10-1.92).⁸ Esto podría explicarse porque un contacto temprano fortalece el vínculo madre e hijo, otorgando mayor importancia a la nutrición del lactante y teniendo un periodo de lactancia prolongado.^{29,30}

Ser hijo único tiene influencia en la lactancia materna exclusiva debido a que la madre primípara, sin experiencia, tendrá mayores dificultades para el cuidado del lactante, lo que puede estar relacionado con la interrupción de la lactancia materna exclusiva.³¹ Del mismo modo, tener un hijo deseado, aunque no fue un factor asociado en nuestro estudio, proporciona una mayor madurez psicológica en los padres, que se manifiesta en una mejor atención al lactante.³²

En el estudio llevado a cabo por Souza y su grupo encontraron que las madres con seguimiento en el consultorio tuvieron menor dificultad para lactar y que solo el 10% abandonó la lactancia materna exclusiva.³³ Esto podría deberse a que existe un mayor acceso a información detallada por parte de los profesionales competentes en el área e, incluso, se considera una estrategia para exponer las dificultades relacionadas con la lactancia materna exclusiva.³⁴ Sin embargo, en nuestro estudio no se evidenció asociación entre tener una revisión médica en el primer mes con la interrupción de la lactancia materna exclusiva.

Entre las limitaciones de este estudio está el uso de una fuente secundaria, que impidió incorporar variables asociadas que no fueron recolectadas en la encuesta. También es posible el sesgo de información relacionado con la memoria o la inadecuada comprensión de algunas preguntas por parte de las madres encuestadas. A pesar de ello, la información se consideró válida por el tamaño muestral, la rigurosidad del muestreo para seleccionar a los participantes y

la recolección de los datos por personal previamente capacitado.

CONCLUSIONES

La prevalencia de interrupción de la lactancia materna exclusiva durante el periodo de estudio fue baja. Las variables sociodemográficas de la madre asociadas fueron: nivel educativo secundario o superior, residir en la costa, madre hablante de castellano, tener índice de riqueza familiar medio o rico, no recibir capacitación de lactancia materna exclusiva, demora en el inicio de la lactancia, ser hijo único y no tener seguro de salud. El sistema de salud debe asumir estos determinantes sociales mediante programas de intervención y capacitación constantes para mejorar el conocimiento de la práctica de la lactancia materna exclusiva, tanto en la zona urbana como en la rural.

REFERENCIAS

- Pan American Health Organization. Lactancia materna y alimentación complementaria. Washington DC: OPS. <https://www.paho.org/es/temas/lactancia-materna-alimentacion-complementaria>
- World Health Organization. Infant and young child feeding [internet]. Geneva: WHO, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>
- United Nations Children's Fund. From the First Hour of Life: Making the case for improved infant and young child feeding everywhere. New York: UNICEF, 2016 <https://data.unicef.org/resources/first-hour-life-new-report-breastfeeding-practices/>
- Ruan Y, Zhang Q, Li J, Wan R, Bai J, Wang W, et al. Factors associated with exclusive breast-feeding: A cross-sectional survey in Kaiyuan, Yunnan, Southwest China. *PLoS ONE* 2019; 14 (10): e0223251. doi: 10.1371/journal.pone.0223251
- Mulatu Dibisa T, Sintayehu Y. Exclusive breast feeding and its associated factors among mothers of <12 months old child in harar town, Eastern Ethiopia: A cross-sectional study. *Pediatr Health Med Ther* 2020; 11: 145-52. doi: 10.2147/PHMT.S253974
- Nascimento EN, Leone C, De Abreu LC, Buccini G. Determinants of exclusive breast-feeding discontinuation in southeastern Brazil, 2008-2013: a pooled data analysis. *Public Health Nutr* 2021; 24 (10): 3116-23. doi:10.1017/S1368980020003110
- Moreno-Gil ÁM, Hernández-Carrillo M, Pico Fonseca SMP. Seguridad alimentaria en madres indígenas colombianas y su relación con los conocimientos, actitudes y prácticas en la primera infancia. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2020; 26 (4): 13.
- Martins FA, Ramalho AA, Andrade AM, Opitz SP, Koifman RJ, Da Silva IF. Breastfeeding patterns and factors associated with early weaning in the Western Amazon. *Rev Saude Pública* 2021; 55: 21. doi: 10.11606/s1518-8787.2021055002134
- Injante Injante MA, Alvarez Diaz GA, Gavilano Bernal LM, Macera Barriga C. Conocimientos, actitudes y prácticas de lactancia materna de madres que acuden al control prenatal en un hospital de Ica-Perú. *Rev Médica Panacea* 2017; 6 (2): 53-9. doi: 10.35563/rmp.v6i2.51
- Laghi-Rey A, Yaipen-Ayca A, Risco-Denegri RV, Pereyra-Eliás R. Factores asociados al abandono de la lactancia materna exclusiva en una muestra de madres de Lima, Perú, 2013. *Arch Med* 2015; 11 (3): 11. doi: 10.3823/1261
- World Health Organization. Countries failing to stop harmful marketing of breast-milk substitutes, warn WHO and UNICEF [internet]. Geneva: WHO, 2020. <https://www.who.int/es/news/item/27-05-2020-countries-failing-to-stop-harmful-marketing-of-breast-milk-substitutes-warn-who-and-unicef>
- Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Demográfica y de salud Familiar ENDES 2021. Lima: INEI, 2021. https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1838/
- Shi H, Yang Y, Yin X, Li J, Fang J, Wang X. Determinants of exclusive breastfeeding for the first six months in China: a cross-sectional study. *Int Breastfeed J* 2021; 16: 40. doi: 10.1186/s13006-021-00388-y
- Kebede T, Woldemichael K, Habtemu J, Bekele BB. Exclusive breastfeeding cessation and associated factors among employed mothers in Dukem town, Central Ethiopia. *Int Breastfeed J* 2020; 15 (1): 6. doi: 10.1186/s13006-019-0250-9
- Rosada-Navarro Y, Delgado-Medina W, Meireles-Ochoa MY, Figueredo-González LI, Barrios-García A. Factores de riesgo que influyen en el abandono de la lactancia materna, 2017-2018. *Multimed* 2019; 23 (6): 1278-93.
- Góngora-Ávila CR, Frías-Pérez AE, Mejías-Arencibia RA, Vázquez-Carvajal L. Características maternas relacionadas con el abandono de la lactancia materna exclusiva. *Rev Cuba Med Mil* 2022; 51 (1): e02201634
- Reyes-Montero Y, Alonso-Uría RM, Rodríguez-Alonso B, Castillo-Isaac E. Factores clínicos y sociodemográficos en lactantes con destete precoz. *Rev Cuba Pediatría* 2020; 92 (4): e671.
- Moraes BA, Strada JKR, Gasparin VA, Espirito-Santo LCD, Gouveia HG, Gonçalves AC. Breastfeeding in the first six months of life for babies seen by Lactation Consulting. *Rev Lat Am Enfermagem* 2021; 29: e3412. doi: 10.1590/1518-8345.3538.3412

19. Blanco-Álvarez A, Álvarez-Cortes JT, Yasell-Blanco LA, Monet-Álvarez DE. Factores relacionados con el abandono precoz de la lactancia materna exclusiva. *Medimay* 2022; 29 (2): 194-205.
20. Hernández-Vasquez A, Chacón-Torrío H. Determinants of early initiation of breastfeeding in Peru: analysis of the 2018 Demographic and Family Health Survey. *Epidemiol Health* 2019; 41: e2019051. doi: 10.4178/epih.e2019051
21. Gayatri M. Exclusive breastfeeding practice in Indonesia: A Population-Based Study. *Korean J Fam Med* 2021; 42 (5): 395-402. doi: 10.4082/kjfm.20.0131
22. Hitachi M, Honda S, Kaneko S, Kamiya Y. Correlates of exclusive breastfeeding practices in rural and urban Niger: a community-based cross-sectional study. *Int Breastfeed J* 2019; 14: 32. doi: 10.1186/s13006-019-0226-9
23. Cevallos-Paredes KA, Castillo-Ruiz LE, Santillan-Mancero ET. Comportamiento de la lactancia materna exclusiva en madres indígenas. *Rev Cuba Med Gen Integral* 2019; 35 (3): e907.
24. Valle-Rosas MP, García-Torres O, Álvarez-Villaseñor AS. Factores que influyen en la madre, en el abandono de la lactancia. *Rev CONAMED*. 2020; 25 (4): 167-73. doi:10.35366/97336
25. García-Galicia A, Montiel-Jarquín AJ, Jiménez-Luna I, León-Medellín M, Vázquez-Cruz E, López-Bernal CA, *et al.* Capacitación sobre lactancia materna en embarazadas: efecto a seis meses posteriores al nacimiento. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2022; 60 (4): 388-94.
26. Silva-Luz L, Minamisava R, Silvan-Scochi CG, Marques-Salge AK, Medeiros-Ribeiro L, Corrêa-Castral T. Predictive factors of the interruption of exclusive breastfeeding in premature infants: a prospective cohort. *Rev Bras Enferm* 2018; 71 (6): 2876-82. doi: 10.1590/0034-7167-2017-0762
27. Sacristán-Martín AM, Lozano-Alonso JE, Gil-Costa M, Vega-Alonso AT. Situación actual y factores que condicionan la lactancia materna en Castilla y León. *Pediatría Aten Primaria* 2011; 13 (49): 33-46.
28. Chen C, Yan Y, Gao X, Xiang S, He Q, Zeng G, *et al.* Influences of cesarean delivery on breastfeeding practices and duration: a prospective cohort study. *J Hum Lact* 2018; 34 (3): 526-34. doi:10.1177/0890334417741434
29. Vila-Candel R, Duke K, Soriano-Vidal FJ, Castro-Sánchez E. Affect of early skin-to-skin mother–infant contact in the maintenance of exclusive breastfeeding: Experience in a Health Department in Spain. *J Hum Lact*. 2018; 34 (2): 304-12. doi:10.1177/0890334416676469
30. Norholt H. Revisiting the roots of attachment: A review of the biological and psychological effects of maternal skin-to-skin contact and carrying of full-term infants. *Infant Behav Dev* 2020; 60: 101441. doi: 10.1016/j.infbeh.2020.101441
31. Lama-Nolasco D. Factores que influyen en el abandono temprano de la lactancia materna exclusiva, en madres aseguradas del Hospital Tingo María – Essalud. *Rev Científica Ágora* 2015; 2 (1): 125-38.
32. Toro MC, Obando A, Alarcón M. Valoración social de la lactancia materna y dificultades que conlleva el destete precoz en lactantes menores. *Andes Pediatr* 2022; 93 (3): 371-82. doi: 10.32641/andespediatr.v93i3.3273
33. Souza EFDC, Pina-Oliveira AA, Shimo AKK. Efecto de una intervención educativa sobre lactancia materna: un ensayo clínico aleatorizado. *Rev Lat Am Enfermagem* 2020; 28: e3335. doi: 10.1590/1518-8345.3081.3335
34. Tirano-Bernate DC, Pinzón-Espitia OL, González-Rodríguez JL. Factores de riesgo y barreras de implementación de la lactancia materna: revisión de literatura. *Rev Esp Nutr Humana Dietética* 2018; 22 (4): 263-71. doi: 10.14306/renhyd.22.4.442



Asociación de obesidad central por índice cintura-estatura en escolares con cifras elevadas de la tensión arterial

Association of central obesity by waist-to-height ratio (WHtR) in children with hypertension.

Lilia Maribel Tapia González,¹ Manuel Enrique Herrera Ávalos²

Resumen

ANTECEDENTES: En la obesidad, la grasa visceral tiene mayor actividad metabólica. Los estudios recientes llevados a cabo en México demuestran que el índice cintura-estatura es el mejor marcador para diagnosticar obesidad central en niños. La obesidad es un factor de riesgo de hipertensión arterial, que tiene sus orígenes en la infancia.

OBJETIVO: Determinar la asociación entre la obesidad central en escolares y las cifras elevadas de tensión arterial.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de asociación efectuado en julio de 2021 en escolares de 6 a 11 años, en el que se determinaron la obesidad con base en el índice cintura-estatura y las cifras de tensión arterial. Se establecieron dos grupos de escolares: con obesidad central determinada por el índice cintura-estatura y participantes sin obesidad, seleccionados por muestreo no aleatorio-no probabilístico por conveniencia. Se estudiaron las variables sociodemográficas y antropométricas. Se empleó estadística descriptiva, t de Student, χ^2 y razón de momios.

RESULTADOS: Se estudiaron 75 niños en edad escolar con obesidad en quienes se encontró asociación entre obesidad central y tensión arterial elevada en escolares, con valor de $p < 0.001$, RM de 11.13.

CONCLUSIONES: Hay una estrecha asociación entre la obesidad central por índice cintura-estatura y las cifras de tensión arterial elevada en escolares.

PALABRAS CLAVE: Obesidad; obesidad abdominal; relación cintura-estatura; hipertensión; niño.

Abstract

BACKGROUND: Visceral fat has greater metabolic activity in obesity. Recent studies in Mexico show that the waist-to-height ratio (WHtR) is the best marker for diagnosing central obesity in children. Obesity is a risk factor for hypertension, which has its origins in childhood.

OBJECTIVE: To determine the association between central obesity in children and hypertension in a Family Medicine Unit.

MATERIAL AND METHODS: Association study, conducted in July 2021 in children aged 6 to 11 years, in which obesity was determined by WHtR. Two groups of schoolchildren were established: those with central obesity as determined by waist-to-height ratio and participants without obesity. This were selected by nonrandom/non-probabilistic sampling for convenience. Sociodemographic and anthropometric variables were studied. Descriptive statistics, student t, χ^2 and odds ratio were used.

RESULTS: Seventy-five school-age children with obesity were studied and were found to have association was found of central obesity and hypertension in children, with a $P < 0.001$ value, OR of 11.13.

CONCLUSIONS: There is a strong association between the presence of central obesity by WHtR and high BP (blood pressure) in children.

KEYWORDS: Obesity; Abdominal obesity; Waist-height ratio; Hypertension; Child.

¹ Unidad Médica Familiar 82, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Coahuila, México.

² Unidad Médica Familiar 8, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Querétaro, México.

Recibido: 27 de septiembre de 2021

Aceptado: 10 de julio de 2023

Correspondencia

Lilia Maribel Tapia González
mcpa.liliatapia@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Tapia-González LM, Herrera-Ávalos ME. Asociación de obesidad central por índice cintura-estatura en escolares con cifras elevadas de la tensión arterial. Acta Pediatr Mex 2023; 44 (4): 276-283.

ANTECEDENTES

La obesidad en niños y adolescentes no es un fenómeno transitorio. Hace algunos años, la Organización Mundial de la salud (OMS)¹ declaró a la obesidad una epidemia global.² Para el 2016 declaró que había, aproximadamente, 340 millones de niños y adolescentes entre 5 y 19 años con sobrepeso u obesidad.³ En México, por su parte, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT 2016) evidenció una prevalencia de sobrepeso y obesidad del 32.8% en niñas y de 33.7% en niños.⁴

En la actualidad, la obesidad se considera un estado de inflamación crónica sistémica de bajo grado. Los estudios recientes señalan que, dependiendo de su ubicación en el cuerpo, difiere su capacidad para secretar adipocitocinas. La grasa visceral tiene mayor actividad metabólica, secreta citocinas proinflamatorias, como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y antiinflamatorias (adiponectina). Su acción se asocia con una disminución de la secreción, acción y sensibilización de la insulina. La grasa visceral del tejido expresa todos los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que altera de manera directa la presión arterial y la respuesta cardiovascular en individuos obesos.⁵

En los estudios de los últimos años, efectuados en niños latinoamericanos y mexicanos, se compararon múltiples herramientas: la circunferencia de cintura, el índice cintura-cadera y el índice de cintura-estatura, con la finalidad de llegar a un correcto diagnóstico de obesidad central en la población pediátrica.^{6,7} Un estudio llevado a cabo en el Centro Médico Nacional de Occidente demuestra que la medición del índice de cintura-estatura es el mejor marcador para diagnosticar obesidad central en niños.⁶

La obesidad visceral es un factor de riesgo de padecer hipertensión arterial sistémica y, aunque se sabe que ésta tiene sus orígenes en la etapa infantil, no se han descrito del todo los factores de riesgo asociados con esta etapa como sí se ha estudiado en la edad adulta.¹ Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue: determinar la asociación entre la obesidad central en escolares y las cifras elevadas de tensión arterial.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal y comparativo, de tipo asociación, efectuado en julio del 2021. *Criterios de inclusión:* niñas y niños en edad escolar (de 6 a 11 años, 11 meses y 29 días), seleccionados por muestreo no aleatorio-no probabilístico, por conveniencia.

Criterios de exclusión: pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial secundaria, malformaciones renales, enfermedad renal crónica, malformaciones cardíacas (coartación de la aorta, alteración de la anatomía del arco aórtico), trastorno de déficit de atención en tratamiento (anfetaminas, estimulantes), síndrome de apnea obstructiva del sueño o que hayan utilizado en las últimas 24 horas descongestionantes o antiinflamatorios no esteroideos, herbolaria, que hayan ingerido cafeína o bebidas con cafeína en las últimas 24 horas, antecedente de tratamiento con esteroides sistémicos en los últimos tres meses. *Criterios de eliminación:* pacientes con datos incompletos.

El tamaño de la muestra se calculó por medio de la fórmula de porcentaje para dos poblaciones con un nivel de confianza del 95% para una zona de rechazo de la hipótesis nula ($Z\alpha = 1.64$), un poder de la prueba al 99% ($Z\beta = 2.326$), asumiendo una p_1 de 71.80% ($p_1 = 0.718$) y una p_0 de 33.50% ($p_0 = 0.335$). El tamaño de la muestra calculada fue de 46 niños por grupo.

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 (p_1q_1 + p_0q_0)}{(p_2 - p_0)}$$

Se reclutaron 148 pacientes, que se asignaron a dos grupos: grupo 1 con 75 pacientes que padecían obesidad central por índice cintura-estatura y el grupo 2 con 73 pacientes sin obesidad central.

Los datos recolectados se almacenaron y procesaron en una base de datos y posteriormente se analizaron en el programa estadístico SPSS para Windows (v.22.0). Se utilizó estadística descriptiva, t de Student, χ^2 y razón de momios, con un nivel de confianza del 95% para identificar dependencia o independencia y la fuerza de asociación entre la obesidad central medida por índice cintura-estatura y las cifras de tensión arterial elevada.

Para su identificación se utilizó una hoja de recolección de datos debidamente foliada, con un cuestionario de variables sociodemográficas y medidas antropométricas.

Las variables sociodemográficas a estudiar fueron: edad, sexo, escuela de procedencia del sector público o privado. Las variables antropométricas fueron: tensión arterial normal o elevada (tomando como punto de corte el percentil mayor de 90), percentil de tensión arterial y obesidad central por índice cintura-estatura.

Posterior a firmar la hoja de consentimiento y asentimiento informado por el tutor y el paciente, a los escolares seleccionados se les realizó la toma de talla, perímetro abdominal y tensión arterial conforme a los lineamientos de la OMS⁸ y de la Academia Americana de Pediatría.⁹ Las mediciones se efectuaron delante del tutor y en una habitación con puerta, con adecuada iluminación y garantía de la intimidad para los escolares participantes, que se adecuó con los aditamentos necesarios.

En presencia del tutor del menor, el miembro de la investigación procedió a iniciar el llenado de la hoja de recolección de datos. Posteriormente, para la toma de peso, se utilizó una balanza electrónica de fabricación alemana (marca Seca®, modelo 861*) autocalibrable y dotada de una precisión incluso hasta de 100 g. El pesaje se hizo sin calzado, descalzo y con ambos pies en la báscula, sin moverse, mirando hacia adelante, manteniendo los brazos a cada lado de su cuerpo. El peso se apuntó en kg en la hoja de recolección de datos del participante.

Para la medición de la circunferencia de la cintura, el miembro del equipo de investigación utilizó una cinta métrica marca Seca® 203 de fibra de vidrio, cuya precisión es de 1 mm. Se le explicó al tutor y al menor que esta medición se tendría que tomar sobre la piel, en la medida de lo posible, o por encima de un tejido fino, pero no de ropa gruesa o voluminosa. Para esto se solicitó el retiro de suéteres o chamarras. La circunferencia de la cintura se tomó entre la última costilla y la cresta iliaca, con el sujeto de pie y los brazos relajados a cada lado, a la altura de la mitad de la axila y al final de una espiración normal. Las mediciones se anotaron en el instrumento del participante.

Para medir la estatura de los sujetos se utilizó un estadiómetro digital con transmisión inalámbrica de la marca Seca®, modelo 274 de colocación libre, con rango de medición para niños pequeños y adultos que llega de 30 a 220 cm. Para determinar la estatura se le pidió al menor quitar lo que llevase en los pies (zapatos, sandalias) y en la cabeza (sombrero, gorra, diadema). Posteriormente, se le solicitó permanecer con los talones contra el estadiómetro, los pies juntos, las rodillas rectas, manteniendo el dorso del tronco y la pelvis del sujeto en continuo contacto con la rama vertical, mirando hacia el frente, situándose en posición antropométrica con la cabeza orientada según el plano de Frankfort (con los ojos a la altura de las orejas), posteriormente se

procedió a bajar despacio la corredera hasta la cabeza mientras se le pidió al menor aspirar y mantenerse lo más recto posible, tomándose en ese punto la talla en cm.

Para la medición de la tensión arterial se utilizó un esfigmomanómetro aneroide *Welchallyn durashock multipack* con cuatro brazaletes DSS44 flexiport duraderos de los números 9, 10, 11 y 12. El dispositivo integrado DS44 cuenta con un diseño exclusivo de montaje en brazaletes flexiport que es compacto y liviano para facilitar su uso, y se pudo cambiar de brazaletes según la necesidad de cada participante. Para la toma de la tensión arterial, el escolar permaneció sentado en una habitación tranquila, durante 3 a 5 minutos antes de la medición, con la espalda apoyada y los pies sin cruzar en el suelo. La tensión arterial se midió en el brazo derecho para mantener la coherencia, comparar con las tablas estándar y para evitar una lectura falsamente baja del brazo izquierdo en el caso de coartación de la aorta, como lo recomienda la Academia Americana de Pediatría. El brazo estuvo a la altura del corazón, apoyado a 90° y descubierto por encima del manguito. El paciente y el observador permanecieron en silencio mientras se efectuaba la medición. Previo a ésta se verificó que se hubiera utilizado el tamaño de brazaletes correcto. El alto del brazaletes debe ser, al menos, del 40% de la longitud del brazo del niño y el largo entre 80 al 100%.

Luego de elegir el brazaletes adecuado, para una tensión arterial auscultatoria, la campana del estetoscopio se colocó sobre la arteria braquial, en la fosa antecubital, y el extremo inferior del manguito a 2 a 3 cm por encima de la fosa antecubital. El manguito se infló a 20 a 30 mmHg por encima del punto en el que desaparece el pulso radial, evitando la sobreinflación; posteriormente, el manguito se desinfló a una velocidad de 2 a 3 mmHg por segundo. El primer sonido audible (fase I Korotkoff) y el último (fase V Korotkoff) se tomó como presión sistólica y presión diastólica.

Luego de la medición de estos parámetros, el miembro del equipo de investigación consignó la talla en las tablas de percentiles correspondiente, utilizando las tablas de la OMS de talla para la edad, determinó el índice cintura-talla y comparó la toma de tensión arterial en las tablas de la AAP conforme al sexo, edad y percentil de talla.

Al término de la medición de estos parámetros se hizo lo mismo con la talla para la edad según el sexo. Con el uso de las tablas de la OMS se obtuvo el índice cintura-estatura, tomando como punto de corte recomendado para medir obesidad central al índice cintura-estatura ≥ 0.5 y la tensión arterial obtenida se comparó con el percentil de talla para la edad por sexo, de acuerdo con las tablas de la AAP, considerando tensión arterial elevada todas las mediciones por arriba del percentil 90. En ningún caso se estableció el diagnóstico de hipertensión arterial considerando que para confirmarlo son necesarias tres mediciones, con un espacio de seis meses entre cada una, tal como lo recomienda la AAP.

RESULTADOS

Se reclutaron 148 pacientes conforme a los criterios de inclusión. La edad promedio de la población general fue de 7.9 años. Se dividieron en dos grupos: obesos y no obesos de acuerdo el índice cintura-estatura.

Entre todos los participantes predominó la población masculina con una participación del 58.1% (n = 46). En el grupo de pacientes con obesidad predominó el sexo masculino en un 61.3% (n = 46), el 94.7% de los pacientes acudían a escuela pública (n = 71) y el promedio de edad fue de 8.08 años. En comparación con el grupo sin obesidad, en donde predominó el sexo masculino en un 54.8% (n = 40), el 75.3% de los pacientes acudían a escuela pública (n = 55) y el promedio de edad fue de 7.85 años. **Cuadro 1**

Cuadro 1. Comparación de variables sociodemográficas entre grupos

		Obesidad central				Total		Valor de p
		Presente		Ausente				
		n	%	n	%	n	%	
Sexo	Femenino	29	38.7	33	45.2	62	41.9	0.420
	Masculino	46	61.3	40	54.8	86	58.1	
	Total	75	100	73	100	148	100	
Escuela	Privada	4	5.3	18	24.7	22	14.9	0.001
	Pública	71	94.7	55	75.3	126	85.1	
	Total	75	100	73	100	148	100	
Edad	Media	8.08		7.85				0.431
	DE	1.784		1.769				
	Total	75		73				

DE: desviación estándar.

Entre las variables antropométricas, en la población general se encontró un porcentaje de tensión arterial elevada del 64.2%. En el grupo de pacientes con obesidad central, el porcentaje de tensión arterial elevada fue del 88% (n = 66), en comparación con el grupo sin obesidad en donde se encontró un porcentaje de pacientes con tensión arterial elevada de 39.7% (n = 29). **Cuadro 2**

En la población analizada se encontró una fuerte asociación entre obesidad central y tensión arterial elevada en los escolares, con una χ^2 de 37.504, un valor de p < 0.001, OR de 11.13 con un IC95%: 4.806-25.761, encontrándose que es 10 veces más probable que un escolar con obesidad central por índice cintura-estatura tenga cifras de tensión arterial elevada. **Cuadro 3**

De manera fortuita se encontró una asociación entre las cifras de tensión arterial elevada con el sexo femenino, con una χ^2 de 4.646, un valor de p de 0.031, OR 2.17 e IC95%: 1.066-4.421. Se encontró que es una vez más probable que una niña en edad escolar tenga tensión arterial elevada que un niño. **Cuadro 4**

No se encontró asociación entre obesidad central medida por el índice cintura-estatura y el sexo, con una χ^2 de 0.650, con un valor de p de 0.420 que estadísticamente no es significativa.

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró una asociación importante entre la obesidad central (con el parámetro índice cintura-estatura) y las cifras de tensión arterial elevada. Estos resultados concuerdan con el ensayo de González y su grupo (2013),¹⁰ quienes estudiaron a 310 niños entre 5 y 11 años y reportaron una asociación significativa entre la obesidad y el sobrepeso, medidos con el índice de masa corporal, con hipertensión arterial sistémica (p = < 0.001), al igual que la obesidad central medida por el índice cintura cadera y la hipertensión arterial (p = 0.011). También concuerdan con Barberán Solórzano y colaboradores (2010),¹¹ quienes estudiaron a niños entre 5 y 12 años y encontraron con obesidad al 52.6% (p < 0.05), todos con hipertensión arterial.

Cuadro 2. Comparación de variables antropométricas entre grupos

		Obesidad central				Total		Valor de p
		Presente		Ausente		Total		
		n	%	n	%	n	%	
Tensión arterial	Elevada	66	88.0	29	39.7	95	64.2	<0.001
	Normal	9	12.0	44	60.3	53	35.8	
	Total	75	100	73	100	148	100	
Percentil de tensión arterial	Percentil 5	6	8.0	20	27.4	26	17.6	
	Percentil 10	0	0.0	4	5.5	4	2.7	
	Percentil 25	0	0.0	3	4.1	3	2.0	
	Percentil 50	3	4.0	12	16.4	15	10.1	
	Percentil 75	0	0.0	5	6.8	5	3.4	
	Percentil 90	4	5.3	8	11.0	12	8.1	
	Percentil 95	6	8.0	5	6.8	11	7.4	
	Percentil >95	56	74.7	16	21.9	72	48.6	
Total	75	100	73	100	148	100		

Cuadro 3. Asociación de obesidad central medida por índice cintura-estatura y cifras de tensión arterial elevada

Tensión arterial	Obesidad central				Índice cintura-estatura	
	Presente		Ausente		Total	
	n	%	n	%	n	%
Elevada	66	88	29	39.7	95	64.19
Normal	9	12	44	60.3	53	35.81
Total	75	100	73	100		

Prueba de χ^2 , con $p = < 0.001$; OR = 11.13 (IC95%: 4.806-25.761).

Cuadro 4. Asociación entre tensión arterial elevada y el sexo

Sexo	Tensión arterial				Índice cintura-estatura	
	Elevada		Normal		Total	
	n	%	n	%	n	%
Femenino	46	48.4	16	30.2	62	41.9
Masculino	49	51.6	37	69.8	86	58.1
Total	95	100	53	100	148	100

Prueba de χ^2 , con $p = 0.031$; OR = 2.17 (IC95%: 1.066-4.421).

En los estudios mencionados utilizaron otros parámetros para identificación de obesidad en niños. No obstante, Ortega y colaboradores (2017)⁶ llevaron a cabo un estudio al que incluyeron pacientes entre 6 y 16 años que acudían a la consulta externa de la Clínica de Obesidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Pediátrico del Occidente de México a fin de determinar la correlación entre índices de adiposidad visceral y componentes del síndrome metabólico en pacientes pediátricos obesos. Concluyeron que el índice cintura-estatura fue el que detectó más adiposidad visceral, que toma como punto de referencia a la obesidad a partir de 0.5. Con base en esa investigación efectuada en población mexicana se utilizó este índice antropométrico para identificar la obesidad en niños y su asociación con la alteración de la tensión arterial; se encontraron cifras de tensión arterial elevada en el 88% de este grupo de participantes. Por lo que hace a la población general, en el estudio aquí publicado se encontró tensión arterial elevada (percentil > 90 en la clasificación actual) en un porcentaje de población del 64.2%, mientras que en el estudio que reporta Barberán Solórzano y su grupo (2010)¹¹ se identificó un porcentaje del 43.13% de prehipertensos e hipertensos (percentil > 90 según la clasificación previa de la APP).

Los resultados de este estudio arrojaron una asociación entre cifras de tensión arterial elevada al sexo femenino, con un porcentaje del 74.19% en las niñas en comparación con 56.98% del total de varones. En contraste, en el estudio llevado a cabo por González y coautores (2013)¹⁰ no se encontró asociación de las cifras de tensión arterial elevada con el sexo. En el estudio de Barberán Solórzano y colaboradores (2010)¹¹ se reportó mayor porcentaje de tensión arterial elevada en el sexo masculino.

Los resultados de este estudio evidenciaron un porcentaje de obesidad del 53.48% en el sexo masculino, sin una asociación significativa con el sexo, concordante con González y

colaboradores (2013),¹⁰ quienes reportaron un porcentaje de 59.5% de obesidad por IMC del sexo femenino sin representar una diferencia significativa. El estudio de Barberán Solórzano y su grupo (2010)¹¹ reportó mayor porcentaje de obesidad en varones con una prevalencia del 31.25%. Otro estudio llevado a cabo en la ciudad de Querétaro (2018) describe una prevalencia de sobrepeso y obesidad por IMC del 42.5% de su población.¹² Por esto es relevante comenzar a medir la cintura de los niños para identificar, tempranamente, la obesidad (factor de riesgo modificable para hipertensión arterial y otras enfermedades). Por consecuencia, en esta población, de manera dirigida, es importante comenzar a vigilar la tensión arterial (que tiene sus orígenes en la infancia), mediante la identificación temprana de esta enfermedad, prevenir secuelas asociadas que se reflejarán en una mejora de la salud infantil, salud familiar y poblacional. Además, disminuirá la derrama económica subsecuente que esta enfermedad y sus secuelas representan.

Una limitante a considerar de este estudio fue que se desarrolló durante la pandemia de COVID-19, en la que los escolares dejaron de acudir a la escuela de manera presencial, circunstancia que impidió llevar a cabo el reclutamiento en diferentes escuelas del sector público y privado. Por esto se reclutaron pacientes de una Unidad Médica Familiar. Una limitante más fue que aunque se excluyeron pacientes que se conocían con factores de riesgo de hipertensión arterial sistémica secundaria, no se eximió que el tutor desconociera, al momento de la entrevista, que el paciente seleccionado tenía alguno de ellos.

CONCLUSIONES

Se encontró una fuerte asociación entre la obesidad central por índice cintura-estatura en escolares mexicanos entre 6 y 11 años y las cifras de tensión arterial elevada. Además, una asociación de cifras de tensión arterial elevada

con el sexo femenino en escolares. Acudir a una escuela privada podría considerarse un factor protector de obesidad en escolares.

REFERENCIAS

1. Peralta RJ, Gómez ZJH, Estrada VB, Karam AR, Cruz LM. Genética de la obesidad infantil. *Rev Med del IMSS* 2014; 52 (1): S78-S87.
2. Organización Mundial de la Salud. Sobrepeso y obesidad infantiles, 2020. <https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/es/>
3. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
4. Shamah LT, Cuevas NL, Gaona PEB, Gómez ALM, Morales RMC, Hernández AM, et al. Sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes en México. Actualización de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. *Salud Pub Mex* 2018; 60 (3): 244-253.
5. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Bioquímica del tejido adiposo: un órgano endocrino. *Arch CienMed AMS* 2013; 9 (2): 191-200. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33181>
6. Ortega C, R, García M, A, Trujillo X, Barrera de León JC, López B, AL, Delgadillo R, MA, et al. Relación entre índices de adiposidad visceral con componentes del síndrome metabólico en pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad. *Nutr Clín Diet Hosp* 2017; 37 (3): 117-123. doi:10.12873/373ortegacortes
7. Saldívar CHI, Vázquez MAL, Barrón MT. Precisión diagnóstica de indicadores antropométricos: perímetro de cintura, índice cintura-talla e índice cintura-cadera para la identificación de sobrepeso y obesidad infantil. *Acta Pediatr Méx* 2016; 37 (2): 79-87
8. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia STEPS de la OMS, 2020. https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/Parte3_Seccion4.pdf
9. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2017; 140 (3). <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1904>
10. González SR, Llapur MR, Díaz SME, Moreno LV, Pavón HM. Hipertensión arterial y obesidad en escolares de cinco a once años de edad. *Rev Cubana Pediatr* 2013; 85 (4): 418-427.
11. Barberán SK, Escala CR, Suco VS. Sobrepeso y obesidad como factores predisponentes de hipertensión arterial en niños de 5 a 12 años en Guayaquil y Nobol. *Rev Med FCM-UCSG* 2010; 16 (3): 160-168.
12. Méndez ÁJC, Franco PE, Montesinos LOA. Los productos chatarra y su influencia con la salud infantil. *Repositorio Red Intern Invest Compet* 2018; 5 (1): 1324-1335

Infeción neonatal por enterovirus con sepsis precoz y miocarditis tardía

Neonatal enterovirus infection with early sepsis and late myocarditis.

Aranzazú Ríos González, Elena Sobrino Ruiz, Blanca María Moreno Vicente-Arche, Luis Moreno Fernández, Cristina Sánchez Fernández-Bernal, César Pérez Caballero Macarrón, María Isabel Sevilla Castellanos

Resumen

ANTECEDENTES: Las infecciones por enterovirus en neonatos pueden originar cuadros clínicos muy graves, con alta mortalidad, como la hepatitis con coagulopatía, meningoencefalitis y miocarditis.

CASO CLÍNICO: Recién nacido, de cuatro días, con una infección grave por enterovirus. La madre había tenido fiebre periparto. Inicialmente tuvo una hepatitis grave, con coagulopatía y plaquetopenia que precisó varias transfusiones de hemoderivados. Luego de su resolución tuvo una miocarditis que requirió soporte inotrópico. La evolución fue favorable.

CONCLUSIÓN: Este caso clínico sugiere que los neonatos con una infección grave, y temprana, por enterovirus, pueden resultar con una miocarditis posterior: por esto deben permanecer en vigilancia luego de controlar la infección.

PALABRAS CLAVE: Enterovirus; sepsis; neonato; hepatitis; coagulopatía; miocarditis.

Abstract

BACKGROUND: Enterovirus infections in neonates can present as very severe manifestations with high mortality, such as hepatitis with coagulopathy, meningoencephalitis, or myocarditis.

CASE PRESENTATION: We present the case of a 4-day-old neonate who presented a severe enterovirus infection. The mother had presented peripartum fever. He initially developed hepatitis with coagulopathy and thrombocytopenia that required several transfusions of blood products. After resolution, myocarditis developed that required inotropic support. The evolution was favourable.

CONCLUSION: This clinical case suggests that those neonates with severe early enterovirus infection may develop subsequent myocarditis and should therefore be monitored after resolution of the infection.

KEYWORDS: Enterovirus; Sepsis; Neonate; Hepatitis; Coagulopathy; Myocarditis.

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales, Facultativo especialista de Área, Hospital San Rafael, Madrid, España.

Recibido: 3 de julio 2022

Aceptado: 23 de marzo 2023

Correspondencia

Aranzazú Ríos González
arantxonrios@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ríos-González A, Sobrino-Ruiz E, Moreno-Vicente-Arche BM, Moreno-Fernández L, Sánchez-Fernández-Bernal C, Pérez-Caballero-Macarrón C, Sevilla-Castellanos MI. Infección neonatal por enterovirus con sepsis precoz y miocarditis tardía. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (4): 284-289.

ANTECEDENTES

Los enterovirus son un grupo amplio de virus que pertenecen a la familia *Picornaviridae* (pico, pequeño, ARN virus). En la actualidad se conocen más de 70 serotipos que pueden infectar al ser humano y que son la causa de 10 a 15 millones de infecciones sintomáticas anuales en Estados Unidos.¹

Las infecciones por enterovirus tienen manifestaciones muy diversas. Las asintomáticas representan, aproximadamente, el 50% de los casos. Las sintomáticas varían desde enfermedades triviales, como procesos febriles inespecíficos, hasta enfermedades potencialmente mortales, como la sepsis o miocarditis.

Los enterovirus son los principales agentes virales productores de meningitis linfocitaria, por lo general de curso benigno. También pueden causar encefalitis o meningoencefalitis casi siempre con buen pronóstico, cuadros respiratorios (infecciones respiratorias de vías altas, bronquitis, bronquiolitis, neumonías), exantemas, enfermedad mano-boca-pie y conjuntivitis hemorrágica aguda.

En los neonatos, los enterovirus pueden causar enfermedades más graves.² Las infecciones en los recién nacidos pueden adquirirse verticalmente (antes, durante o después del parto), u horizontalmente, por contacto con familiares infectados.³ Los síntomas varían desde fiebre, letargia, irritabilidad o rechazo de tomas hasta cuadros graves de sepsis, meningoencefalitis, miocarditis o hepatitis con coagulopatía.

CASO CLÍNICO

Neonato de cuatro días de vida, enviado del área de hospitalización obstétrica, que ingresó por fiebre (38.8 °C) de dos horas de evolución, sin otros síntomas. No tuvo vómitos ni rechazo de las tomas. La pérdida de peso desde el nacimiento era de un 8%.

Antecedentes obstétricos: cesárea iterativa a las 37 + 6 semanas de gestación. Prueba de Apgar 8-9, sin requerir reanimación en la sala de partos. Peso al nacimiento: 3710 g, cultivo rectovaginal materno para estreptococo del grupo B negativo. La madre comenzó con fiebre 12 horas antes de la cesárea, sin otros síntomas asociados, y afebril a las 48 horas.

Al ingreso se le practicaron análisis de sangre, se extrajeron cultivos y se inició el tratamiento empírico con ampicilina y cefotaxima. A partir de las 24 horas del ingreso se observó en los estudios plaquetopenia (cifra mínima de plaquetas 20,000 por mm³), hiperbilirrubinemia (máximo 16.8 mg/dL con bilirrubina directa 0.1 mg/dL), aumento progresivo de transaminasas (cifra máxima de GOT 1.267 UI/L y de GPT 209 UI/L con ligera elevación de la GGT) y elevación de la fosfatasa alcalina. Así mismo, tuvo coagulopatía (actividad de protrombina mínima del 37%, INR máximo 2.03, TTPA máximo 88 s) con elevación del dímero D (máximo 29,000 ng/mL) y descenso del fibrinógeno (mínimo 78 mg/dL). Ante la sospecha clínica de infección viral y, ante la posibilidad de que se tratara de una infección herpética, el tratamiento se inició con aciclovir intravenoso a las 24 horas del ingreso. Fue valorado por el servicio de Cardiología a las 48 horas (quinto día de vida), con ecocardiografía normal.

En la exploración se observaron petequias y hematomas importantes en puntos de venopunción, con sangrado excesivo luego de las extracciones para los análisis, en varias ocasiones requirió trasfusión de plaquetas y de plasma fresco congelado durante los siguientes siete días.

Para el estudio etiológico de la hepatitis neonatal se realizó la determinación serológica de virus de hepatitis B, virus de hepatitis A, virus de hepatitis C, virus de hepatitis E, virus de inmunodeficiencia humana, toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes tipo 1, virus herpes tipo

6, adenovirus, parvovirus B19, *Treponema pallidum* y virus Epstein Barr y determinación por reacción de la polimerasa en cadena (PCR) para enterovirus y herpesvirus en sangre, líquido cefalorraquídeo y heces, y PCR para citomegalovirus en orina. También se solicitaron, con urgencia, pruebas metabólicas y el estudio para descartar déficit de alfa-1-antitripsina, galactosemia (cuerpos reductores en orina y determinación de la actividad de la enzima galactosa-1-fosfato uridiltransferasa), hemocromatosis neonatal (determinación de perfil férrico) y linfohemofagocitosis (perfil lipídico).

Se practicaron controles ecográficos seriados trasfontanelares y abdominales para descartar posibles focos de sangrado, que fueron normales.

Al sexto día de ingreso se confirmó la infección por enterovirus, que fue positiva. Puesto que la PCR en sangre y heces se reportó negativa en el líquido cefalorraquídeo se suspendió el tratamiento con aciclovir (PCR virus herpes negativa) y se administró una dosis de inmunoglobulina a 1 g/kg. El resto de los estudios complementarios resultaron negativos. Posteriormente se recibió el genotipo con resultado de Coxackie virus B4.

Tuvo buena evolución clínica y analítica con normalización de las petequias, hematomas y de la coagulopatía. Las cifras de GOT y plaquetas se estabilizaron al décimo segundo día del ingreso.

El décimo tercer día del ingreso comenzó con taquicardia sinusal, sin otros síntomas asociados. Se descartaron la anemia e infección y se practicó un ecocardiograma en el que se observó una ligera dilatación ventricular izquierda, con marcada disminución de la función sistólica (FA: 28.3%, FE: 57.1%) e insuficiencia mitral secundaria leve-moderada.

En las siguientes horas evolucionó desfavorablemente, con aumento de la taquicardia, taquipnea, empeoramiento de la perfusión periférica y oligoanuria. El hemograma reportó aumento importante de troponina I (máximo 1.065 ng/L) y proBNP (máximo 94,000 pg/mL). Se inició el tratamiento inotrópico y vasodilatador con milrinona y furosemida y se conectó a un dispositivo de alto flujo con FiO₂ de 30%. Además, se administraron dos nuevas dosis de inmunoglobulina (1 g/kg/día) en días consecutivos y metilprednisolona. A los 16 días de ingreso, a pesar de la mejoría clínica, tuvo empeoramiento ecocardiográfico (FA: 21%, FE: 45%), por lo que se decidió su traslado a un centro con posibilidad de soporte circulatorio extracorpóreo en el caso de empeoramiento progresivo.

Durante su estancia en ese centro experimentó un mayor deterioro de la función cardíaca con una FE mínima del 30%, requirió aumento de la perfusión de milrinona, asociar adrenalina y, finalmente, administrar un ciclo de levosimendán con buena respuesta. Posteriormente se observó mejoría clínica y ecográfica progresiva por lo que se le retiraron los inotrópicos. Fue dado de alta a los 36 días de vida, con recuperación completa de la función cardíaca.

DISCUSIÓN

La transmisión de los enterovirus suele producirse por contacto directo con secreciones respiratorias o heces, pero también puede provenir de fuentes ambientales contaminadas, como el agua. En el caso de los neonatos, ésta se puede producir por transmisión vertical por paso transplacentario del virus o de forma horizontal por contacto con familiares infectados.³ La tasa de transmisión de la infección en el embarazo, vía transplacentaria o durante el parto, se estima en un 30 a 50%.⁴ El síntoma más frecuente en las madres es la fiebre. En los recién nacidos la infección adquirida verticalmente suele mani-

festarse en los primeros nueve días de vida; la fiebre también es el síntoma más frecuente al inicio.⁵ En nuestro caso, la madre tuvo fiebre periparto sin otros síntomas asociados por lo que se infiere la transmisión vertical. No refieren ambiente epidémico familiar.

La infección por enterovirus en recién nacidos tiene una elevada mortalidad que se incrementa cuando hay daño multisistémico, con afectación cardíaca, neurológica, hematológica y hepática.⁶ Los factores de severidad en una infección por enterovirus son: su adquisición antes del nacimiento o durante los primeros siete días de vida extrauterina, el sexo masculino y la enfermedad multisistémica.⁷ En una serie, 34 neonatos que iniciaron con síntomas en los ocho primeros días de vida, 32% tuvieron hepatitis, 12% coagulopatía e igual porcentaje miocarditis, con un total de 32% de formas graves.⁸ Además, diversos estudios han relacionado la evolución a necrosis hepática con la prematurez, leucocitosis mayor de 15,000/mm³ y anemia (Hb < 10.7g/dL)⁷ y con evolución fatal la hiperbilirrubinemia mayor de 14.3 mg/dL⁷ y la GOT mayor de 1000 UI/L.⁹ El paciente del caso tuvo una infección por enterovirus, con varios factores de severidad: sexo masculino y daño multisistémico con afectación hepática (GOT > de 1000 UI/L y bilirrubina de 16.8 mg/dL), inicial y posterior afectación cardíaca.

La hepatitis por enterovirus puede tener un curso fatal, con evolución a necrosis hepática e insuficiencia hepática con coagulopatía, que puede derivar en una mortalidad del 83%.¹⁰ Por lo que respecta a la hepatitis, el pronóstico a largo plazo de los pacientes que sobreviven parece ser favorable en los casos en los que no se producen sangrado intracraneal u otras hemorragias graves. Estos episodios deben prevenirse con una adecuada terapia de reposición de plaquetas y de factores de coagulación. El paciente del caso requirió transfusión de plaquetas en cuatro ocasiones y de plasma en tres oportunidades. En

las ecografías seriadas no se objetivaron hemorragias internas, solo las externas en los puntos de venopunción.

La miocarditis es una manifestación frecuente en los casos de infección grave por enterovirus, con una mortalidad cercana al 40%.¹¹ Al inicio se manifiesta con letargia y rechazo de tomas o, de forma más brusca, con insuficiencia respiratoria y cardíaca. Es común la aparición de taquicardia sinusal, secundaria al daño cardíaco, y, a veces, de arritmias. Las más frecuentes son las taquiarritmias. Se describen aleteo auricular, taquicardias ventriculares y fibrilación ventricular. También se han reportado casos de bloqueo aurículoventricular. En el paciente del caso la taquicardia sinusal fue la manifestación inicial. Las miocarditis neonatales, en muchas ocasiones, evolucionan rápidamente hacia el colapso cardiovascular, a pesar de un tratamiento inotrópico adecuado. En estos casos, la mortalidad sin soporte circulatorio extracorpóreo es prácticamente del 100%. Por lo tanto, ante un paciente con un deterioro ecocardiográfico y clínico importante debe considerarse la necesidad de soporte circulatorio extracorpóreo lo más temprano posible.^{12,13}

El diagnóstico de infección por enterovirus puede establecerse mediante serología, cultivo del virus, tinción con inmunofluorescencia o PCR. En la actualidad, la PCR en sangre o fluidos se ha convertido en el patrón de referencia del diagnóstico de infección neonatal por enterovirus debido a su alta especificidad y sensibilidad, y a la rapidez con la que pueden obtenerse los resultados. La técnica puede practicarse en sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, heces y secreciones nasofaríngeas. Está demostrado que la rentabilidad de la PCR en sangre es mayor en los casos de miocarditis (con una positividad del 88%), en comparación con otras formas de infección por enterovirus, como la sepsis y la meningitis, en las que la positividad de la PCR en sangre es llamativamente menor (11% y 13%,

respectivamente). La PCR rectal es menos rentable en los casos de miocarditis (38%) que en otras formas clínicas.¹⁴ En el paciente del caso el diagnóstico se estableció por PCR positiva en sangre y en heces, que fue negativa en el líquido cefalorraquídeo.

Respecto al tratamiento de las infecciones por enterovirus, en gran parte su alivio es espontáneo. Sin embargo, en los casos con afectación multisistémica está extendida la indicación de la inmunoglobulina. Diversos estudios ofrecen resultados dispares frente a su eficacia. Algunos estudios en neonatos han demostrado una mejoría clínica, aumento del título de anticuerpos en sangre y cese más temprano de la viremia.^{15,16,17} Otro estudio, sin embargo, no demostró correlación entre la evolución y el tratamiento con inmunoglobulina en casos de necrosis hepática.⁷ Un estudio retrospectivo de 2015 sí relaciona de forma independiente una administración temprana de la inmunoglobulina con una mayor supervivencia.⁹

El paciente del caso inició con una sepsis por enterovirus con coagulopatía y hepatitis, con buena evolución luego de la administración de una dosis de inmunoglobulina intravenosa. Sin embargo, después de la recuperación clínica y de laboratorio completa del cuadro inicial, resultó con una miocarditis grave que requirió soporte inotrópico y dos nuevas dosis de inmunoglobulina.

CONCLUSIONES

En una búsqueda bibliográfica no se encontraron estudios en los que se asociaran las formas graves tempranas de sepsis por enterovirus con la aparición posterior de formas graves de miocarditis. El paciente del caso evolucionó favorablemente de la sepsis con hepatitis; sin embargo, posteriormente resultó con una miocarditis grave. Este caso clínico sugiere que en los neonatos con una infección grave por enterovirus en los primeros

días de vida debe mantenerse una vigilancia estrecha de, al menos, dos semanas, con un alto índice de sospecha de posible miocarditis.

REFERENCIAS

1. Sawyer MH. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2002; 13 (1): 40-47. doi: 10.1053/spid.2002.29756. PMID: 12118843
2. Chuang YY, Huang YC. Enteroviral infection in neonates. *J Microbiol Immunol Infect* 2019; 52 (6): 851-857. doi: 10.1016/j.jmii.2019.08.018
3. Muehlenbachs A, Bhatnagar J, Zaki SR. Tissue tropism, pathology and pathogenesis of enterovirus infection. *Journal of Pathology* 2015; 235 (2): 217.
4. Cheng LL, Ng PC, Chan PK, Wong HL, Cheng FW, Tang JW. Probable intrafamilial transmission of cocksackievirus B3 with vertical transmission, severe early-onset neonatal hepatitis, and prolonged viral RNA shedding. *Pediatrics* 2006; 118: e929-e933.
5. Belov Y, Many A, Givon I, Marom R, Yogev Y, Halutz O, Fouks Y. Maternal presentation and neonatal outcome in peripartum enterovirus infection. *Acta Paediatr* 2021; 110 (5): 1483-89. doi: 10.1111/apa
6. Abzug MJ. The enteroviruses: problems in need of treatments. *J Infect* 2014;68 (Suppl 1): S108-14. doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.020. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24119825.
7. Lin TY, Kao HT, Hsieh SH, Huang YC, Chiu CH, Chou YH, et al. Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 889e94.
8. Soudée S, Schuffenecker I, Aberchih J, Josset L, Lina B, Baud O, et al. Infections neonatales à enterovirus en France en 2012. *Archives de Pédiatrie* 2014; 21: 984-89
9. Yen MH, Huang YC, Chen MC, Liu CC, Chiu NC, Lin RY, et al. Effect of intravenous immunoglobulin for neonates with severe enteroviral infections with emphasis on the timing of administration. *J Clin Virol* 2015; 64: 92e6.
10. Modlin JF. Perinatal echovirus infection: insights from a literature review of 61 cases of serious infection and 16 outbreaks in nurseries. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 918-2.
11. Zhang M, Wang H, Tang J, He Y, Xiong T, Li W, Qu Y, Mu D. Clinical characteristics of severe neonatal enterovirus infection: a systematic review. *BMC Pediatr* 2021; 21 (1): 127. doi:10.1186/s12887-021-02599-y. PMID: 33722228; PMCID: PMC7958388.
12. Duncan BW, Bohn DJ, Atz AM, French JW, Laussen PC, Wessel DL. Mechanical circulatory support for the treatment of children with acute fulminant myocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122: 440-448.
13. ortina G, Best D, Deisenberg M, Chiletto R, Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation for neonatal collapse caused by enterovirus myocarditis. *Arch Dis Child Fetal*



- Neonatal Ed 2018; 103 (4): F370-F376. doi: 10.1136/archdischild-2016-312429. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28970319.
14. de Graaf H, Pelosi E, Cooper A, Pappachan J, Sykes K, MacIntosh I, *et al.* Severe Enterovirus Infections in Hospitalized Children in the South of England. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2016; 35 (7).
 15. Morriss JFH, Lindower JB, Barlett HL, Atkins DL, Kim JO, Klein JM, *et al.* Neonatal enterovirus infection: case series of clinical sepsis and positive cerebrospinal fluid polymerase chain reaction test with myocarditis and cerebral white matter injury complications. *Am J Perinatol Rep* 2016; 6: e344e51.
 16. Abzug MJ, Keyserling HL, Lee ML, Levin MJ, Rotbart HA. Neonatal enterovirus infection: virology, serology, and effects of intravenous immune globulin. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1201e6.
 17. Yen MH, Tsao KC, Huang YC, Huang CG, Huang YL, Lin R *et al.* Viral load in blood is correlated with disease severity of neonatal coxsackievirus B3 infection: early diagnosis and predicting disease severity is possible in severe neonatal enterovirus infection. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (10): e78-81. <https://doi.org/10.1086/515399>.

Aciduria glutárica tipo I: reporte de un caso con diagnóstico tardío

Glutaric aciduria type I: Report of a late diagnosed case.

Víctor R de J López Rodríguez,¹ María del C Chima Galán,¹ Lina M Parra Guerrero,² Mariana Navarro Estrada,² Yuritzi Santillán Hernández,¹ Éricka Vargas Quevedo³

Resumen

ANTECEDENTES: La aciduria glutárica tipo I es un error innato del metabolismo ocasionado por variantes en *GCDH* que dan origen a una deficiencia de la enzima glutaril-CoA deshidrogenasa que, a su vez, produce acumulación de metabolitos neurotóxicos y un cuadro clínico caracterizado por lesión estriatal y trastornos del movimiento (disonía, coreoatetosis).

CASO CLÍNICO: Paciente de tres años de edad, previamente asintomático hasta el inicio de una crisis encefalopática a los 10 meses, posteriormente con regresión de hitos del desarrollo, hipotonía central y movimientos involuntarios. Con el antecedente de laringomalacia, orzuelos de repetición, tos productiva crónica, alteración en el patrón de evacuaciones, hiperhidrosis generalizada y múltiples hospitalizaciones por infecciones respiratorias. La resonancia magnética cerebral reportó aumento del espacio subaracnoideo frontotemporal bilateral y de las cisuras de Silvio, globo pálido, putamen y caudado con atrofia bilateral, hiperintensos en T2/FLAIR y con restricción a la difusión. El análisis de los ácidos orgánicos demostró elevación del ácido glutárico y la secuenciación de *GCDH* reportó dos variantes patogénicas: p.Arg402Trp y p.Thr429Met.

CONCLUSIONES: Se reporta un caso de aciduria glutárica tipo I con diagnóstico tardío y dos variantes patogénicas en *GCDH* no comunicadas previamente en población mexicana. El tratamiento oportuno de la aciduria glutárica tipo I cambia radicalmente el pronóstico; sin embargo, depende de métodos de cribado para el diagnóstico temprano, que no se encuentran disponibles en todas las poblaciones.

PALABRAS CLAVE: Aciduria glutárica I; glutaril-CoA deshidrogenasa; errores innatos del metabolismo.

Abstract

BACKGROUND: Glutaric aciduria type I (AG-I) is an inborn error of metabolism caused by variants in *GCDH*, this affects the function of the enzyme glutaryl-CoA dehydrogenase and produces accumulation of neurotoxic metabolites, patients with this dysfunction are characterized with striatal lesions and movement disorders (dystonia, choreoathetosis).

CASE REPORT: The patient is a 3-year-old Mexican male with a history of an encephalopathic crisis at 10 months old, after this episode he suffered development regression, hypotonia and movement disorder, he has also other pathological antecedents: laryngomalacia, recurrent hordeolum, chronic productive cough, diarrhea-constipation, generalized hyperhidrosis and multiple hospitalizations for acute respiratory infections. MRI reported expansion in the frontotemporal subarachnoid space and the Sylvian fissures, also bilateral atrophy, T2/FLAIR hyperintensity and restricted diffusion in the basal ganglia; organic acids analysis showed increased glutaric acid levels; *GCDH* sequencing reported two pathogenic variants: p.Arg402Trp and p.Thr429Met.

CONCLUSIONS: This is a report of a late diagnosed AG-I case with two pathogenic variants in *GCDH*, previously unreported in the Mexican population. Early AG-I treatment radically changes the prognosis; however, it depends on screening methods for diagnosis that are not widely available in some populations.

KEYWORDS: Glutaric aciduria I; Glutaryl-CoA dehydrogenase; Inborn errors of metabolism.

¹ Servicio de Genética Médica.

² Servicio de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

³ Clínica de errores innatos del metabolismo y enfermedades raras pediátricas. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Recibido: 21 de julio de 2022

Aceptado: 22 de mayo de 2023

Correspondencia

Víctor R. de J López-Rodríguez.
lopez.rodriguez.vrj@gmail.com

Este artículo debe citarse como: López-Rodríguez VRJ, Chima-Galán MC, Parra-Guerrero LM, Navarro-Estrada M, Santillán-Hernández Y, Vargas-Quevedo E. Aciduria glutárica tipo I: reporte de un caso con diagnóstico tardío. Acta Pediatr Mex 2023; 44 (4): 290-296.

ANTECEDENTES

La aciduria glutárica tipo I es un error innato del metabolismo que sigue un patrón de herencia autosómico recesivo, con una prevalencia mundial de 1 caso por cada 110,000 nacimientos.¹ Se caracteriza, clínicamente, por macrocefalia, que puede coexistir desde el nacimiento o aparecer después de éste, o desaparecer espontáneamente.²

En general, los afectados tienen un desarrollo psicomotor adecuado los primeros meses de vida; sin embargo, algunos tienen hipotonía y retraso del desarrollo motor.³ De acuerdo con la historia natural de la enfermedad del 80 al 90% resultará con una alteración neurológica irreversible antes de los seis años de edad. Esta alteración se debe a una lesión del cuerpo estriado que, la mayor parte de las veces, ocurre por crisis encefalopáticas desencadenadas en estados catabólicos agudos (fiebre, cirugías, etc.).⁴ En la exploración física se observan trastornos del movimiento y del tono muscular (disonía, coreoatetosis) que llevan a la pérdida de hitos del desarrollo y a una discapacidad motora importante.⁵ Los pacientes también pueden tener convulsiones,^{6,7} alteraciones oftalmológicas^{8,9} y enfermedad renal crónica en la vida adulta.¹⁰ Entre las complicaciones observadas están los hematomas subdurales, entre otras.^{11,12}

De acuerdo con la forma de inicio o la ausencia de la lesión estriatal, se identifican otros dos fenotipos: la aciduria glutárica tipo I de inicio tardío y la aciduria glutárica tipo I de inicio insidioso.³ La primera hace referencia a los casos diagnosticados después de los seis años, sin datos de lesión estriatal por neuroimagen, ni alteraciones del movimiento, a pesar de tener estados catabólicos. En estos pacientes pueden existir datos inespecíficos de: cefaleas, vértigo, alteraciones motoras leves y macrocefalia. Los pacientes ancianos suelen tener síntomas neurológicos graves: demencia, tremor, epilepsia

y, también, cambios progresivos en neuroimagen.^{13,14,15} La aciduria glutárica tipo I de inicio insidioso describe a los pacientes menores de seis años, sintomáticos, con una lesión estriatal, sin una crisis encefalopática, que representa del 10 al 20% de los casos sintomáticos.^{4,8,16}

La enfermedad puede sospecharse por datos clínicos y por alteraciones bioquímicas o en neuroimagen. El diagnóstico se confirma mediante un ensayo enzimático o el análisis molecular del gen *GCDH*.³ La aciduria glutárica tipo I también puede detectarse, en primera instancia, por medio del tamiz metabólico ampliado. Para este propósito se miden las concentraciones séricas de glutarilcarnitina (sensibilidad 95%).³

El tratamiento consiste, principalmente, en una dieta baja en lisina suplementada con mezclas de aminoácidos libres en lisina y reducidas en triptófano, L-carnitina y atención inmediata en situaciones de estrés catabólico. Se inicia al tener la sospecha de la enfermedad y debe seguirse estrictamente, al menos los primeros seis años. Con estas medidas el curso clínico mejora y en la mayoría de sujetos se previene el daño neurológico.³ El pronóstico es bueno a largo plazo para quienes iniciaron un tratamiento oportuno y no resultaron con alguna alteración neurológica; los pacientes con daño neurológico son los de mayor morbilidad y mortalidad.⁴

La aciduria glutárica tipo I es ocasionada por variantes en el gen *GCDH* que llevan a una deficiencia de la enzima glutaril-CoA deshidrogenasa.^{17,18} Esto altera el catabolismo de L-lisina, L-hidroxilisina y L-triptófano que, a su vez, genera la acumulación de ácido glutárico y ácido 3-hidroxiglutarico, metabolitos neurotóxicos, así como de glutarilcarnitina, que resulta de la conjugación de glutaril-CoA y carnitina.¹⁹

En este trabajo se describen las características clínicas, neuroradiológicas y moleculares de un caso confirmado de aciduria glutárica tipo I.

Para esto se obtuvo el consentimiento informado de los padres del paciente.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 3 años 8 meses de edad, producto de la primera gestación de la madre de 21 años, originaria de la Ciudad de México y padre con 32 años de edad, originario de Puebla, ambos aparentemente sanos, no consanguíneos y sin antecedentes familiares del padecimiento. El embarazo transcurrió sin complicaciones y finalizó a las 36 semanas, por cesárea, indicada por falta de progresión del trabajo de parto, peso 2895 g, talla 50 cm, perímetro cefálico 33 cm, Apgar 8-9.

El reporte del tamiz neonatal, obligatorio en México, no reportó alteraciones. Los primeros meses de vida cursó con un desarrollo psicomotor adecuado. En esta etapa comenzó a incrementarse el perímetro cefálico. A los 10 meses de edad inició, de forma súbita, con vómitos y desequilibrio hidroelectrolítico que llevaron a una crisis encefalopática manifestada con movimientos musculares involuntarios que cedieron espontáneamente. El electroencefalograma no reportó alteraciones. Posterior a la crisis perdió los hitos del desarrollo alcanzados, principalmente el sostén cefálico, resultó con hipotonía central e igualmente se agregaron movimientos distónicos generalizados, que prevalecen en el paciente.

Otros antecedentes patológicos relevantes: laringomalacia, orzuelos de repetición, tos productiva crónica, alteración en el patrón de evacuaciones (diarrea-estreñimiento), hiperhidrosis generalizada y múltiples hospitalizaciones por infecciones respiratorias.

En cuanto al desarrollo psicomotor, fija la mirada momentáneamente, interactúa con el medio, sin sostén cefálico. Pronuncia monosílabos desde los 18 meses, con dificultad, debido a la pobre

coordinación motora. Tolerancia la vía oral con alimentos de consistencia blanda, con dificultad para la masticación.

En la exploración física se encontró con peso de 10.8 kg (P/E <P₃), talla de 83 cm (T/E <P₃), perímetro cefálico de 53 cm (P₉₇); dolicocefalia, pabellones auriculares de baja implantación, extremidades hipotróficas, hipotonía y distonía generalizada, el resto sin alteraciones.

Para el estudio diagnóstico del paciente se solicitó un tamiz metabólico ampliado, incluidos la medición de acilcarnitinas y ácidos orgánicos en suero, que reportó elevación del ácido glutárico (más de 0.5 mg/dL) y ácido láctico, el resto de valores séricos sin alteraciones (glutarilcarnitina en concentraciones normales). El estudio de ácidos orgánicos en orina solo reportó elevación de ácido glutárico. En la resonancia magnética cerebral (**Figuras 1 y 2**) se apreciaron alteraciones en los ganglios de la base y esplenio del cuerpo calloso (disminución de dimensiones y aumento en la intensidad de señal) que indican cambios crónicos; además, aumento del espacio subaracnoideo frontotemporal, hallazgos típicos de aciduria glutárica tipo I. Además, se practicó una espectroscopia multivoxel a nivel de los ganglios de la base y sustancia blanca frontal periventricular bilateral (**Figura 3**) con cambios relacionados con el daño neuronal y aumento en la síntesis de la membrana celular.

El diagnóstico de aciduria glutárica tipo I se confirmó mediante la secuenciación de nueva generación, por medio del panel de genes "aciduria glutárica tipo 1 *NextGeneDx*" del laboratorio Imegen (Valencia, España) que solo incluyó al gen *GCDH*. Las bibliotecas se prepararon con el kit Nextera XT (Illumina) y la secuenciación de las bibliotecas se realizó con el secuenciador MiSeq (Illumina). El análisis de las secuencias obtenidas reportó la existencia de dos variantes en *GCDH* (NM_000159.3) clasificadas como patogénicas: c.1204C>T (p.Arg402Trp)

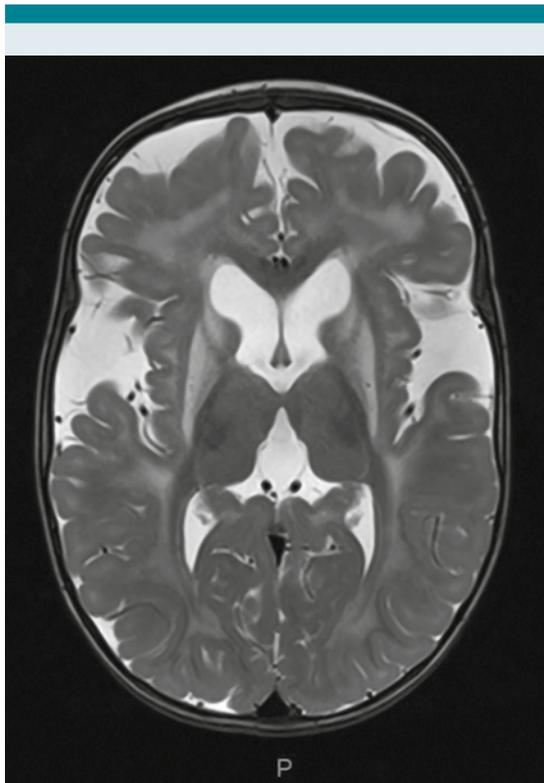


Figura 1. Resonancia magnética cerebral, secuencia T2 en adquisición axial. Se aprecian surcos y cisuras prominentes de forma generalizada, con predominio a nivel de la cisura de Silvio bilateral, con extensión temporal; disminución de las dimensiones y aumento en la intensidad de señal a nivel del globo pálido, putamen y núcleo caudado bilateral.

y c.1286C>T (p.Thr429Met). La segregación familiar, por medio de secuenciación Sanger, confirmó al padre como portador de la variante p.Arg402Trp y a la madre como portadora de la variante p.Thr429Met. Esto confirmó el estado heterocigoto compuesto de las variantes en el paciente.

Desde la sospecha de aciduria glutárica tipo I, con los reportes de la resonancia magnética y el bioquímico, se inició el tratamiento con control de la dieta, restringida en ingesta de lisina

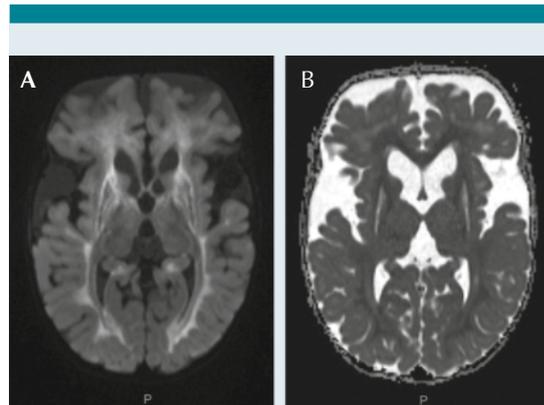


Figura 2. A. secuencia DWI en adquisición axial; B. secuencia ADC en adquisición axial. Restricción a la difusión a nivel del núcleo caudado, globo pálido y sustancia blanca periventricular temporoparietal bilateral.

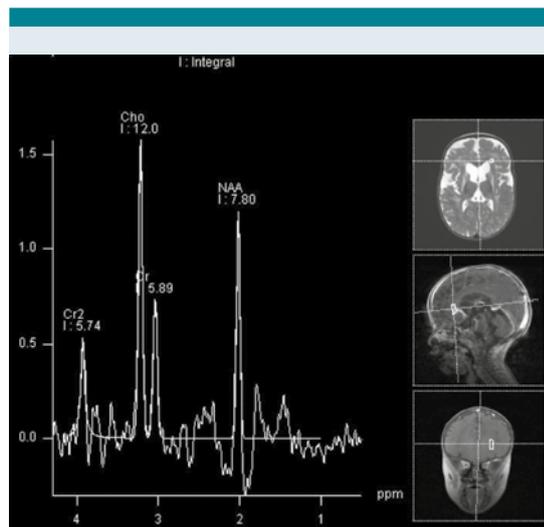


Figura 3. Espectroscopía. Pérdida de la relación colina/creatina por incremento del pico de colina y disminución del pico de N-acetil-aspartato.

y triptófano. Dos tercios de los requerimientos de proteína totales se cubrían con proteína intacta y el tercio restante con una mezcla de aminoácidos libres en lisina y triptófano. Se

indicó suplementación con L-carnitina a dosis de 100 mg/kg/día. Después de la confirmación diagnóstica permaneció con el tratamiento implementado. Se otorgó asesoramiento genético de la enfermedad a la familia.

DISCUSIÓN

Este trabajo describe el caso de un paciente mexicano con aciduria glutárica tipo I confirmada por estudio genético. El sujeto de estudio resultó con el cuadro clínico clásico de la enfermedad, con macrocefalia desde edad temprana y una crisis encefalopática con lesión estriatal que ocasionó alteraciones del movimiento y el tono muscular. El proceso diagnóstico fue tardío por lo que el tratamiento no pudo establecerse oportunamente. En la actualidad, la aciduria glutárica tipo I es una enfermedad susceptible de tratamiento, con la implementación de una dieta específica, suplementación con L-carnitina y un control adecuado en situaciones de estrés catabólico es posible cambiar la historia natural de la enfermedad. Está reportado que del 80 al 90% de los afectados permanecerá asintomático si se inicia y mantiene el tratamiento adecuado de forma temprana.³ En casos con diagnóstico tardío, con síntomas neurológicos, el efecto del tratamiento es limitado. Sin embargo, se sugiere que algunos de estos afectados podrían verse beneficiados con el tratamiento al prevenir un deterioro neurológico progresivo,^{4,20-23} que es el objetivo primordial en todo paciente.

La identificación temprana de pacientes con aciduria glutárica tipo I puede conseguirse mediante un cribado metabólico que mida la concentración sérica de glutarilcarnitina^{1,24} que, en la mayoría de los casos, reportará una elevación respecto de las concentraciones normales para su población. En algunos casos, como sucedió en el paciente del caso, no se detectará esta elevación, lo que puede deberse a diversas causas: pérdida por consumo de carnitina libre secundaria a la formación de

metabolitos, como la misma glutarilcarnitina; pacientes que se comportan como excretors bajos de los metabolitos generados, lo que se ha relacionado con ciertas variantes del gen *GCDH*, como ocurre en el pueblo *Oji-Cree* canadiense. La falta de detección en el cribado también puede deberse a problemas técnicos en el procesamiento e interpretación de los valores obtenidos. Existen antecedentes de falsos negativos clasificados así erróneamente debido a los rangos previamente establecidos como normales.¹ Por lo anterior, es importante que los profesionales de la salud conozcan esta posibilidad y no descartar este diagnóstico solo con un resultado de cribado negativo. También es importante conocer el genotipo y fenotipo asociado con una población debido a que con esta información pueden iniciarse estrategias alternativas para la detección, como es el caso del cribado por ADN efectuado en el pueblo *Oji-Cree*.¹ En general, esta práctica ha ayudado en algunas poblaciones a establecer un tratamiento oportuno que ha mejorado el pronóstico de los afectados.^{8,25-29} En la actualidad, en México el cribado para esta enfermedad no se practica de forma universal para la población.

La epidemiología de la aciduria glutárica tipo I en México no es bien conocida, Campos-García y colaboradores publicaron, en 2019, información de los primeros pacientes mexicanos con aciduria glutárica tipo I y confirmación molecular, con una prevalencia de 1 caso por cada 36,442 nacimientos en una región del sureste de México, que es significativamente mayor a la reportada en el mundo.³⁰ El hallazgo de una variante nueva en ese estudio (p.Leu1130Pro), con un posible efecto fundador, así como la endogamia que ocurre en algunas poblaciones de México, podrían explicar esta prevalencia aumentada en esta región. La prevalencia en el resto del país, hasta este momento, es desconocida.

Ambas variantes identificadas en el sujeto de estudio se clasificaron, previamente, como

variantes patogénicas asociadas con aciduria glutárica tipo I. No se encontraron reportes de casos clínicos con estas mismas variantes en estado heterocigoto compuesto. La variante c.1204C>T se reconoce como una de las más frecuentes en casos de diferentes poblaciones, sobre todo aquellas con ascendencia europea.^{16,31-33} Sin embargo, ésta no ha sido reportada previamente en casos mexicanos. La variante ocurre en un dinucleótido CpG dentro del exón 10 de *GCDH* que ocasiona el cambio de un residuo de aminoácido en la cadena polipeptídica (p.Arg402Trp). La variante c.1286C>T se ha identificado en algunos casos de origen europeo,^{32,34,35} tampoco se ha reportado en casos mexicanos. La variante también ocurre en un dinucleótido CpG dentro del exón 11 e, igualmente, ocasiona un cambio en la cadena polipeptídica (p.Thr429Met). El estudio en fibroblastos de sujetos con cada una de estas variantes en estado homocigoto ha reportado una actividad enzimática indetectable,³⁴ por lo que se asocian a un fenotipo severo o clásico de la enfermedad, como es el caso de nuestro paciente. La participación de dinucleótidos CpG podría explicar la mayor frecuencia de estas variantes, sobre todo de p.Arg402Trp, en ciertas poblaciones.

CONCLUSIONES

El establecimiento oportuno del tratamiento de la aciduria glutárica tipo I cambia, radicalmente, el pronóstico en la mayoría de los afectados. Es necesario tener en cuenta que, por medio de un cribado metabólico, es posible la detección temprana de la aciduria glutárica tipo I. Este cribado debería practicarse de manera universal; sin embargo, en muchas poblaciones, incluida la mexicana, estas acciones no ocurren en la mayoría de los sujetos debido a su contexto socioeconómico. En este trabajo se reporta un caso de aciduria glutárica tipo I con diagnóstico tardío y variantes patogénicas en *GCDH* no identificadas previamente en población mexicana.

Agradecimientos: al paciente y a su familia por su cooperación, así como al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

REFERENCIAS

1. Lindner M, Kölker S, Schulze A, Christensen E, Greenberg CR, Hoffmann GF. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27: 851-9.
2. Hedlund GL, Longo N, Pasquali M. Glutaric acidemia type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C (2): 86-94.
3. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Heringer J, Assmann B, Burgard P, et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inherit Metab Dis* 2017; 40 (1): 75-101.
4. Kölker S, Garbade S, Greenberg C, Leonard J, Saudubray JM, Ribes A, et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-coa dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 2006; 59 (6): 840-7.
5. Bjugstad KB, Goodman SI, Freed CR. Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical onset of glutaric aciduria type I. *J Pediatr* 2000; 137 (5): 681-86.
6. McClelland VM, Bakalinova DB, Hendriksz C, Singh RP. Glutaric aciduria type 1 presenting with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51 (3): 235-39.
7. Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Burlina A, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38 (6): 1041-57.
8. Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB, Duran M, de Klerk JB, Lehnert W, et al. Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 1996; 27 (3): 115-23.
9. Kafil-Hussain NA, Monavari A, Bowell R, Thornton P, Naughten E, O'Keefe M. Ocular findings in glutaric aciduria type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000; 37 (5): 289-93.
10. Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Leão-Teles E, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38: 1059-1074.
11. Brismar J, Ozand PT. CT and MR of the brain in glutaric acidemia type I: a review of 59 published cases and a report of 5 new patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16 (4): 675-83.
12. Vester ME, Bilo RA, Karst WA, Daams JG, Duijst WL, van Rijn RR. Subdural hematomas: glutaric aciduria type 1 or abusive head trauma? A systematic review. *Forensic Sci Med Pathol* 2015; 11 (3): 405-415.

13. Bähr O, Mader I, Zschocke J, Dichgans J, Schulz JB. Adult onset glutaric aciduria type I presenting with leukoencephalopathy. *Neurology* 2002; 59: 1802-1804.
14. Külkens S, Harting I, Sauer S, Zschocke J, Hoffmann GF, Gruber S, Bodamer OA, Kölker S. Late-onset neurologic disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neurology* 2005; 64: 2142-2144.
15. Boy N, Heringer J, Brackmann R, Bodamer O, Seitz A, Kölker S, *et al.* Extrastriatal changes in patients with late-onset glutaric aciduria type I highlight the risk of long-term neurotoxicity. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12 (1): 77.
16. Busquets C, Merinero B, Christensen E, Gelpí JL, Campistol J, Pineda M, *et al.* Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: evidence of two groups of patients, genetically and biochemically distinct. *Pediatr Res* 2000; 48: 315-322.
17. Goodman SI, Markey SP, Moe PG, Miles BS, Teng CC. Glutaric aciduria; a "new" disorder of amino acid metabolism. *Biochem Med* 1975; 12 (1): 12-21.
18. Greenberg CR, Reimer D, Singal R, Triggs-Raine B, Chudley AE, Dilling LA, *et al.* A G-to-T transversion at the +5 position of intron 1 in the glutaryl CoA dehydrogenase gene is associated with the Island Lake variant of glutaric acidemia type I. *Hum Mol Genet* 1995; 4 (3): 493-95.
19. Kölker S, Koeller DM, Okun JG, Hoffmann GF. Pathomechanisms of neurodegeneration in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Ann Neurol* 2004; 55 (1): 7-12.
20. Kyllerman M, Skjeldal O, Christensen E, Hagberg G, Holme E, Lönnquist T, *et al.* Long-term follow-up, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type 1. *Eur J Paediatr Neurol* 2004; 8 (3): 121-29.
21. Kamate M, Patil V, Chetal V, Darak P, Hattiholi V. Glutaric aciduria type I: A treatable neurometabolic disorder. *Ann Indian Acad Neurol* 2012; 15 (1): 31-34.
22. Wang Q, Li X, Ding Y, Liu Y, Song J, Yang Y. Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1. *Brain Dev* 2014; 36 (9): 813-822.
23. Badve MS, Bhuta S, McGill J. Rare presentation of a treatable disorder: glutaric aciduria type 1. *N Z Med J* 2015; 128 (1409): 61-64.
24. Thomason MJ, Lord J, Bain MD, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison GM, *et al.* A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *J Public Health Med* 1998; 20 (3): 331-43.
25. Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH. Type I glutaric aciduria, part 1: natural history of 77 patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003; 121C (1): 38-52.
26. Naughten ER, Mayne PD, Monavari AA, Goodman SI, Sulaiman G, Croke DT. Glutaric aciduria type I: outcome in the Republic of Ireland. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27 (6): 917-20.
27. Kölker S, Garbade SF, Boy N, Maier EM, Meissner T, Mühlhausen C, *et al.* Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by newborn screening in Germany. *Pediatr Res* 2007; 62 (3): 357-63.
28. Bijarnia S, Wiley V, Carpenter K, Christodoulou J, Ellaway CJ, Wilcken B. Glutaric aciduria type I: outcome following detection by newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31 (4): 503-507.
29. Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, Botto LD, Pasquali M, Longo N. Glutaric acidemia type 1: outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012; 106 (4): 430-38.
30. Campos-García FJ, Chacón-Camacho OF, Contreras-Capetillo S, Cruz-Aguilar M, Medina-Escobedo CE, Moreno-Graciano CM, *et al.* Characterization of novel GCDH pathogenic variants causing glutaric aciduria type 1 in the southeast of Mexico. *Mol Genet Metab Rep* 2019; 21: 100533.
31. Biery BJ, Stein DE, Morton DH, Goodman SI. Gene structure and mutations of glutaryl-coenzyme A dehydrogenase: impaired association of enzyme subunits that is due to an A421V substitution causes glutaric acidemia type I in the Amish. *Am J Hum Genet* 1996; 59 (5): 1006-1011.
32. Zschocke J, Quak E, Guldberg P, Hoffmann GF. Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet* 2000; 37 (3): 177-81. doi:10.1136/jmg.37.3.177
33. Busquets C, Coll MJ, Ribes A. Evidence of a single origin for the most frequent mutation (R402W) causing glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: identification of 3 novel polymorphisms and haplotype definition. *Hum Mutat* 2000; 15 (2): 207.
34. Schwartz M, Christensen E, Superti-Furga A, Brandt NJ. The human glutaryl-CoA dehydrogenase gene: report of intronic sequences and of 13 novel mutations causing glutaric aciduria type I. *Hum Genet* 1998; 102 (4): 452-58.
35. Georgiou T, Nicolaidou P, Hadjichristou A, Ioannou R, Dionysiou M, Siama E, *et al.* Molecular analysis of Cypriot patients with Glutaric aciduria type I: identification of two novel mutations. *Clin Biochem* 2014; 47 (13-14): 1300-1305.

Lactante masculino con inmunodeficiencia combinada grave

Male infant with severe combined immunodeficiency.

Alfonso Gilberto Ramírez Ristori,¹ Marco Antonio Yamazaki Nakashimada,² Marco Antonio Sarmiento Abril³

RESUMEN CLÍNICO

Paciente masculino que falleció a la edad de ocho meses, hijo de padres aparentemente sanos, con antecedente de muertes, en la primera infancia, de niños varones de la línea materna. Su último padecimiento se inició a los 6 a 7 meses de vida, con un cuadro catarral caracterizado por rinorrea y coriza. Por este motivo fue llevado a consulta con un médico particular, quien le prescribió amoxicilina durante cinco días. Al cuadro catarral se agregaron: tos no productiva, irritabilidad, fiebre y evacuaciones disminuidas en consistencia. Fue llevado al Instituto Nacional de Pediatría debido a los síntomas y cumplir con criterios de sospecha de COVID-19. El paciente recibió la vacuna BCG al nacimiento.

Durante su estancia en el hospital tuvo deterioro respiratorio, con vómito y depresión respiratoria, bradicardia y paro cardiorrespiratorio. Se le practicó la resucitación cardiopulmonar, intubación y ventilación mecánica asistida. Ante la evolución prolongada de un mes y sin respuesta al tratamiento con penicilinas, los especialistas en Infectología establecieron el diagnóstico de neumonía por agentes atípicos, o sobreinfección por una neumonía de origen viral (descartar SARS-CoV-2) o bacteriano; le indicaron tratamiento con ceftriaxona y claritromicina.

Ante la aparición del neumotórax asociado con barotrauma se le colocó un sello en la plaura (lado derecho). Se complicó con insuficiencia renal AKIN 3 e hipotensión tratada con norepinefrina y milrinona, sin mejoría,

¹ Departamento de Patología.
² Departamento de Inmunología.
³ Departamento de Radiología.
Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

ORDICD
0000-0002-3565-9724

Recibido: 6 de julio 2023
Aceptado: 13 de julio 2023

Correspondencia
Alfonso-Gilberto Ramírez-Ristori
alfonso.ristori.ap@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ramírez-Ristori AG, Yamazaki-Nakashimada MA, Sarmiento-Abril MA. Lactante masculino con inmunodeficiencia combinada grave. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (4): 297-311.

con datos clínicos de hipoperfusión, extremidades frías, palidez generalizada, llenado capilar lento. Luego, se integró el diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda grave, en fase fibrótica por tiempo de evolución y neumonía asociada con cuidados de salud con microorganismo no aislado e insuficiencia respiratoria tipo I, con acidosis respiratoria persistente.

Debido al daño por barotrauma resultó con neumomediastino, enfisema subcutáneo y neumoperitoneo. Del aspirado bronquial se logró el aislamiento de 40,000 UFC de *Enterobacter cloacae* y 40,000 UFC de *Enterobacter bugandensis*, ante esta nueva situación se agregó meropenem. El hemograma reportó: leucocitos 12,810/ μ L, neutrófilos 910/ μ L, linfocitos 2,210/ μ L, monocitos 0.610/ μ L, eosinófilos 0.910/ μ L, basófilos 0.110/ μ L, hemoglobina 11.6 g/ μ L, hematocrito 35%, volumen corpuscular medio 63.4 fL, hemoglobina corpuscular media 21.1; plaquetas 52,910/ μ L, TP 13.8 seg%, INR 1.17, TTP 23.3 seg, inmunoglobulinas con IgA < 10 (66-433), IgG < 75 (635-1741), IgM 94 (45-281), subpoblaciones de linfocitos 6400/L, linfocitos 704, CD3 no detectable, CD4 no detectable, CD8 no detectable, CD19: 700, CD16/56 no detectable.

El estudio de imagen más revelador en este paciente fue una placa simple de tórax AP (**Figura 1**) que mostró infiltrados alveolares pulmonares bilaterales, difusos, que se extendían a partir de la región perihiliar, con áreas de consolidación en los segmentos inferiores del lóbulo superior del parénquima pulmonar derecho. No se hizo evidente el timo.

Ante la sospecha de error innato de la inmunidad, al tratamiento se agregaron: fluconazol y trimetoprima-sulfametoxazol para combatir *Candida* spp, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Pneumocystis jirovecii*. Se consideró el diagnóstico de inmunodeficiencia combinada grave ligada al X y se indicó profilaxis con isoniacida y rifampicina para cobertura de

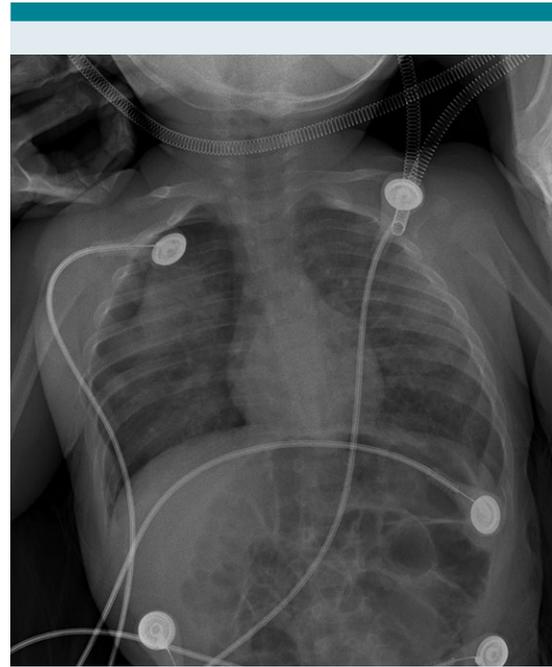


Figura 1. Placa simple de tórax AP con infiltrados alveolares pulmonares bilaterales, difusos, que se extienden a partir de la región perihiliar, con áreas de consolidación en los segmentos inferiores del lóbulo superior del parénquima pulmonar derecho.

M. bovis. El tratamiento antibiótico continuó con trimetoprima-sulfametoxazol en día 20, levofloxacin en día 21, anfotericina B en día 15, ganciclovir en día 10 y vancomicina en día 10 con isoniacida y rifampicina profilácticos. Se solicitaron concentraciones de inmunoglobulinas y subpoblaciones y se administró 1 g/kg/dosis de gammaglobulina intravenosa. Finalmente se estableció el diagnóstico de inmunodeficiencia combinada grave (T-) (B+) (NK-). Tuvo deterioro hemodinámico y respiratorio súbito, con bradicardia súbita y desaturaciones incluso hasta de 20%. Se iniciaron las maniobras avanzadas de reanimación cardiopulmonar, con cinco ciclos de reanimación y las maniobras se detuvieron a los 13 minutos, sin retorno de la circulación.

Comentario clínico

Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

El paciente tenía datos típicos de inmunodeficiencia combinada severa, que se considera una urgencia inmunológica, aunque en realidad es un grupo heterogéneo de enfermedades derivadas de una alteración en el desarrollo, la función o ambas de los linfocitos T y B. La forma más frecuente es la ligada al X. La causa de muerte es por infección, casi siempre antes del primer año de vida. Los pacientes pueden verse afectados por cualquier tipo de microorganismos, incluidas bacterias (también micobacterias, sobre todo que el paciente recibió la vacuna BCG), virus y hongos.

Este grupo de pacientes puede diagnosticarse fácilmente con una biometría hemática, que se encontrará con las características de linfopenia. En la determinación de subpoblaciones de linfocitos, los pacientes suelen tener linfopenia del linaje T y clasificarse de acuerdo con la presencia o ausencia de linfocitos B y NK.¹

Cuadros 1 y 2

Si bien es frecuente que tengan hipogammaglobulinemia, es importante destacar que en los primeros meses de vida puede cuantificarse la IgG materna transmitida de forma transplacentaria. También, desde el punto de vista práctico, es importante destacar que la existencia o no de microorganismos no puede ser determinada por serología porque estos pacientes son incapaces de montar una respuesta de anticuerpos, por lo que lo ideal es determinar la existencia del microorganismo (cargas virales, antígeno del germen, cultivos, etc.). Entre las intervenciones iniciales en los pacientes con inmunodeficiencia combinada grave se encuentran las siguientes:²

1. Aislamiento estricto del paciente.
2. No deben recibir productos sanguíneos que no sean radiados, por el riesgo de enfermedad injerto contra huésped.

3. No deben alimentarse con leche humana hasta conocer el estado de infección por citomegalovirus de la madre, porque la transmisión de este agente puede ser fatal para el paciente.
4. No deben recibir vacunas con gérmenes vivos.
5. Deben recibir tratamiento antimicrobiano profiláctico.
6. Si recibieron la vacuna BCG deben recibir tratamiento antifímico profiláctico, si resultan con BCGítis o BCGosis deben recibir un esquema con rifampicina, etambutol, isoniacida y claritromicina.
7. Iniciar gammaglobulina endovenosa o subcutánea.
8. Iniciar protocolo de trasplante de células madre hematopoyéticas.

Comentario radiológico

Marco Antonio Sarmiento Abril

El timo puede ser, desde la perspectiva histopatológica, hipoplásico, ausente o aplásico en ciertos síndromes de inmunodeficiencia primaria, como el síndrome de DiGeorge o inmunodeficiencia combinada grave. Las radiografías de tórax en neonatos y niños lactantes muestran un timo extremadamente grande, pero difícil de diferenciar de la silueta cardíaca. El timo tiene bordes lisos y permanece desde la perspectiva radiológica visible hasta los tres años. Algunos signos radiológicos, como la “ola tímica” (festoneado del contorno ondulado debido a la impresión de las costillas, **Figura 2**), “vela del barco” (triángulo formado por cada uno de los lóbulos del timo, ligeramente convexo con base delimitada por la cisura menor, **Figura 3**) y “signo escotadura tímica” (una indentación del contorno de la unión del corazón con el

Cuadro 1. IDCG T- B+

Enfermedad	Defectogenético	Herencia	T	B	Ig	Características asociadas
Deficiencia de la cadena gamma común (Deficiencia CD 132)	<i>IL2RG</i>	XL	Muy bajos	Normal o altos	Bajas	NK bajos
Deficiencia JAK3	<i>JAK3</i>	AR	Muy bajos	Normal o altos	Bajas	NK bajos
Deficiencia IL7Ra	<i>IL7R</i>	AR	Muy bajos	Normal o altos	Bajas	NK normales
Deficiencia CD45	<i>PTPRC</i>	AR	Muy bajos	Normal	Bajas	Linfocitos T γ / δ normales
Deficiencia CD3d	<i>CD3D</i>	AR	Muy bajos	Normal	Bajas	NK normales, no linfocitos T γ / δ
Deficiencia CD3e	<i>CD3E</i>	AR	Muy bajos	Normal	Bajas	NK normales, no linfocitos T γ / δ
Deficiencia CD3z	<i>CD3Z</i>	AR	Muy bajos	Normal	Bajas	NK normales, no linfocitos T γ / δ
Deficiencia Coronina-1A	<i>CORO1A</i>	AR	Muy bajos	Bajos	Bajas	Timo detectable
Deficiencia LAT	<i>LAT</i>	AR	Normal a bajos	Normal a bajos	Altos	Típico SCID o inmunodeficiencia combinada (esplenomegalia, autoinmunidad)
Deficiencia SLP76	<i>LCP2</i>	AR	Normal	Normal	Alta IgM, baja IgA	Abscesos cutáneos, autoinmunidad

AR- Autosómico recesivo, XL-ligado al X, Ig- inmunoglobulinas.

Cuadro 2. IDCG T- B-

Enfermedad	Defectogenético	Herencia	T	B	Ig	Características asociadas
Deficiencia de RAG	<i>RAG1, RAG2</i>	AR	Muy bajos	Muy bajos	Bajas	NK normales
Deficiencia Artemis	<i>DCLRE1C</i>	AR	Muy bajos	Muy bajos	Bajas	NK normales, radiosensible
Deficiencia DNA PKcs	<i>PRKDC</i>	AR	Muy bajos	Muy bajos	Variables	NK normales, radiosensible, microcefalia
Deficiencia Cernunnos/XLF	<i>NHEJ1</i>	AR	Muy bajos	Muy bajos	Bajas	NK normales, radiosensible, microcefalia
Deficiencia DNA ligasa IV	<i>LIG4</i>	AR	Muy bajos	Muy bajos	Bajas	NK normales, radiosensible, microcefalia
Deficiencia Adenosin deaminasa	<i>ADA</i>	AR	Bajos	Bajos	Bajas	NK bajos, afección ósea
Defecto AK2	<i>AK2</i>	AR	Muy bajos	Muy bajos	Bajas	Disgenesia reticular, neutropenia, sordera
Defecto RAC2 activado	<i>RAC2</i>	AD GOF	Muy bajos	Muy Bajos	Bajos	Neutropenia, linfoproliferación



Figura 2. Signo de la “ola tímica”.



Figura 3. Signo de “vela del barco”.

timo) permiten evaluar la morfología y situación del timo en situaciones normales.³

En el recién nacido y lactante tiene un aspecto ecográfico característico que permite distinguir tejido tímico accesorio o ectópico. La ecogenicidad es homogénea, similar o ligeramente menor que la del hígado y el bazo, con focos hiperecogénicos dispersos parecidos al “cielo estrellado”

(Figura 4). Puede verse distorsionado por las pulsaciones cardiacas y el movimiento respiratorio porque es suave y flexible. No debe comprimir ni desplazar las estructuras adyacentes.

Comentario anatomopatológico

Alfonso Gilberto Ramírez Ristori

Se practicó el estudio de necropsia en un lactante de aspecto y edad externos congruentes con la edad biológica, con aspecto edematoso y una úlcera aparentemente por presión en la región occipital. La apertura de cavidades revela, en primer lugar y como dato pivote, al timo en el sitio anatómico adecuado (Figura 5), extremadamente pequeño, morfológicamente conservado (bilobulado) y con aspecto adiposo (Figura 6). Los pulmones tuvieron aspecto consolidado multifocal y ligeramente hemorrágico; además, se observó congestión multivisceral.

La histología del timo reveló sustitución adiposa extensa y desorganización del epitelio tímico, con borramiento difuso de la corteza y persistencia de pequeñas islas de epitelio medular arremolinado, poco diferenciado (primitivo) y, más importante, ausencia de corpúsculos de Hassall. También se identificaron escasos linfocitos parenquimatosos. El epitelio tímico fue intensamente positivo a la inmunomarcación para citoqueratinas coctel (AE1/AE3) y los linfocitos fueron positivos a marcajes de linaje B (CD19, CD20) y en menor proporción de linaje



Figura 4. Ecografía del timo normal.

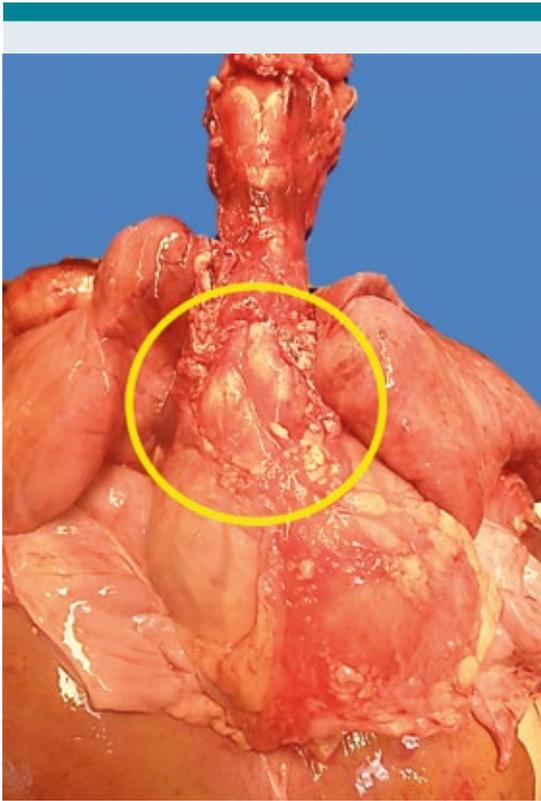


Figura 5. Tímico en situación anatómica correcta, pequeño comparado con las estructuras mediastinales.

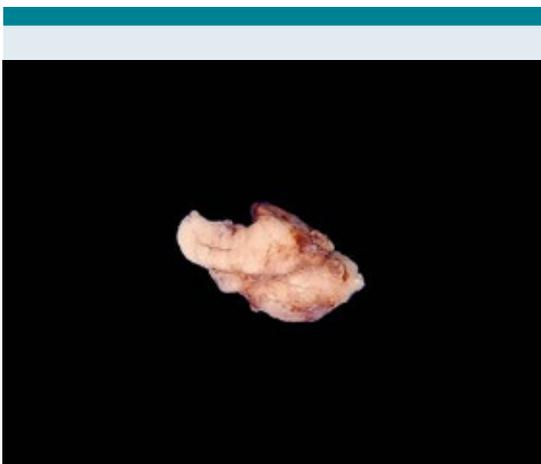


Figura 6. Tímico bilobulado y extremadamente pequeño para lo esperado para la edad.

T (CD3); no se identificaron timocitos positivos a la desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT).
Figuras 7 a 12

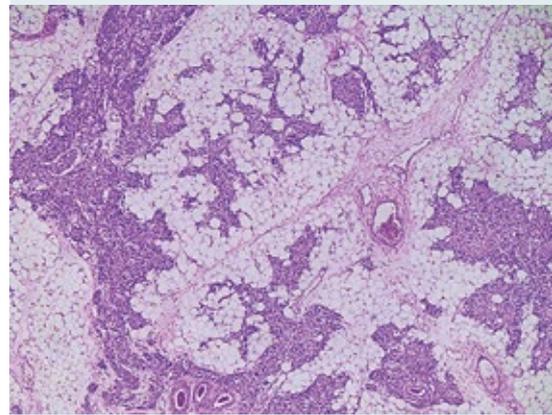


Figura 7. Estructura del tímico, con extensa desorganización, sustitución adiposa, ausencia de demarcación cortico-medular y acusada pérdida linfoide.

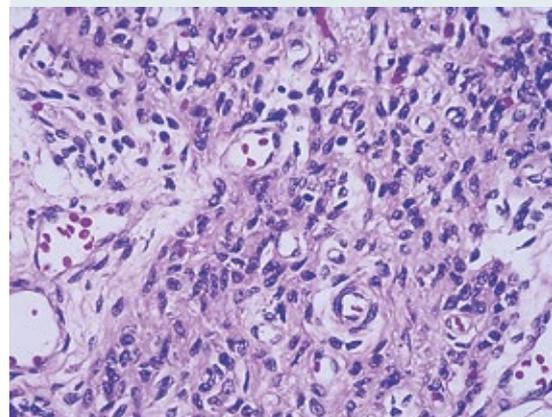


Figura 8. Vista a seco fuerte del tímico, compuesto por epitelio medular de aspecto primitivo y desorganizado. No se identifican corpúsculos de Hassall en todo el tejido tímico examinado.

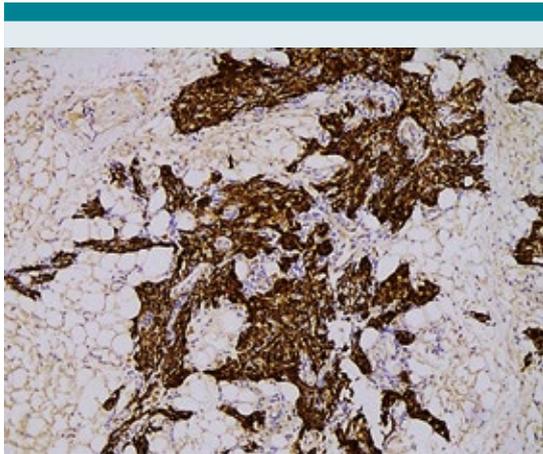


Figura 9. Inmunomarcación difusa e intensa del epitelio tímico medular, con anticuerpo para coctel de citoqueratinas.

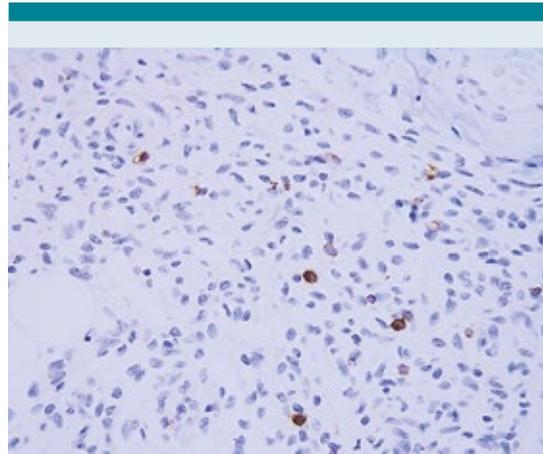


Figura 11. Inmunomarcación con anticuerpo para CD3, que resalta mínimos linfocitos B maduros mezclados con el epitelio.

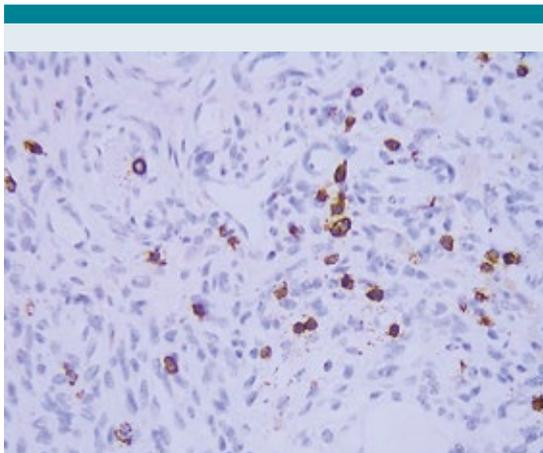


Figura 10. Inmunomarcación con anticuerpo para CD20, que resalta escasos linfocitos B maduros mezclados con el epitelio.

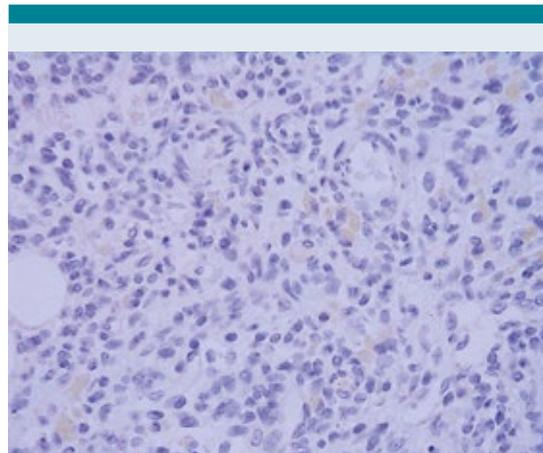


Figura 12. Inmunomarcación negativa para el anticuerpo TdT, que demuestra ausencia de timocitos corticales.

Además del timo, los otros tejidos linfoides (ganglios linfáticos, médula ósea, bazo y tejido linfoide asociado con las mucosas) mostraron una pérdida generalizada intensa de linfocitos maduros (**Figura 13**). No se identificaron las amígdalas faríngeas y el anillo de Waldeyer era

pequeño y rudimentario, tampoco ganglios linfáticos peribronquiales, subcarinales, mediastinales y mesentéricos. No existían placas de Peyer en la mucosa del íleon, y el mínimo tejido linfoide residual se limitaba al bazo y a otros escasos segmentos de mucosa del intestino delgado.

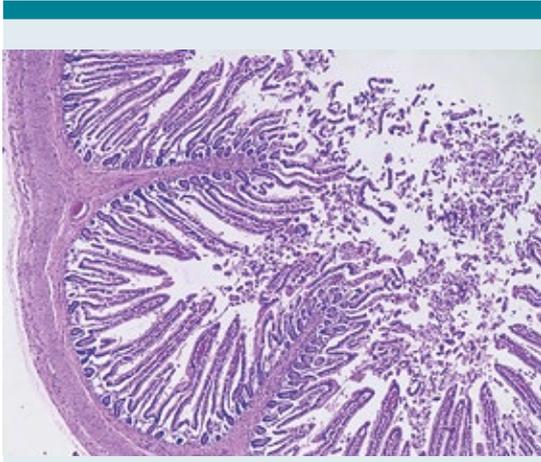


Figura 13. Pérdida generalizada del tejido linfoide asociada a la mucosa del íleon (ausencia de placas de Peyer).

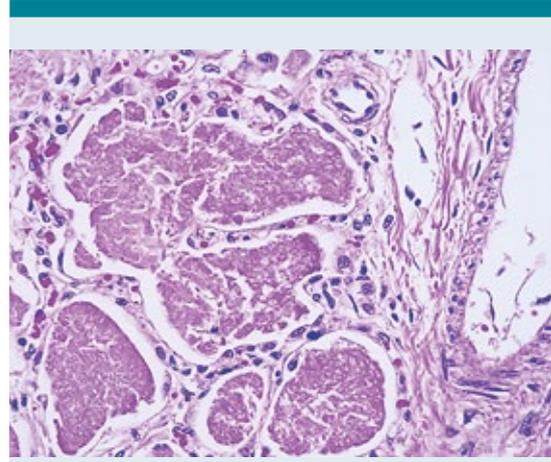


Figura 14. El exudado de *Pneumocistosis* es amorfo, eosinófilo y con aspecto microquístico visto con tinción rutinaria de H&E.

Los pulmones tenían un proceso infeccioso intenso difuso y generalizado, en todos los lóbulos, a expensas de exudados intraalveolares de aspecto burbujeante, positivos a las tinciones de PAS, Grocott y plata de Jones, y que morfológicamente corresponden a quistes de *Pneumocystis jirovecii* (**Figura 14-16**). Además, se identificó daño alveolar difuso en fase crónica, con depósito de membranas hialinas (**Figura 17**), metaplasia cuboidea e hipertrofia de neumocitos tipo II, con atipia regenerativa pronunciada. También, fibrosis intersticial, microvasculatura con arterialización leve de distribución irregular y arterias medianas y pequeñas con trombos organizados y recanalizados, que corresponden a tromboembolia debido al hallazgo simultáneo de cistitis hemorrágica, con trombosis de la pared y mucosa vesical. **Figuras 18 y 19**

El corazón tuvo un peso ligeramente mayor al esperado, a expensas de la hipertrofia de ambos ventrículos. Se observaron focos de necrosis miocárdica en el septo y pared del ventrículo izquierdo, así como miocitólisis vacuolar miocárdica. El encéfalo tuvo un peso ligeramente menor al esperado para la talla y la edad, con retracción

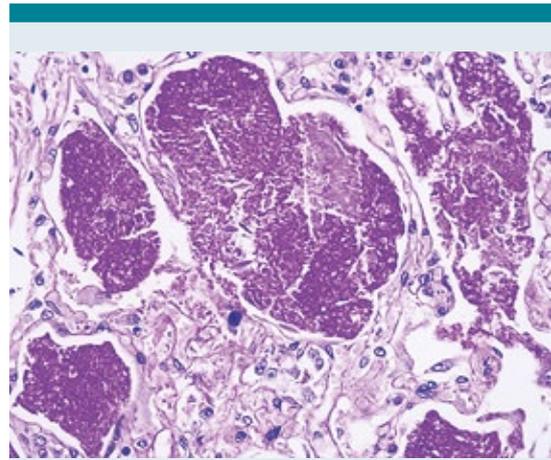


Figura 15. El exudado de *P. jirovecii* es intensamente positivo en color magenta con la tinción de ácido periódico de Schiff.

neuronal hipóxica isquémica focal. Se encontraron hallazgos morfológicos característicos del estado de choque, principalmente miocitólisis en la pared de las vísceras huecas (**Figura 20**), necrosis tubular aguda renal con nefrocalcinosis, necrosis hepática zonal focal con cambios anóxicos y focos de pancreatitis necrosante.

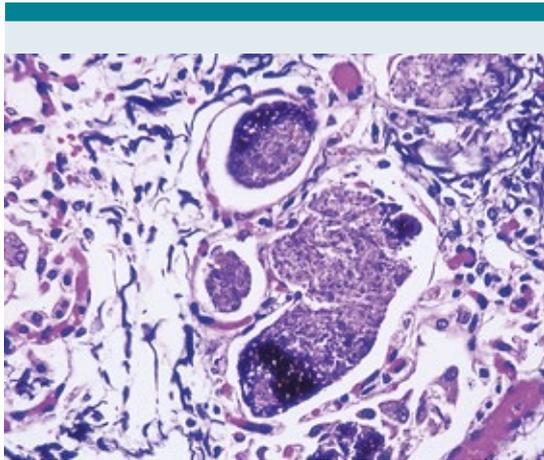


Figura 16. Positividad intensa con técnicas de impregnación de plata (metenamina de Jones) de los microorganismos descritos.

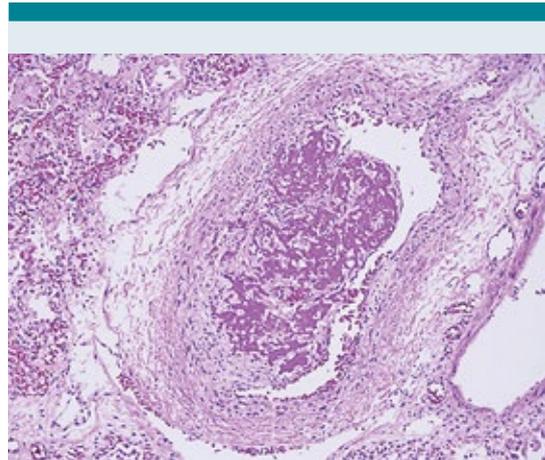


Figura 18. Trombo organizado y en vías de recanalización.

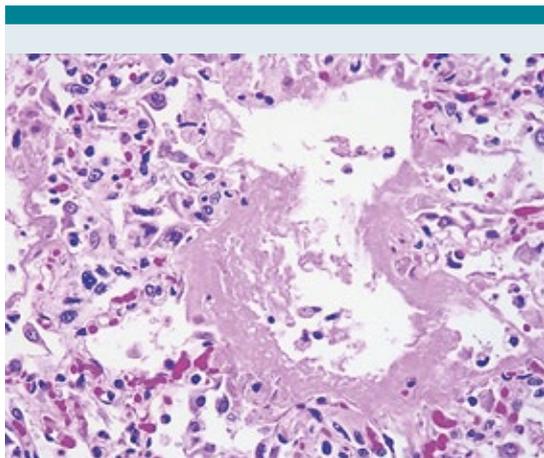


Figura 17. Membranas hialinas en sacos alveolares.

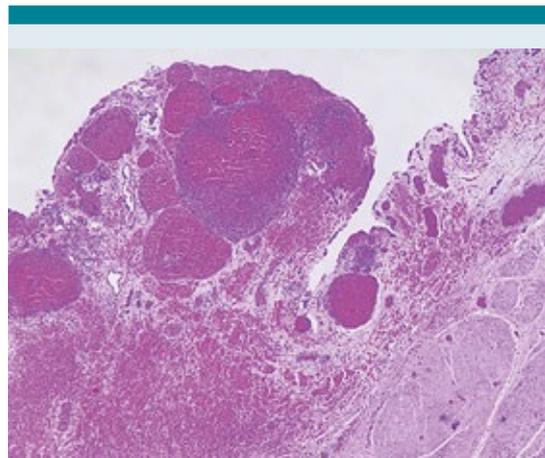


Figura 19. Cistitis hemorrágica con trombosis extensa.

DIAGNÓSTICOS ANATÓMICOS FINALES

Inmunodeficiencia combinada grave con displasia del timo quizá ligada al X

Pérdida generalizada de tejido linfoide:

1. Ausencia de amígdalas faríngeas.

2. Hipoplasia en el anillo de Waldeyer.
3. Ausencia de ganglios linfáticos bronquiales, mediastinales y mesentéricos.
4. Hipoplasia de pulpa blanca del bazo.
5. Ausencia de tejido linfoide de los espacios porta y tejido linfoide asociado con mucosas en el tubo digestivo.

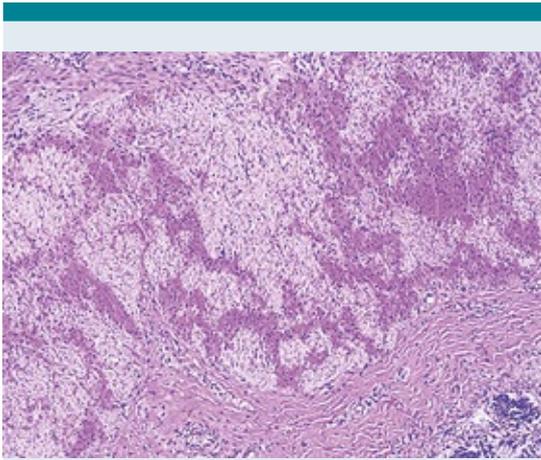


Figura 20. Miocitólisis vacuolar de la pared muscular propia en el colon, como dato anatómico de choque.

Neumonía grave por *Pneumocystis jirovecii* con daño alveolar difuso en fase exudativa y proliferativa

Trombos en arterias viscerales y tromboembolias pulmonares.

Datos anatómicos de hipertensión pulmonar, con hipertrofia biventricular y dilatación del ventrículo derecho.

Datos anatómicos de choque:

1. Lesión hipóxico-isquémica en la corteza cerebral y cerebelosa.
2. Necrosis miocárdica focal de predominio en el septo y la pared del ventrículo izquierdo.
3. Miocitólisis vacuolar miocárdica y periférica.
4. Necrosis hepática zonal focal con cambios anóxicos.
5. Pancreatitis necrotizante focal.

6. Necrosis tubular aguda, extensa, en fase de recuperación, con calcificación distrófica multifocal.

DISCUSIÓN

La displasia tímica es la huella histopatológica característica de la inmunodeficiencia combinada grave, que corresponde a un espectro morfológico representado, fundamentalmente, por la desorganización del epitelio del timo y ausencia del desarrollo de corpúsculos de Hassall. Suelen ser timos pequeños en los que se distingue la atrofia e involución, en donde se mantiene cierta organización morfológica entre los componentes cortical y medular del timo. Persisten los corpúsculos de Hassall que suelen calcificarse, hay pérdida acentuada del componente linfóide, pero con persistencia de timocitos residuales e infiltración por células plasmáticas.⁴

La primera descripción de inmunodeficiencia combinada grave con alteraciones del timo la hicieron Glanzmann y Riniker en 1950, en dos hermanos de Zúrich en quienes advirtieron que el timo era minúsculo y carente de corpúsculos de Hassall.⁵ En 1958^{6,7} se reportaron cuatro casos y se denominó “agammaglobulinemia tipo Suiza” para diferenciarla de la agammaglobulinemia descrita por Bruton en 1952 en Estados Unidos. El profesor Nezelof describió, en 1964, “la hipoplasia hereditaria del timo” con inmunoglobulinas séricas normales y células plasmáticas,⁸ que posteriormente se describió como “síndrome de Nezelof”, y subsiguientemente publicó en 1983 la primera (y única) clasificación morfológica del timo displásico en cuatro variantes⁹: 1) displasia tímica simple, 2) displasia tímica con diferenciación corticomedular, 3) displasia tímica pseudoglandular y 4) pseudoatrofia tímica (similar a la atrofia severa); este último con corpúsculos de Hassall, pequeños, necróticos, calcificados o quísticos. Esta última morfología ya había sido reportada desde 1973-1975 en

un taller de Albany, Nueva York, en donde se describió la deficiencia de enzima adenosina desaminasa (ADA) en pacientes con timo de aspecto atrófico y con corpúsculos de Hassall.¹⁰ Años más tarde, en 1989, Rotech y colaboradores¹¹ reportaron ocho autopsias en pacientes con deficiencia de la enzima adenosina desaminasa, uno de ellos con timo displásico y corpúsculos de Hassall; sin embargo, los dos casos de deficiencia de esa enzima en el trabajo de Nezelof de 1983 mostraron timos con displasia simple y ausencia de corpúsculos, lo que sugirió que el timo de esos pacientes *in utero* tenía cierto grado de maduración quizá por la actividad de la adenosina desaminasa materna transplacentaria, y al nacer sufría atrofia progresiva que mostraba, en algunos casos, corpúsculos de Hassall atróficos hasta desaparecer por completo.

También se estudió un caso de deficiencia de la enzima nucleósido fosforilasa que mostró, igualmente, al timo con patrón de atrofia severa y aislados corpúsculos de Hassall involutivos. En la actualidad está en desuso la clasificación morfológica de Nezelof, pues se ha comprendido la displasia del timo como un espectro clínico-patológico en relación con la funcionalidad del linaje de linfocitos afectados y las consecuencias celulares y humorales.

Los pacientes con inmunodeficiencia combinada grave corresponden a un espectro heterogéneo fenotípico y genóticamente de errores innatos de la inmunidad, la más grave, cuyas bases genéticas se han demostrado en gran porcentaje (más del 85%).¹² La mayor parte tiene patrón de herencia ligado al cromosoma X (por tanto, afecta más con frecuencia a los varones) y el resto de casos tiene herencia autosómica recesiva. La forma más común de inmunodeficiencia combinada grave (ligada al cromosoma X) se debe a mutaciones de la subunidad común de la cadena gama (γ) del receptor de citocinas,¹³ que afecta a los receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-11, IL-5 e IL-21, particularmente los de IL-7 implicados

en el desarrollo temprano de los linfocitos T y los receptores de IL-15 implicados en el desarrollo de linfocitos NK.^{14,15} Esto se traduce en un fenotipo linfocitario T-, B+, NK-, con linfocitos B morfológicamente normales pero que, ante la falta de estímulo y colaboración de células T, sufren defectos de activación, proliferación y diferenciación y obstruyen la producción de anticuerpos lo que resulta en hipogammaglobulinemia intensa.

Una forma similar de inmunodeficiencia combinada grave es la deficiencia de Jak3, una cinasa intracelular esencial para la transducción de señales a través de la subunidad común de la cadena γ del receptor de citocinas, siguiendo el mismo mecanismo de la inmunodeficiencia ligada al cromosoma X y compartiendo el mismo fenotipo clínico y celular, excepto que la deficiencia de Jak3 se hereda con patrón autosómico recesivo. También se han observado mutaciones parciales de Jak3 con actividad disminuida de inmunoglobulinas que se manifiestan con un cuadro clínico de inmunodeficiencia leve.¹⁶

La deficiencia de adenosina desaminasa corresponde, aproximadamente, a una tercera parte de los casos de inmunodeficiencia combinada grave con herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones del gen adenosina desaminasa en el locus 20q13.11.¹⁷ La causa fisiopatológica de esta deficiencia se fundamenta en su papel como enzima de la vía de recuperación de purinas que media la conversión de adenosina en inosina (y desoxiadenosina en desoxiinosina). La ausencia funcional de la adenosina desaminasa permite la acumulación intracelular de metabolitos fosforilados de adenosina y desoxiadenosina (por ejemplo, desoxi-ATP) que son tóxicos para los precursores linfoides de la médula ósea y del timo,¹⁸ en especial los de la línea de células T. El fenotipo linfocitario resultante es T-, B- y NK-.

Es así como se clasifica el espectro de la inmunodeficiencia combinada grave, según el

fenotipo linfocitario resultante de la mutación subyacente; éste es un abordaje simple, práctico y útil de inicio, para posteriormente proceder al molecular y la clasificación puntual del defecto subyacente. En pacientes con inmunodeficiencia combinada grave con fenotipo T-, B-, NK- se encuentra la deficiencia de adenosina desaminasa y la disgenesia reticular, causada por mutaciones del gen de la adenilato cinasa 2 mitocondrial. Esta deficiencia resulta en apoptosis intensa de precursores linfoides y mieloides que cursan con neutropenias severas, infecciones intensas y muerte temprana, además de sordera neurosensorial.¹⁹

Existen inmunodeficiencias combinadas graves con fenotipo linfocitario T-, B-, NK+ que, en conjunto, abarcan entre 20 y 30% de la totalidad de casos de inmunodeficiencia combinada grave. Son causados por defectos en la recombinación genética de los segmentos V (D) J de ADN que evita la reagrupación genética somática, esencial para la unión de los receptores en las células T y los genes de inmunoglobulina.²⁰ La más conocida es por mutaciones de genes recombinasa-activadores (RAG1/RAG2), seguidos de mutaciones del gen DCLRE1C (*Artemis*) y de la subunidad catalítica de la proteína cinasa de ADN (DNA-PKcs).²¹

En menor proporción hay inmunodeficiencias combinadas graves con fenotipos linfocitarios T-, B+, NK+, como las asociadas con defectos de la cadena α del receptor de IL-7, de la proteína reguladora de actina, de la proteína coronina 1A (CORO1A), de CD45 y de las cadenas del receptor CD3 (CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 ζ). Del fenotipo linfocitario T+, B+, NK+, destacan la mutación de la ligasa IV de ADN, los síndromes de linfocito desnudo por mutación de los complejos mayores de histocompatibilidad I y II, deficiencia de CD3 γ , de CD8, CD25, entre otros.

Los lactantes afectados tienen candidiasis orofaríngea prominente, exantema extenso del pañal

y retraso del desarrollo y crecimiento. Algunos pacientes tienen un exantema morbiliforme poco después de nacer, debido a la transferencia transplacentaria de células T maternas que producen enfermedad de injerto contra huésped. Los pacientes con inmunodeficiencia combinada grave son extremadamente susceptibles a las infecciones graves y recurrentes por un amplio rango de patógenos, incluidos: *Candida albicans*, *Pneumocystis jirovecii*, *Pseudomonas*, citomegalovirus, y un extenso abanico de bacterias.

El diagnóstico temprano de estos pacientes es fundamental por su estrecha relación con el pronóstico de la enfermedad. En este sentido, en varios países la detección de esta enfermedad se establece de manera rutinaria mediante el tamiz neonatal por medio del filtro de Guthrie, al detectar TRECs (círculos de excisión del receptor de linfocito T),²² que son fragmentos de ADN episomales, resultado del reordenamiento génico durante la maduración del linfocito-T. En México solo en el sistema de salud de PEMEX se practica la detección temprana.

En la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* existen infiltrados alveolares pulmonares bilaterales difusos que se extienden a partir de la región perihiliar, y que pueden ser unilaterales o asimétricos. En esta variedad de neumonía hay más probabilidad de tener enfermedad pulmonar bilateral, mayor frecuencia de hipoxemia y menor de afectación pleural. Ningún hallazgo es patognomónico de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Las radiografías de tórax pueden mostrar cambios pulmonares intersticiales bilaterales extensos junto con una sombra alveolar difusa.²³ La necesidad de ventilación mecánica en pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* grave aumenta el riesgo de muerte.

El método radiológico para el diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es la tomografía computada, que debe considerarse cuando las radiografías de tórax son normales.

TCAR se presentan regiones en mosaico, bilaterales, de atenuación en vidrio deslustrado y engrosamiento de los tabiques interlobulares. Los hallazgos de imagen más típicos en pacientes inmunocomprometidos sin VIH son las opacidades en vidrio en los lóbulos superiores con preservación de la periferia.^{24,25} La linfadenopatía es poco frecuente. En pacientes inmunocomprometidos el engrosamiento de la pared bronquial es más indicativo de neumonía bacteriana. Los nódulos son más característicos de infección fúngica, lo mismo que un patrón en mosaico lo es de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Cuando los hallazgos de la tomografía computada no están claros, la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa se puede usar para diagnosticar la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y también ayuda a vigilar la respuesta al tratamiento.

Las características histopatológicas de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* se dividen en dos grupos o patrones, atendiendo a las influencias etarias, epidemiológicas y el estado inmunológico del hospedero. Existe la neumonía epidémica por *P. jirovecii*, también llamada neumonía intersticial de células plasmáticas, que ocurre en población pediátrica no inmunodeficiente y se caracteriza por intensa inflamación linfoplasmocitaria, que recuerda neumonías por microorganismos oportunistas (particularmente virales) en infantes prematuros, desnutridos o con otro estado debilitante. La neumonía esporádica por *P. jirovecii* en adultos, que suelen ser inmunodeficientes (VIH-sida, debido a tratamiento inmunosupresor o quimioterapia en cáncer) se caracteriza por un patrón típico de inflamación crónica mínima, hiperplasia de neumocitos tipo II y exudado intraalveolar masivo y difuso de microorganismos infecciosos.²⁶ Hay, además, patrones atípicos, incluido el daño alveolar difuso con depósito de membranas hialinas, fibrosis intersticial difusa, neumonía necrotizante y granulomatosa.

En nuestra experiencia institucional, de 21 casos de autopsia con diagnóstico de inmunodeficiencia combinada grave, el agente infeccioso oportunista más prevalente fue citomegalovirus, seguido de *Pseudomonas* y, enseguida, *Pneumocystis jirovecii*. Es importante recalcar que, antaño, *P. jirovecii* se consideraba el oportunista más frecuente en casos de inmunodeficiencia: gracias a la introducción de la trimetoprima con sulfametoxazol, como agente profiláctico, se logró disminuir en gran medida.

Todos los casos de inmunodeficiencia combinada grave deben tratarse, de primera intención, con trasplante de progenitores hematopoyéticos. Hay evidencia significativa de la utilidad de la terapia génica, al menos en las deficiencias ligadas a X²⁷ y por deficiencia de ADA,²⁸ con vectores de retrovirus con la habilidad de integrarse de manera permanente en el ADN genómico, que permite la expresión correcta, a largo plazo, de los genes mutados en el linaje de células hematopoyéticas.

CONCLUSIONES

Se reportó un caso de inmunodeficiencia combinada grave que, por características clínicas, el antecedente de muerte en varones infantes en la historia familiar, el fenotipo linfocitario determinado por laboratorio y las características anatomopatológicas descritas (patrón de displasia tímica, infección secundaria masiva pulmonar anérgica por *Pneumocystis jirovecii*), sugieren que se trata de una inmunodeficiencia ligada a X.

En este caso no fue posible el procedimiento genético molecular de la causa etiológica subyacente; sin embargo, es importante reconocer las características clínicas del cuadro inicial (y final) junto con los antecedentes familiares de suma importancia, así como la integración radiológica, en el proceso diagnóstico de un

paciente lactante con sospecha de error innato de la inmunidad. Sigue siendo fundamental establecer mecanismos para la detección precisa de defectos genéticos subyacentes a estas entidades, pues adquieren gran importancia para el asesoramiento genético de la familia, la planificación familiar y para fines epidemiológicos y de investigación científica del Instituto Nacional de Pediatría.

REFERENCIAS

1. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, *et al.* The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2022; 42 (7): 1508-520.
2. Bustamante Ogando JC, Partida Gaytán A, Aldave Becerra JC, Álvarez Cardona A, Bezrodnik L, Borzutzky A, Blancas Galicia L, *et al.* Latin American consensus on the supportive management of patients with severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144 (4): 897-905.
3. Stephanie Ryan, Michelle McNicolas, Stephen J. Eustace. Torax, en Anatomía para el diagnóstico por imagen. Madrid: Marban, 2013.
4. Gilbert-Barness E, Kapur RP. Thymus, Spleen, Lymphoid, Tissues and Immunodeficiency disorders. En: Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child. 2th ed. Elsevier, 2007; 1538.
5. Glanzmann E, Riniker P. Essentielle lymphocytopenie. Ein neues Krankheitsbild aus der Sänglings-pathologie. *Ann Paediatr (Basel)* 1950; 175: 1-32.
6. Hitzig WH, Biro Z, Bosch H. Agammaglobulinemia & lymphocytosis with atrophy of lymphatic tissue. *Helv Paediatr Acta* 1958; 13: 551-85.
7. Tobler R, Cottier H. Familial lymphopenia with agammaglobulinemia & severe monilia: the essential lymphocytopenia as a special form of early childhood agammaglobulinemia. *Helv Paediatr Acta* 1958; 13: 313-38.
8. Nezelof C, Jammet ML, Lortholary P, Labrune B, Lamy M. L'hypoplasie Héritaire du thymus. Sa place et sa responsabilité dans une observation d'aplasie lymphocytaire normoplasmo-cytaire et normoglobulinémique du nourrisson. *Arch Fr Pediatr* 1964; 21: 897-920.
9. Gosseye S, Diebold N, Griscelli C, Nezelof C. Severe combined immunodeficiency disease: a pathological analysis of 26 cases. *Clin. Immunol. Immunopathol* 1983; 28: 58-77.
10. Meuwissen HJ, Pollara B, Pickering RJ. Combined immunodeficiency disease associated with adenosine deaminase deficiency. Report on a Workshop Held in Albany, New York, October 1, 1973. *Pediatrics* 1975; 86 (2): 169-81.
11. Ratech H, Hirschhorn R, Greco MA. Pathologic findings in adenosine deaminase deficient-severe combined immunodeficiency. II. Thymus, spleen, lymph node, and gastrointestinal tract lymphoid tissue alterations. *Am J Pathol* 1989; 135 (6): 1145-56.
12. Tasher D, Dalal I. The genetic basis of severe combined immunodeficiency and its variants. *Appl Clin Genet* 2012; 5: 67-80.
13. Sugamura K, Asao H, Kondo M, Tanaka N, Ishii N, Ohbo K, *et al.* The interleukin-2 receptor gamma chain: its role in the multiple cytokine receptor complexes and T cell development in xSCID. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 179-205.
14. Kovanen PE, Leonard WJ. Cytokines and immunodeficiency diseases: Critical roles of the gamma(c)-dependent cytokines interleukins 2, 4, 7, 9, 15, and 21, and their signaling pathways. *Immunol Rev* 2004; 202: 67-83.
15. Rochman Y, Spolski R, Leonard WJ. New insights into the regulation of T cells by gamma(c) family cytokines. *Nat Rev Immunol* 2009; 9 (7): 480-90.
16. O'Shea JJ, Notarangelo LD, Johnston JA, Candotti F. Advances in the understanding of cytokine signal transduction: The role of Jaks and STATs in immunoregulation and the pathogenesis of immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1997; 17 (6): 431-47.
17. Hershfield MS. Genotype is an important determinant of phenotype in adenosine deaminase deficiency. *Curr Opin Immunol* 2003; 15 (5): 571-77.
18. Resta R, Thompson LF. SCID: the role of adenosine deaminase deficiency. *Immunol Today* 1997; 18 (8): 371-74.
19. Lagresle-Peyrou C, Six EM, Picard C, Rieux-Laucat F, Michel V, Ditadi A, *et al.* Human adenylate kinase 2 deficiency causes a profound hematopoietic defect associated with sensorineural deafness. *Nat Genet* 2009; 41 (1): 106-111.
20. Nicolas N, Moshous D, Cavazzana-Calvo M, Papadopoulou D, de Chasseval R, Le Deist F, *et al.* A human severe combined immunodeficiency (IDCG) condition with increased sensitivity to ionizing radiations and impaired V(D)J rearrangements defines a new DNA recombination/repair deficiency. *J Exp Med* 1998; 188 (4): 627-634.
21. de Villartay JP. V(D)J recombination deficiencies. *Adv Exp Med Biol* 2009; 650: 46-58. doi: 10.1007/978-1-4419-0296-2_4
22. Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev* 2019; 287 (1): 241-52.
23. Bollée G, Sarfati C, Thiéry G, Bergeron A, de Miranda S, Menotti J, *et al.* Clinical Picture of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Cancer Patients. *Chest* 2007; 132: 1305-10.
24. Toma P, Bertaina A, Castagnola E, Colafati GS, D'Andrea ML, Finocchi A, *et al.* Fungal infections of the lung in children. *Pediatr Radiol* 2016; 46 (13): 1856-65.
25. Vogel MN, Vatlach M, Weissgerber P, Goepfert B, Claussen CD, Hetzel J, *et al.* HRCT-features of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and their evolution before and after treatment in non-HIV immunocompromised patients. *Eur J Radiol* 2012; 81 (6): 1315-20.



26. Luna MA, Cleary KR. Spectrum of pathologic manifestations of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with neoplastic diseases. *Semin Diagn Pathol* 1989; 6 (3): 262-72.
27. Hacein-Bey-Abina S, Hauer J, Lim A, Picard C, Wang GP, Berry CC. *et al.* Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2010; 363 (4): 355-64.
28. Ferrua F, Brigida I, Aiuti A. Update on gene therapy for adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10 (6): 551-56.



Microangiopatías trombóticas: púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico. Una revisión más allá del espectro clínico de la enfermedad

Thrombotic microangiopathies: thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. A review beyond the clinical spectrum of the disease.

Miguel Eduardo Saavedra Valencia,^{1a} Lina María Martínez-Sánchez,² Daniela Vergara Yáñez,^{1b} José David Arrieta Sibaja^{1c}

Resumen

La microangiopatía trombótica se relaciona con una lesión histológica en las arteriolas y los capilares; se caracteriza por engrosamiento e inflamación de la pared vascular, desprendimiento de células endoteliales, ampliación del espacio subendotelial por acumulación de proteínas, material de lisis celular y trombos plaquetarios que ocluyen la luz vascular. Hay dos enfermedades con lesiones de microangiopatía trombótica primaria: la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico.

La púrpura trombocitopénica trombótica se relaciona con un déficit o disfunción de la actividad de la desintegrina y la metaloproteasa, que escinden el enlace del factor de von Willebrand; una proteína que participa en el proceso de la coagulación. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por una anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y aumento de la deshidrogenasa láctica sérica. El síndrome hemolítico urémico se define por la anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y la lesión renal aguda. Se clasifica en típico y atípico. El primero se asocia con el pródromo de diarrea posterior a una infección por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga. Por su parte, el síndrome hemolítico urémico atípico se relaciona con anomalías en la vía alternativa del complemento, infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, lupus eritematoso sistémico, trastornos del metabolismo de la cobalamina C, entre otros.

PALABRAS CLAVE: Anemia hemolítica; púrpura trombocitopénica trombótica; ADA-MTS13.

Abstract

Thrombotic microangiopathy (TMA) is related to a histological lesion in arterioles and capillaries, characterized by thickening and inflammation of the vascular wall, detachment of endothelial cells, enlargement of the subendothelial space with accumulation of proteins and cell lysis material, and the presence of platelet thrombi that occlude the vascular lumen. There are two clinical entities with primary thrombotic microangiopathy lesions: thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome.

Thrombotic thrombocytopenic purpura is related to a deficit or dysfunction of disintegrin and metalloproteinase activity, which splits the bond of von Willebrand factor, a protein involved in the clotting process. Clinically it is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and increased serum lactate dehydrogenase. On

¹ Estudiante de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia.

² Especialista en Hematología, bacterióloga, Magister en Educación, Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia.

^a <http://orcid.org/0000-0002-9555-0843>

^b <http://orcid.org/0000-0001-5573-5168>

^c <http://orcid.org/0000-0001-6513-9562>

^d <http://orcid.org/0000-0003-4086-237X>

Recibido: 26 de mayo de 2021

Aceptado: 18 de julio del 2023

Correspondencia

Miguel Eduardo Saavedra Valencia
miguel.saavedra@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como: Saavedra-Valencia ME, Martínez-Sánchez LM, Vergara-Yáñez D, Arrieta-Sibaja JD. Microangiopatías trombóticas: púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico. Una revisión más allá del espectro clínico de la enfermedad. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (4): 312-322.

contrast, the hemolytic uremic syndrome is defined by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury, and can be classified as typical and atypical. The typical hemolytic uremic syndrome is associated with the prodrome of diarrhea after infection with Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, while atypical HUS is associated with abnormalities in the alternative complement pathway, *Streptococcus pneumoniae* infections, systemic lupus erythematosus, disorders of the cobalamin C metabolism, among others.

KEYWORDS: Anemia, Hemolytic, Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic, ADAMTS13.

ANTECEDENTES

La microangiopatía trombótica se relaciona con una lesión histológica en las arteriolas y capilares. Se caracteriza por engrosamiento e inflamación de la pared vascular, desprendimiento de células endoteliales, ampliación del espacio subendotelial por acumulación de proteínas, material de lisis celular y trombos plaquetarios que ocluyen la luz vascular.^{1,2} Hay dos enfermedades con lesiones de microangiopatía trombótica primaria: la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico.¹

La púrpura trombocitopénica trombótica es muy rara en niños y se relaciona con un déficit de actividad de la desintegrina y la metaloproteasa (ADAMTS13), que escinden el enlace del factor de von Willebrand, una proteína involucrada en el proceso de coagulación.^{1,2,3} Se caracteriza por una anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, mayor afectación del sistema nervioso central y aumento de la deshidrogenasa láctica sérica como reflejo de la lisis eritrocitaria.^{3,4}

La púrpura trombocitopénica trombótica se confirma cuando la actividad de la proteína ADAMTS13 se encuentra por debajo del 10% o indetectable, o por la existencia de anticuer-

pos contra ADAMTS13 como ocurre en la fase aguda.^{3,5-7} Un déficit funcional de ADAMTS13 puede causar la acumulación de factor de von Willebrand en el plasma, cuyos multímeros de gran tamaño activan las plaquetas y forman trombos plaquetarios en la microcirculación.^{3,6-8} Como consecuencia de la trombocitopenia de consumo puede originarse una anemia hemolítica mecánica e isquemia multivisceral.^{4,7-9}

El síndrome hemolítico urémico se caracteriza por la tríada: anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda, en la que las lesiones subyacentes están mediadas por un proceso de microangiopatía trombótica.⁹⁻¹¹

El síndrome hemolítico urémico es una de las causas más comunes de insuficiencia renal aguda en niños, con un diagnóstico primario de hasta 4.5% de los niños con insuficiencia renal crónica que reciben terapia de reemplazo.^{9,12}

El objetivo de este artículo fue llevar a cabo una revisión práctica de la microangiopatía trombótica y sus diagnósticos asociados, basados en una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: MEDLINE, EMBASE, Lilacs y Science Direct, durante julio y septiembre de 2020. Se

emplearon palabras clave y los términos MeSH: "Hemolytic-Uremic Syndrome, Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic, ADAMTS13 Protein, Anemia, Hemolytic". Finalmente se incluyeron 46 artículos en inglés y español.

Clasificación de las microangiopatías trombóticas. Etiología, genética y diagnóstico

Entre las manifestaciones clínicas asociadas con las microangiopatías trombóticas se encuentran: la anemia hemolítica mecánica no inmunitaria, la trombocitopenia y la disfunción orgánica. Por un lado, la púrpura trombocitopénica trombótica afecta, sobre todo, al sistema nervioso central, mientras que el síndrome hemolítico urémico tiene un tropismo mayormente renal. Esto no excluye, por completo, el daño a otros órganos, como el sistema nervioso central; por lo tanto, el diagnóstico diferencial entre púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico puede resultar complejo.¹³

Púrpura trombocitopénica trombótica

La púrpura trombocitopénica trombótica se caracteriza por la acumulación de multímeros de factor de von Willebrand ultra grandes, debido a la deficiencia de la proteína ADAMTS-13, cuya función es escindir dichos multímeros, evitando que circulen de manera anormal por el torrente sanguíneo y activen las plaquetas. Esto propicia la formación de microtrombos en las arteriolas, los capilares y finalmente la isquemia vascular.¹⁴ El aumento en las fuerzas de cizallamiento genera deformación de los vasos sanguíneos pequeños y destrucción mecánica de los glóbulos rojos, lo que da lugar a morfologías como esquistocitos que, por lo general, son mayores al 1%.¹⁵

Durante la fase aguda la púrpura trombocitopénica trombótica se caracteriza, clínicamente, por: fiebre, debilidad, alteraciones neurológicas (cefalea, confusión, coma, convulsiones, accidente cerebrovascular, alteraciones renales

y cardíacas).¹⁴ En los niños, el primer episodio puede ser idiopático o asociado con una enfermedad autoinmunitaria, infecciones, trasplante de células madre hematopoyéticas, neoplasias, entre otras.¹⁴

La púrpura trombocitopénica trombótica puede manifestarse de dos formas: hereditaria y adquirida. La deficiencia hereditaria representa un 5% de todos los casos y la forma adquirida el 95%.¹⁴ En cuanto a la primera, se estima una prevalencia de 0.8 casos por cada millón de niños. Su transmisión es autosómica recesiva. Por lo general se inicia en el periodo neonatal, con alteraciones hematológicas e ictericia grave con necesidad de transfusiones de hemoderivados.¹⁴ La relación en cuanto sexo es 1:1, de los que el 50% son cuadros graves y el otro 50% son más leves.¹⁴

La trombocitopenia, con la que cursan hasta el 80% de los pacientes, puede ser un indicador de episodios repetidos. La que aparece en la etapa neonatal predispone a mayor cantidad de recaídas y requiere de un tratamiento más intensivo.⁶

La púrpura trombocitopénica trombótica adquirida tiene una prevalencia de 1 caso por cada millón de niños; su tasa de mortalidad es del 9%; sobre todo en niñas entre los 4 meses y los 17 años.^{7,14} Los casos no idiopáticos afectan más a niños menores de 10 años. Entre la clínica asociada se encuentran las infecciones y las enfermedades autoinmunitarias. Además, tienen más alteraciones renales y bajas concentraciones de autoanticuerpos ADAMTS13.¹⁶

La púrpura trombocitopénica trombótica idiopática es más frecuente durante la adolescencia, con predominio por el sexo femenino y con altas concentraciones de autoanticuerpos ADAMTS13, esto se explica por la exposición hormonal durante el desarrollo puberal.^{8,16} La forma más frecuente es la anemia hemolítica y la deficiencia grave de ADAMTS13, pues el

82% se manifiestan con autoanticuerpos, sobre todo de tipo IgG.¹⁴

La púrpura trombocitopénica trombótica casi siempre se diagnostica de forma equivocada, en especial cuando la deficiencia proteínica es adquirida.⁷ Las formas congénitas se originan por mutaciones homocigotas o doble heterocigotas del gen *ADAMTS13*, de las que se han descrito más de 100 tipos diferentes; este gen se encuentra en el cromosoma 9q34 y consta de 29 exones. Se han identificado varias mutaciones en el gen *ADAMTS13* en pacientes con la forma congénita de púrpura trombocitopénica trombótica.¹³

Las formas adquiridas lo son por la acción de los autoanticuerpos (IgG, IgA o IgM), que pueden aparecer sin causa desencadenante o asociados con factores precipitantes, como: conectivopatías, cáncer, embarazo y ciertos fármacos (microangiopatías trombóticas secundarias).¹⁷

El diagnóstico diferencial envuelve diversas enfermedades, donde se incluyen el síndrome de Evans, síndrome antifosfolipídico, coagulación intravascular diseminada, síndrome hemolítico urémico (especialmente en pacientes con insuficiencia renal pronunciada) y otras causas de microangiopatía trombótica (fármacos, hipertensión, cáncer diseminado). Durante el embarazo es muy importante descartar enfermedades prevalentes en las madres, como el síndrome HELLP, llamado así por las tres características de la enfermedad (hemólisis, concentraciones elevadas de enzimas hepáticas y bajas de plaquetas).¹⁸

Los métodos diagnósticos que miden la actividad de *ADAMTS-13* son muy precisos, pero no son sencillos de practicar y los resultados no están disponibles en un contexto de paciente urgente. Así, el tratamiento inicial debe basarse en la sospecha clínica.¹⁹ Por esto, en el contexto de pacientes con PPT en el entorno de urgencias, es necesario practicar exámenes de laborato-

rio que permitan comprender la enfermedad. Entre estos se encuentran: hemoleucograma completo que incluya recuento de plaquetas porque los pacientes con PPT pueden tener una marcada trombocitopenia y disminución en las concentraciones de hemoglobina. También es recomendable practicar otros exámenes de laboratorio, que incluyan evaluación de la función renal, lactato deshidrogenasa, concentraciones de bilirrubinas y un extendido de sangre periférica que permita identificar esquistocitos en sangre.²⁰

Antes de iniciar el tratamiento deben indagarse los signos y síntomas de lesiones isquémicas en los órganos y también la presencia de autoanticuerpos.¹⁹ La prueba de Coombs directa debe ser negativa (excepto en algunos casos, como lupus eritematoso sistémico) y las pruebas de coagulación, como el tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de protrombina y el índice internacional normalizado (INR) deben estudiarse, al igual que las concentraciones de dímero D y fibrinógeno.^{19,21} Hay que prestar especial atención a la posibilidad de una insuficiencia renal; en la mayoría de los casos las concentraciones de creatinina están por debajo de 2 mg/dL, contrariamente a las descripciones anteriores, el componente renal es modesto y puede manifestarse con proteinuria o hematuria aisladas.¹⁹

Tratamiento y nuevas terapias en púrpura trombocitopénica trombótica

El tratamiento de pacientes pediátricos con púrpura trombocitopénica trombótica debe ser inmediato y en una unidad de cuidados intensivos. Entre las líneas de tratamiento se encuentran:

Terapia con plasma: es la primera línea para la púrpura trombocitopénica trombótica en su fase aguda. Consiste en el reemplazo diario de plasma por medio de infusión o intercambio.

Esto permite suministrar al paciente ADAMTS13 y la remoción del anticuerpo. La mejor opción para los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica hereditaria es la infusión, a diferencia de las formas adquiridas, en las que la opción más efectiva es el intercambio con plasma fresco congelado.^{14,22}

Debe iniciarse en las primeras 24 horas siguientes al diagnóstico; su retraso se relaciona con peor pronóstico de la enfermedad.²³ Deben practicarse diariamente hasta obtener el recuento de plaquetas mayor a $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ y normalización de las concentraciones de deshidrogenasa láctica sérica en plasma, aumento de la hemoglobina y desaparición de los síntomas y signos de la enfermedad.²³

Inmunomodulación: cobra gran importancia en la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida porque los esteroides se indican como complemento a la primera línea y se consideran el tratamiento estándar cuando el curso clínico de los pacientes se torna complicado. La inmunomodulación con rituximab también es una alternativa excelente en pacientes con exacerbaciones de la enfermedad o resistentes a la primera línea de tratamiento. Este medicamento funciona después de dos semanas de la primera infusión; por lo tanto, se ha visto que no disminuye la muerte temprana y siempre debe estar asociado con la plasmaféresis de uso diario.^{14,24}

Otras opciones terapéuticas

La transfusión de concentrado de glóbulos rojos está indicada en casos de anemia; sin embargo, deben evitarse los concentrados de plaquetas en pacientes sin síntomas hemorrágicos potencialmente mortales; de ser así se aumenta el riesgo de formación de microtrombos.¹⁴

Recientemente se desarrollaron una serie de nuevos tratamientos, como el ADAMTS13 re-

combinante y las moléculas antifactor de von Willebrand. El ADAMTS13 recombinante se está indicando en las formas congénitas; hasta el momento ha demostrado gran seguridad y eficacia en el tratamiento de la enfermedad.¹⁴

También está el caplacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el dominio A1 del factor de von Willebrand, cuya función es bloquear la unión de los multímeros del factor con el receptor Ib-IX-V que se encuentra en las plaquetas. Por esto, recientemente diversos estudios han demostrado que este medicamento contribuye a la reducción de la mortalidad y la recurrencia de la enfermedad adquirida en población pediátrica.^{14, 25-28}

PREVENCIÓN

La púrpura trombocitopénica trombótica se caracteriza por periodos agudos y fases de remisión. La prevención de las recaídas en la variedad autoinmunitaria puede hacerse con rituximab; sobre todo en quienes tienen remisión clínica de la enfermedad. Esta opción es profiláctica y deberá ajustarse en cada paciente para mantener plaquetas y lactato deshidrogenasa normales. Esto es necesario en aproximadamente 50% de los pacientes con la forma hereditaria.¹⁴

Se estima que alrededor del 30% de los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica alcanzan la remisión completa, aunque más adelante pueden experimentar recaídas, que son más comunes durante el primer año o en el curso de infecciones, cirugías, embarazo, entre otras. Lo común es que haya una buena respuesta al tratamiento, aunque puede haber resistencia.²² Está documentado que a largo plazo estos pacientes, en especial los que padecen púrpura trombocitopénica trombótica adquirida, tienen mayor riesgo de resultar con lupus eritematoso sistémico, hipertensión arterial y muerte.²⁴

SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

El síndrome hemolítico urémico es una de las causas de lesión renal en niños, con una incidencia de 1 a 2 casos por cada 100,000 o 3.3 casos por cada millón. Se caracteriza por la aparición conjunta de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y lesión renal aguda.²⁹

Desde el punto de vista fisiológico, los diferentes tipos de síndrome hemolítico urémico tienen en común la lesión endotelial. Ésta se caracteriza por turgencia de las células endoteliales y depósitos subendoteliales de detritos celulares. Este daño ocasiona activación y agregación plaquetaria que lleva a la formación de trombos a través de la circulación sanguínea que obstruirán la luz de los vasos y generarán isquemia en los tejidos afectados.³⁰ Otro aspecto a destacar es el paso de los glóbulos rojos a través de la luz vascular, que al tratar de circular en medio de los trombos se romperán y provocarán anemia hemolítica microangiopática, característica de este síndrome.³⁰

La diferencia entre ambos tipos de síndrome hemolítico urémico se centra en la causa de la lesión endotelial. Cuando se origina por acción de toxinas, en especial de la toxina Shiga, se trata del síndrome hemolítico urémico típico o síndrome hemolítico urémico asociado con la toxina Shiga. Este último suele relacionarse con el pródromo de diarrea posterior a una infección por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga, que es responsable del 90% de los casos o por infecciones causadas por *Shigella dysenteriae* tipo 1.^{2,13, 31}

Si el daño endotelial es provocado por una alteración en la vía alterna del complemento, en la formación del complejo ataque de membrana, o es causado por infecciones de *Streptococcus pneumoniae*, virus de la inmunodeficiencia humana, quimioterapia, lupus eritematoso sistémico, trastornos del metabolismo de la

cobalamina C, postrasplantes, u otros trastornos orgánicos, se tratará de un síndrome hemolítico urémico atípico.^{30,31,32}

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones típica y atípica coinciden en la triada clásica: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal que, a menudo, se asocian con hemoglobina baja, concentraciones de creatinina por encima del valor normal para la edad, aumento de la deshidrogenasa láctica sérica, disminución en la haptoglobina, además de trombocitopenia por consumo, debido a la formación de microtrombos intravasculares y esquistocitos en sangre periférica por la destrucción de los glóbulos rojos.³¹ A partir de ahí se establecen una serie de discrepancias en el cuadro clínico que pueden servir para diferenciar las dos variantes de la enfermedad.³¹

Síndrome hemolítico urémico asociado con infección

Es más común en niños menores de 5 a 6 años y en la variante más frecuente su aparición se debe a la acción de las toxinas liberadas por los microorganismos mencionados y su curso clínico suele conducir a la desaparición espontánea.³³ Lo común es que los microorganismos penetren en el cuerpo humano por la vía digestiva. Cuando han atravesado la barrera intestinal, las toxinas son transportadas por neutrófilos, monocitos y plaquetas hasta la microcirculación renal, donde estimulan la liberación de citocinas, como el "factor de necrosis tumoral α " (TNF- α), la interleucina 1 (IL-1) y la IL-6 a partir de los monocitos y las células del glomérulo y del epitelio renal. Esto facilita su internalización en las células endoteliales de los capilares glomerulares, células mesangiales y células epiteliales glomerulares y tubulares.³³ Una vez dentro de las células, la subunidad A de la toxina Shiga inhibe la subunidad 28S del

ribosoma y, por tanto, la síntesis proteica, lo que conduce a la apoptosis y la lesión del endotelio renal. Esta lesión endotelial facilita la aparición de un estado protrombótico local, con un incremento en la adhesión plaquetaria y la aparición de microtrombos ricos en fibrina.³⁴

Síndrome hemolítico urémico atípico

En algunos pacientes pueden encontrarse hallazgos típicos de síndrome hemolítico urémico, pero sin evidencia de infección bacteriana previa. Su pronóstico es mucho peor que el del síndrome hemolítico urémico clásico, con una mortalidad durante el primer episodio del 10 al 15% y con un riesgo de resultar con enfermedad renal terminal, incluso hasta en 50% de los casos.³⁵

Desde el punto de vista fisiopatológico, la enfermedad se origina por un desequilibrio de origen genético entre los factores activadores y reguladores de la actividad del complemento, que causan una lesión de las células endoteliales, activación plaquetaria, leucocitaria y la aparición de trombosis en la microcirculación, que es responsable de la aparición del cuadro clínico.^{35,36}

Así, más del 50% de los pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico tienen mutaciones en los genes *FHC*, *FIC* y *PCM*, que codifican las proteínas reguladoras del complemento del factor H (FHC), factor I (FIC) y la proteína del cofactor de membrana (PCM), respectivamente. Estos defectos genéticos ocasionan una disminución de la actividad reguladora del complemento en la superficie celular.³⁵

El factor H (codificado por el gen *FHC*) es una glicoproteína plasmática producida por el hígado que se une a C3b y al ácido siálico en la superficie celular que sirve como cofactor para la inactivación enzimática de C3b por el factor I. Éste, fue el primer gen regulador del com-

plemento en el que se encontró una mutación que producía pérdida de la función asociada con el síndrome hemolítico urémico atípico.³⁵ Las mutaciones heterocigóticas con pérdida de función en *FHC* son la causa más frecuentemente identificada de desregulación del complemento en pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico.³⁵

Además de lo anterior se han descrito anticuerpos inhibitorios que se encuentran en el 5 al 10% de los pacientes, estos casi siempre van dirigidos contra la porción C-terminal de *FHC*, alterando, también, la regulación del complemento en la superficie celular. Es así como se ha comprobado que estos anticuerpos tienen una importante predisposición genética asociada con la pérdida del gen *FHCR1*.²⁹

Como parte del proceso diagnóstico de la enfermedad debe hacerse la detección de infección por *Escherichia coli* productora de toxina similar a Shiga, o verotoxina. Se han descrito dos toxinas (similares a Shiga o verotoxinas): toxina Shiga 1 (stx1) y toxina Shiga 2 (stx2).³⁷ Estas toxinas son responsables del síndrome hemolítico urémico. Para su detección, tradicionalmente se aplican técnicas de cultivo microbiológico (en medio McConkey con sorbitol), reacción en cadena de la polimerasa con oligonucleótidos específicos que amplifican fragmentos de los genes de stx1 y stx2, pruebas serológicas para la detección de anticuerpos contra estas toxinas y la medida de enterohemolisina.³⁷

De igual forma, si el cuadro clínico indica síndrome hemolítico urémico atípico, debe hacerse la determinación de proteínas del sistema del complemento. Deben buscarse las mutaciones en uno o más genes que codifican proteínas reguladoras (*FHC*, *FIC*, *PCM*, trombomodulina) y proteínas activadoras (factores B y C3) del sistema del complemento que pueden dar lugar a síndrome hemolítico urémico atípico. También se han detectado casos de este síndrome asocia-

dos con anticuerpos anti-factor H.³⁸ La medida de valores séricos de C3, C4, FHC y FIC, así como de la expresión de PCM en células mononucleares de sangre periférica (citometría de flujo), de anticuerpos anti-factor H, y el cribado de posibles mutaciones que afecten a los genes mencionados podría ayudar a establecer el diagnóstico directo de esta enfermedad.³⁸

Tratamiento y prevención

En la actualidad no existe un tratamiento efectivo para prevenir el síndrome hemolítico urémico, solo se indican terapias de soporte que buscan prevenir el deterioro renal.¹³

Síndrome hemolítico urémico típico

Es importante iniciar con una reposición de volúmenes (expansión de volúmenes isotónicos) para corregir la hipovolemia consecuencia de la diarrea, pues la rehidratación temprana ayuda a conservar la diuresis y evita estados severos de deshidratación en los niños. Además, debe iniciarse el tratamiento de la anemia con transfusiones de células rojas o eritropoyetina.^{13,31,39}

Hay nuevos enfoques de tratamientos que pueden ser útiles en un futuro, entre ellos destacan: los factores análogos de receptores de la toxina Shiga, cuya función es atraer a la toxina antes de que llegue a los enterocitos. Se espera que su administración intravenosa permita bloquear los efectos de la toxina mientras se encuentra en el torrente sanguíneo. De igual manera, los anticuerpos contra la toxina Shiga han demostrado efectos prometedores en investigaciones con ratones.⁴⁰

Se ha propuesto la indicación de otros fármacos, como la trombomodulina recombinante y el eculizumab, que actúan como inhibidores del complemento. En la actualidad, la trombomodulina se indica en el síndrome hemolítico urémico típico como antiinflamatorio y anticoagulante. La

indicación de eculizumab no está recomendada porque los pacientes no experimentan ninguna mejoría.^{41,42}

Síndrome hemolítico urémico atípico

A diferencia del síndrome hemolítico urémico asociado con toxinas, la terapia de plasma hace parte de la primera línea para el tratamiento de pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico, a pesar de no estar 100% comprobada. Los pacientes experimentan mejoría luego de su administración, que se prescribe para eliminar los elementos mutantes del complemento, reemplazándolos con elementos normales, limpiar la circulación de las partículas trombogénicas y proinflamatorias responsables de los síntomas.¹³

El eculizumab, un inhibidor del complemento, funciona muy bien en el tratamiento del síndrome hemolítico urémico atípico. Se trata de un anticuerpo monoclonal que bloquea la proteína C5 y evita la acción de la C5 convertasa. Esto da como resultado la no formación del complejo ataque de membrana. Se propone como tratamiento de primera línea, pero ante su alto valor es necesario revisar el costo-beneficio del fármaco.⁴³⁻⁴⁵

Para los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios avanzados debe considerarse la posibilidad de un trasplante renal; sin embargo, por la alta recurrencia y los perfiles genéticos del paciente, debe estudiarse a profundidad su viabilidad y funcionalidad.^{31,46}

Entre los fármacos prometedores para el tratamiento de esta enfermedad se encuentran los anticuerpos anti-C5 y anti-C3 que se describen como menos inmunogénicos que el eculizumab; están en fases de investigación.⁴¹

CONCLUSIONES

La microangiopatía trombótica se caracteriza por el daño arteriolar y capilar, donde se inicia un

proceso inflamatorio que genera una afectación endotelial importante e induce la formación de microtrombos. Se subdividen en varios espectros clínicos: púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico. La microangiopatía trombótica es poco frecuente, es más común en pacientes pediátricos, en quienes las consecuencias, independientes del tratamiento, pueden ser devastadoras. En términos generales, la púrpura trombocitopénica trombótica comprende una etiología adquirida y una hereditaria o genética que comparten la deficiencia de la proteínasa ADAMTS13 que, gracias a su falta de regulación del factor de von Willebrand desencadena toda la clínica trombótica y hemolítica de la enfermedad en cuestión.

El síndrome hemolítico urémico parte de una causa infecciosa originada por *Escherichia coli*, que da lugar a la misma clínica que la púrpura trombocitopénica trombótica. El componente de lesión renal aguda es predominante y frecuente en niños. Es relevante resaltar que para este espectro, los tratamientos son casi nulos, pues solo se cuenta con los que retrasan el deterioro renal. Para el caso de la púrpura trombocitopénica trombótica se han desarrollado terapias, como la plasmaféresis, que ha resultado ser bastante efectiva en cuanto a la administración de la proteína deficiente (ADAMTS13) además del recambio plasmático. En la actualidad, para la púrpura trombocitopénica trombótica se está innovando en anticuerpos monoclonales y proteínas recombinantes; sin embargo, los estudios siguen en progreso y al parecer son prometedores en la intervención de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Campistol J, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología* 2015; 35 (5): 421-47.
2. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 60. doi:10.1186/1750-1172-6-60
3. Alias H, Yong WL, Muttlib FAA, Koo HW, Loh CK, Lau SCD, et al. Acquired thrombotic thrombocytopenia purpura associated with severe ADAMTS13 deficiency in a 3-year-old boy: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2018; 12 (1): 276. doi: 10.1186/s13256-018-1806-9
4. Garrido R, Estella J, Toll T, Alcorta I, Mateo M. Anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. ¿Púrpura trombótica trombocitopénica? *An Esp Pediatr* 2001; 54: 313-17.
5. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired ADAMTS13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1676-82.
6. Loirat C, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25 (2): 216-224. doi:10.1097/MOP.0b013e32835e7888
7. Joly B, Stepanian A, Leblanc T, Hajage D, Chambost H, Harambat J, et al. Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol* 2016; 3: e537-46. doi:10.1016/S2352-3026(16)30125-9
8. Lowe EJ, Werner EJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in children and adolescents. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31 (6): 717-30.
9. Chang HJ, Kim HY, Choi JH, Choi HJ, Ko JS, Ha IS, et al. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome complicated by intestinal perforation in a child with typical hemolytic uremic syndrome. *Korean J Pediatr* 2014; 57 (2): 96-9. doi: 10.3345/kjp.2014.57.2.96
10. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1035-50.
11. Zhang K, Lu Y, Harley KT, Tran MH. Atypical hemolytic uremic syndrome: a brief review. *Hematol Rep* 2017; 9 (2): 7053. doi: 10.4081/hr.2017.7053
12. Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1749-60.
13. Picard C, Burtay S, Bornet C, Curti C, Montana M, Vanelle P. Pathophysiology and treatment of typical and atypical hemolytic uremic syndrome. *Pathol Biol (Paris)* 2015; 63 (3): 136-43. doi:10.1016/j.patbio.2015.03.001
14. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2018; 101 (4): 425-34. doi:10.1111/ejh.13107
15. Schapkaite E, Schickerling TM. The diagnostic challenge of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in children: case report and review of the literature. *Lab Med* 2018; 49 (3): 268-71. doi:10.1093/labmed/lmy015
16. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017; 129 (21): 2836-46. doi: 10.1182/blood-2016-10-709857

17. Contreras E, de la Rubia J, Del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M; Grupo Español de Aféresis. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Med Clin (Barc)* 2015; 144 (7): 331.e1-331.e13. doi: 10.1016/j.medcli.2014.09.013
18. Nuñez Zuno JA, Khaddour K. Thrombotic thrombocytopenic purpura evaluation and management. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 10, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470585/>
19. Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol* 2014; 164 (6): 759-66. doi: 10.1111/bjh.12718
20. Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost* 2017; 15 (10): 1889-900. doi: 10.1111/jth.13764
21. Long B, Bridwell RE, Manchanda S, Gottlieb M. Evaluation and management of thrombotic thrombocytopenic purpura in the emergency department. *J Emerg Med* 2021; 61 (6): 674-82. doi: 10.1016/j.jemermed.2021.07.045
22. Bouarich H, Fernández M.L, Blasco A. Microangiopatías trombóticas. *Medicine* 2019; 12 (82): 4823-30.
23. De la Rubia J, Contreras E, Del Río-Garma J. Púrpura trombótica trombocitopénica. *Med Clin (Barc)* 2011; 136 (12): 534-40. doi: 10.1016/j.medcli.2010.02.01
24. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371 (7): 654-66. doi: 10.1056/NEJMra1312353
25. Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, Yong J, Bailiff B, Cranfield T. Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP. *Blood* 2021; 137 (13): 1731-40. doi: 10.1182/blood.2020007599
26. Tripiciano C, Zangari P, Montanari M, Leone G, Massella L, Garaboldi L. Case Report: Two cases of pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura treated with combined therapy. *Front Pediatr* 2021; 9: 743206. doi: 10.3389/fped.2021.743206
27. Boudali J, Hallak B, Haec M, Sellier-Leclerc AL, Ulrich M, Coppo P. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood treated by caplacizumab, about 3 cases. *J Nephrol* 2022; 35 (2): 653-56. doi: 10.1007/s40620-021-00992-5
28. Bergstrand M, Hansson E, Delaey B, Callewaert F, De Passos Sousa R, Sargentini-Maier ML. Caplacizumab model-based dosing recommendations in pediatric patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Pharmacol* 2022; 62 (3): 409-421. doi: 10.1002/jcph.1991
29. Cody EM, Dixon BP. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66 (1): 235-46. doi:10.1016/j.pcl.2018.09.011
30. Cavero T, Alonso M. Síndrome hemolítico urémico: estado actual. *Med Clin (Barc)* 2018; 151 (8): 329-35. doi:10.1016/j.medcli.2018.02.016
31. Nester CM. Multifaceted hemolytic uremic syndrome in pediatrics. *Blood Purif* 2013; 35 (1-3): 86-92. doi:10.1159/000346486
32. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Conference participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017; 91 (3): 539-51. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005
33. Joseph A, Rafat C, Zafrani L, Mariani-Kurkdjian P, Veyradier A, Hertig A, et al. Early differentiation of shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome in critically ill adults with thrombotic microangiopathy syndromes. *Crit Care Med* 2018; 46 (9): e904-e911. doi: 10.1097/CCM.0000000000003292
34. Peco-Antić A. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome. *Srp Arh Celok Lek* 2016; 144 (11-12): 664-69. doi:10.2298/sarh1612664p
35. Dixon BP, Gruppo RA. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2018; 65 (3): 509-25. doi: 10.1016/j.pcl.2018.02.003
36. Yoshida YG, Kato H, Ikeda Y, Nangaku M. Pathogenesis of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2019; 26 (2): 99-110. doi:10.5551/jat.RV17026
37. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005; 365 (9464): 1073-86. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71144-2
38. Bresin E, Rurali E, Caprioli J, Sanchez-Corral P, Frémeaux-Bacchi V, Rodríguez de Córdoba S, et al. European Working Party on Complement Genetics in Renal Diseases. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 (3): 475-86. doi: 10.1681/ASN.2012090884
39. Ake JA, Jelacic S, Ciol MA, Watkins SL, Murray KF, Christie DL, et al. Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion. *Pediatrics*. 2005; 115 (6): e673-80. doi: 10.1542/peds.2004-2236
40. Keir LS, Marks SD, Kim JJ. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: current molecular mechanisms and future therapies. *Drug Des Devel Ther* 2012; 6: 195-208. doi:10.2147/DDDT.S25757
41. Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol* 2013; 2 (3): 56-76. doi: 10.5527/wjn.v2.i3.56
42. de Ville de Goyet M, Detaille T, Godefroid N. Typical or atypical hemolytic uremic syndrome and the use of eculizumab: 4 illustrative cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019; 41 (7): e459-e462. doi:10.1097/MPH.0000000000001449
43. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V; French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8 (11): 643-57. doi:10.1038/nrneph.2012.214

44. Fakhouri F, Loirat C. Anticomplement treatment in atypical and typical hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 2018; 55 (3): 150-58. doi:10.1053/j.seminhematol.2018.04.009
45. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169-81. doi: 10.1056/NEJMoa1208981
46. Vaisbich MH. Hemolytic-uremic syndrome in childhood. *J Bras Nefrol* 2014; 36 (2): 208-20. doi:10.5935/0101-2800.20140032



Trata de niñas, niños y adolescentes en México: un problema de salud pública

Children and adolescents trafficking in Mexico: a public health problem.

Abigail Casas Muñoz, Aarón Rodríguez Caballero, Ángel Eduardo Velasco Rojano

Nombre y definición del problema

En México, la protección de los derechos humanos para todas las personas está garantizada en el Artículo 1 de la *Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos*.¹ Específicamente para las niñas, niños y adolescentes su garantía se basa en la Convención sobre los Derechos del Niño ratificada por México el 21 de septiembre de 1990 y que lo obliga a adoptar todas las medidas administrativas, legislativas y de cualquier otra índole para dar efectividad a los derechos reconocidos en ella.²

Una condición que vulnera los derechos de niñas, niños y adolescentes es la trata porque México es un país de origen, tránsito y destino de víctimas de trata, en especial de personas vulnerables: mujeres, niñas, niños, menores de edad. La trata de personas es el tercer delito que genera mayores ingresos de forma ilícita, está detrás del narcotráfico y el tráfico de armas.⁴ Existen dos elementos para que se de la trata: 1) la conducta, que es una actividad para enganchar, retener, transportar, alojar, recibir, entregar o captar a la persona. 2) Un fin, que es el propósito de explotación sexual, laboral, mendicidad, matrimonio, adopción, condición de siervo, experimentación o de donación de órganos.⁵ La trata de personas es diferente al tráfico de personas. La

¹ Centro de Estudios Avanzados sobre Violencia y su Prevención (CEAVI-P), Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 28 abril del 2023

Aceptado: 13 de julio del 2023

Correspondencia

Ángel Eduardo Velasco Rojano
eduardorojanova@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Casas-Muñoz A, Rodríguez-Caballero A, Velasco-Rojano AE. Trata de niñas, niños y adolescentes en México: un problema de salud pública. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (4): 323-327.

primera es un delito contra la persona y existe una relación continua entre el tratante y la persona, no hay consentimiento, hay explotación de la víctima que genera ingresos para el tratante y no siempre hay cruce de fronteras. El tráfico de personas es un delito contra el Estado: hay una relación limitada con el traficante e implica un cruce de fronteras.⁶

Aspecto epidemiológico

Los reportes a la Línea y Chat Nacional Contra la Trata de Personas (LCNCTP) han permitido identificar cómo las redes de trata se adaptaron a la contingencia causada por la COVID-19, con métodos como la oferta de empleos o medios de captación digitales, como enganche por redes sociales y videojuegos. Del 2021 al 2022 se tuvieron 3,338 reportes a esa línea. De éstos, el 51.4% de las víctimas eran menores de edad. La prostitución ajena y otras formas de explotación es la modalidad que más prevalece en este grupo, con una prevalencia del 45%.⁷

En el **Cuadro 1** se presentan los factores que incrementan la vulnerabilidad para ser víctima de trata de personas, de acuerdo con el modelo ecológico.⁸

Cuadro 1. Factores que incrementan la vulnerabilidad para ser víctima de trata de personas, de acuerdo con el modelo ecológico⁴ (continúa en la siguiente página)

Factores individuales	Factores relacionales	Factores comunitarios	Factores sociales
Antecedente de violencia sexual, física o negligencia	Violencia de pareja y violencia familiar	Tolerancia a la explotación sexual y violencia de género	Actitudes-creencias culturales (normalización del trabajo infantil, xenofobia, homofobia, racismo sistémico, prejuicio étnico-discriminación)
Vivir en situación de calle, indigencia o fugas de casa	Abandono, orfandad, divorcio, monoparentalidad	Falta de recursos comunitarios (empleo, riqueza, cohesión, apoyo familiar)	Roles de género y violencia y discriminación de género
Falta de documentos oficiales (acta de nacimiento, inmigrantes)	Pobreza en la familia, desempleo	Alto índice de criminalidad (crimen organizado)	Desastres naturales o sequías prolongadas • Condiciones asociadas al cambio climático

Presentación clínica

En el **Cuadro 2** se exponen las condiciones de salud que pueden estar asociadas con la trata y la explotación de niñas, niños y adolescentes. Los indicadores que pueden hacer sospechar esta problemática se describen en el **Cuadro 3**.^{8,9}

Cuándo referir y a quién referir

En caso de sospechar un caso de trata es necesario notificar a la autoridad correspondiente, si es del fuero federal se efectúa en la Fiscalía General de la República, o si es común, en sus homólogos a nivel local. También puede comunicarse a la Fiscalía de Investigación de los Delitos en Materia de Trata de Personas a los teléfonos 555346-8110 555346-8480, ellos investigarán el caso y determinarán la condición de víctima si lo confirman.¹⁰

Escenario de la atención

Las víctimas de trata tienen riesgo de consecuencias en la salud: lesiones, problemas dentales, infecciones de transmisión sexual, consumo de sustancias, trastorno de estrés postraumático, depresión y conductas suicidas.¹⁰ Estos problemas

Cuadro 1. Factores que incrementan la vulnerabilidad para ser víctima de trata de personas, de acuerdo con el modelo ecológico⁴ (continuación)

Factores individuales	Factores relacionales	Factores comunitarios	Factores sociales
Miembro de grupos marginados	Disfunción familiar	Mercados laborales informales activos	Agitación política-social, conflicto militar
Conflicto con la ley o con los sistemas de protección infantil	Sesgo y discriminación de género	Turismo; poblaciones transitorias en el área	Aplicación de la ley-corrupción política
Falta de conocimiento de recursos	Padres-compañeros involucrados en el trabajo sexual, tráfico sexual o laboral	Falta de conciencia del tráfico sexual y laboral	Falta de reconocimiento de los derechos del niño
Pobreza	Pertenencia a pandillas	Tráfico sexual de adultos en la zona	Mitos sobre el VIH y las relaciones sexuales con niños
	Intolerancia al estatus LGBTQ+	Migración en masa	Conocimiento limitado de la trata de personas
	Migración forzada	Intolerancia al estatus LGBTQ+	
	Crisis familiar, pérdida familiar		
	Problemas de salud mental no diagnosticados		

Tomado de: Greenbaum VJ, Albright K. Improving Physical and Mental Health Care for Those at Risk of, or Experiencing Human Trafficking & Exploitation. The Complete Toolkit. 2nd edition, 2022.

Cuadro 2. Condiciones de salud asociadas con la trata y la explotación de niñas, niños y adolescentes⁴

Lesiones físicas (por accidentes relacionados con el trabajo, uso excesivo, agresión física o sexual)	Depresión y tendencias suicidas Dolor crónico
Enfermedad crónica (como consecuencia de exposición relacionada con el trabajo, estrés, inadecuado tratamiento de enfermedades preexistentes)	Síntomas somáticos (síntomas físicos relacionados con la angustia emocional)
VIH y otras infecciones de transmisión sexual	Pérdida de memoria
Infección de transmisión no sexual como tuberculosis, esca-biosis, enfermedades diarreicas	Problemas de comportamiento
Embarazo no planeado y sus complicaciones	Mareos
Mal uso de sustancias	Agotamiento
Problemas dentales (lesión, infección)	Desnutrición y deshidratación

Tomado de: Greenbaum VJ, Albright K. Improving Physical and Mental Health Care for Those at Risk of, or Experiencing Human Trafficking & Exploitation. The Complete Toolkit. 2nd edition, 2022.

Cuadro 3. Indicadores potenciales de trata y explotación de niñas, niños y adolescentes^{4,5} (continúa en la siguiente página)

Al momento de recibir al paciente...	
Motivo de consulta	De la persona que acompaña al niño, niña o adolescente
Pérdida de conciencia	Menores acompañados por una persona dominante, no permite que contesten
Intento de suicidio	Menores acompañados por una persona no relacionada
Intoxicación por drogas	Menores acompañados por otro niño, niña o adolescente
Reporte de abuso sexual	No puede confirmarse la identidad de la persona acompañante o el parentesco
Los menores no pueden aportar una versión o están desorientados por falta de sueño	Cambia información de los datos demográficos
De la identidad del menor	
No está registrado(a), no tiene CURP	Cambia información de los datos demográficos
Al interrogar sobre los antecedentes...	
Antecedentes personales patológicos	Antecedentes de la esfera sexual
Reporta problemas o trastornos de índole psíquica	Reporta haber tenido más de cinco parejas sexuales
Reporta síntomas de estrés postraumático* *Revivir constantemente el evento y hablar de él, referir pesadillas del evento, tener sensación de miedo o preocupación constante, labilidad emocional y llorar con facilidad, falta de emociones positivas.	Visitas frecuentes a Urgencias por anticoncepción de emergencia Hipersexualización
Reporta más de tres visitas médicas en el último año o visitas frecuentes a Urgencias	Antecedente de embarazo o aborto
Antecedente de abuso físico, sexual o negligencia	Infecciones de transmisión de sexual
Antecedentes personales no patológicos	
Reporta ser indígena, migrante o de bajos recursos	Reporta tener novio(a)-pareja y es mucho mayor que el menor
Pertenece a la comunidad LGBT+	Ha estado involucrado(a) en conflictos delictivos o con la autoridad
Uso frecuente o abuso de alcohol o drogas	Antecedente de vivir institucionalizado(a)
Problemas escolares	Se encuentra en situación de calle
Durante la valoración...	
Hallazgos conductuales	
Se detecta ideación o conducta suicida	Se percibe retraído(a) o evasivo(a)
El menor está ansioso, temeroso o desconfiado	No responde a las preguntas de manera directa, las contesta la persona que le acompaña
Manifiesta signos de miedo** ** Paralizarse, hiperventilar, no poder prestar atención a la situación, conductas nerviosas como rascarse o moverse de manera continua, agresividad	
Hallazgos físicos	
Vestimenta inadecuada para un menor o propia de trabajo sexual, viste o porta ropa u objetos caros, llaves de hotel o porta dinero en efectivo inapropiado para un menor	Tatuajes (en especial algunos que indican asociación delictiva, sexualmente explícito, de nombre de hombre)
Desorientado(a)/somnoliento(a)	Evidencia o reporte de abuso sexual
Lesiones que sugieren ser autoinfligidas	Evidencia de violencia física
Datos de descuido, negligencia, desnutrición o falta de tratamiento de enfermedades crónicas o recurrentes	Mala dentición o evidente falta crónica de cuidado
Privación de sueño	Datos de intoxicación por drogas o alcohol
Historia médica inconsistente	

Llevan al 80% de las víctimas a recibir atención médica en algún momento de su explotación, comúnmente en los departamentos de urgencias o urgencias pediátricas.¹¹

Dificultades

La notificación a las fiscalías puede generar amenazas o violencia por parte de los acompañantes de niñas, niños y adolescentes en posible situación de trata. Por esta razón, si se considera que están en riesgo, el personal de salud puede pedir a las fiscalías medidas de protección.¹⁰

REFERENCIAS

1. Cámara de Diputados del H Congreso de la Unión. Constitución Política De Los Estados Unidos Mexicanos CEPEUM. Diario Oficial de la Federación México, DOF06-06-2023. México: Diario Oficial de la Federación; Jun 06, 2023 p. 1-361.
2. Organización de las Naciones Unidas. Convención sobre los Derechos del Niño. Asamblea General de las Naciones Unidas resolución 44/25. Ginebra, 1989 p. 1-25.
3. Le Golf H, Lothar T. La trata de personas en México: diagnóstico sobre la asistencia a víctimas. Ciudad de México; 2011 Jun.
4. De Diputados C, Congreso De DH, Unión la. Ley general para prevenir, sancionar y erradicar los delitos en materia de trata de personas y para la protección y asistencia a las víctimas de estos delitos. Diario Oficial de la Federación México, DOF 14-06-2012 México: Diario Oficial de la Federación; Jun 14, 2014 p. 1–6.
5. Organización de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. Convención de las naciones unidas contra la delincuencia organizada transnacional y sus protocolos [Internet]. New York; 2004. Available from: www.unodc.org
6. Correa-Cabrera G, Sanders Montandon A. Reforming Mexico's Anti-Trafficking in Persons Legislation. *Mexican Law Review*. 2018 Jun 21;1(1). <https://doi.org/10.22201/ijj.24485306e.2018.1.12509>.
7. Greenbaum J, Albright K, Normandin PA, Hirsch Fitzgerald G, Brown K, Harper NS, *et al.* Improving Physical and Mental Health Care for Those at Risk of, or Experiencing Human Trafficking & Exploitation: The Complete Toolkit 2ND EDITION. 2022.
8. de Vries I, Kafafian M, Goggin K, Bouchard E, Goldfarb S, Farrell A. Enhancing the Identification of Commercial Sexual Exploitation Among a Population of High-Risk Youths Using Predictive Regularization Models. *Child Maltreat*. 2020 Aug 1;25(3):318–27.
9. Comisión Ejecutiva de Atención a Víctimas. Guía Simplificada para la atención a Víctimas de Trata de Personas [Internet]. Mexico City; 2021 Jun [cited 2023 Apr 27]. Available from: <https://www.gob.mx/ceav/documentos/guia-simplificada-para-la-atencion-a-victimas-de-trata-de-personas>
10. Jordan Greenbaum V, Dodd M, McCracken C. A Short Screening Tool to Identify Victims of Child Sex Trafficking in the Health Care Setting. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2015;34(1):33–7.
11. Kaltiso SAO, Greenbaum VJ, Agarwal M, McCracken C, Zmitrovich A, Harper E, *et al.* Evaluation of a Screening Tool for Child Sex Trafficking Among Patients With High-Risk Chief Complaints in a Pediatric Emergency Department. *Academic Emergency Medicine*. 2018 Nov 1;25(11):1193–203.



Pediculosis: rompiendo el estigma. Actualidades en su prevención y tratamiento

Pediculosis: breaking the stigma. Updates on its prevention and treatment.

Rodrigo Lomelí Valdez,¹ María Teresa García Romero²

ANTECEDENTES

Los piojos son insectos ectoparásitos hematófagos ápteros (sin alas) que pertenecen al parvorden *Phthiraptera* y a la superfamilia *Anoplura*, conocida como piojos chupadores.¹ A diferencia de otros ectoparásitos, los piojos pasan todo su ciclo de vida en el humano. La pediculosis es la infestación humana originada por piojos y puede ser causada por tres distintos tipos: *Pediculus humanus var capitis* (piojos de la cabeza), *Phthirus pubis* (piojos del pubis o ladillas) y *Pediculus humanus var corporis* (piojos de la ropa).²

Epidemiología

Los piojos se encuentran en todo el mundo y pueden afectar a personas de cualquier edad, sexo, raza o estatus socioeconómico. La prevalencia de la pediculosis de la cabeza es mayor en niños, con un pico entre los 3 a 11 años, con reportes en México incluso hasta de un 25% en este grupo etario. Esto se debe al mayor contacto físico directo que se tiene entre los niños. Es más prevalente en las mujeres, asociado con el pelo largo. La transmisión se produce, predominantemente, a través del contacto directo entre la cabeza del huésped y otra cabeza. Es menos frecuente la transmisión por fómites, como: cepillos, peines, broches, ropa de cama, cascos y sombreros.³⁻⁶

¹ Médico residente de Dermatología pediátrica.

² Médico adscrito al servicio de Dermatología pediátrica.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 11 de mayo 2023

Aceptado: 13 de julio 2023

Correspondencia

María Teresa García Romero
teregarro@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Lomelí-Valdez R, García-Romero MT. Pediculosis: rompiendo el estigma. Actualidades en su prevención y tratamiento. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (4): 328-336.

Las ladillas o piojos púbicos aparecen con más frecuencia entre los 15 a 40 años, con predominio en los hombres, debido a la mayor cantidad y grosor del vello púbico. La infestación, en su mayoría, es por transmisión sexual, aunque no es exclusiva y puede ocurrir por fómites como: ropa, toallas o sábanas.³

La infestación por los piojos de la ropa es la única asociada con la falta de higiene y pobreza, independientemente de la edad, sexo o etnia.⁷ Las pediculosis de la cabeza y las ladillas se diferencian de las pediculosis del cuerpo porque estos últimos tienen importancia epidemiológica al ser vectores para enfermedades como el tifus epidémico (*Rickettsia prowasekii*), la fiebre recidivante (*Borrelia recurrentis*) y la fiebre de las trincheras (*Bartonella quintana*).⁸

Patogenia

Los piojos son parásitos humanos obligados y, por lo tanto, no pueden vivir en otros huéspedes. Se alimentan de la sangre humana cada 4 a 6 horas y no pueden vivir más de 36 horas fuera del huésped.^{3,7}

Son hemimetábolos, lo que quiere decir que su desarrollo consta de tres fases: huevo o liendre, ninfa y adulto.⁸ La hembra vive alrededor de 30 días, en los que pone entre 5 a 10 huevos por día que miden alrededor de 0.8 mm y se ubican en la base de los pelos.³ Al eclosionar, se encuentra en la fase de ninfa, muy similar al piojo adulto, solo que con menor tamaño y las hembras no pueden poner huevecillos. La ninfa tarda en madurar a la adultez alrededor de siete días.^{3,8}

Las liendres pueden sobrevivir y eclosionar hasta 10 días después de dejar al huésped, pero no lo harán si no hay una temperatura similar a la del cuerpo humano.^{3,9}

Manifestaciones clínicas

En todos los tipos de pediculosis el principal síntoma es el prurito, que suele aparecer de 2 a 6 semanas después de la infestación. Esto es una respuesta principalmente a la saliva o excrementos del piojo. En los casos de reinfestaciones suele aparecer a las 48 horas. En general, pueden encontrarse en todos los sitios de afectación excoriaciones, eritema y descamación de la piel cabelluda.^{3,10}

El piojo de la cabeza *Pediculus humanus var capitis* mide 2 a 3 mm y su infestación se limita a la piel cabelluda, principalmente en el área retroauricular y occipital, con predilección por la nuca. Allí se conserva un mayor calor y los piojos ponen sus liendres. Las liendres se adhieren firmemente al pelo y se encuentran a una distancia entre 0.5 a 1 mm de la piel cabelluda; son de color marrón cuando son viables y blanquecinos cuando han eclosionado.¹¹ **Figura 1**

Las ladillas causadas por *Phthirus pubis*, de aproximadamente de 1 a 2 mm, tienen un cuerpo más ancho y corto que el piojo de la cabeza, que se asemeja a la forma de un cangrejo. Tienen bordes dentados en sus primeras patas; por eso pueden infestar cualquier parte con pelo terminal, con predominio por las áreas con pelo más corto y menos denso.^{12,13}

El 60% de las infestaciones por el piojo del pubis se encuentran en otra ubicación extrapélvica: axilas, bigote, piel cabelluda, cejas y pestañas.^{3,14} En casos de pediculosis en el pubis se han reportado, principalmente, máculas cerúleas causadas por la descomposición de bilirrubina a biliverdina por enzimas en la saliva del piojo. Aunque menos frecuente, también se reporta en casos de pediculosis de la cabeza.¹⁵

El piojo *Pediculus humanus var corporis* es más grande y llega a medir hasta 4 mm. La infestación



Figura 1. Abundantes liendres viables adheridas al pelo en una paciente con pediculosis de la cabeza.

más que en la piel, es en la ropa del huésped. Por ello se les conoce como “piojos de la ropa”. Es infrecuente encontrarse directamente a los piojos o a las liendres en la piel. Su tratamiento se fundamenta, sobre todo, en el desecho de la ropa y sábanas del huésped infestado.^{15,16}

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico y se establece mediante la observación de piojos en el pelo en los casos de *Pediculus humanus var capitis* y *Phthirus pubis*. En el caso de la pediculosis de la cabeza deben buscarse, principalmente, en el área retroauricular y en la nuca.¹⁷ Si se trata

de *Pediculus humanus var corporis* se establece por la observación de liendres o piojos en las costuras de las vestimentas.¹⁸ Hay que recordar que los huevos o liendres viables suelen tener un color marrón a diferencia de los eclosionados que tienen un color blanquecino. Por lo tanto, la observación directa de liendres no hace el diagnóstico y puede indicar una infestación ya tratada con liendres no viables.^{19,20}

Diagnóstico diferencial

La dermatitis seborreica debe diferenciarse de la pediculosis de la cabeza porque la caspa (escama) puede simular la existencia de liendres. La diferencia radica en la fuerte adherencia de las liendres al pelo, a diferencia de la dermatitis seborreica, en la que es fácilmente desprendible. De la misma manera los geles, los aerosoles y otros productos para el pelo pueden dejar residuos que simulen liendres, pero son fácilmente desprendibles.¹⁷ **Figura 2**

Algunas tricodistrofias, como la tricorrexis nodosa con alteraciones en las queratinas del pelo, pueden ser un diagnóstico diferencial de la pediculosis de la cabeza o de la púbica. Se mani-



Figura 2. La dermatitis seborreica frecuentemente se confunde con pediculosis de la cabeza.

fiestan con nódulos blanquecinos en el pelo. Se diferencian por la fragilidad y desprendimiento capilar característicos de las tricodisitrofiás.¹³

Figura 3

La sarna debe diferenciarse de la pediculosis del cuerpo, que tiene surcos característicos y sus ácaros suelen encontrarse en la piel. Gran parte de su ciclo vital, a diferencia de los piojos de la ropa, es en la piel.¹²

Tratamiento

No existe un consenso universal para el tratamiento pero sí se dispone de múltiples fármacos para este fin; su elección debe basarse en la eficacia, el costo, la disponibilidad y la toxicidad de cada uno.¹⁶ Los pediculicidas son la base del tratamiento y pueden indicarse por vía oral o tópica. Esta última se recomienda como primera línea de tratamiento y, en casos resistentes la vía oral.¹⁹ **Cuadro 1**

Los tratamientos tópicos, independientemente del fármaco que se indique, deben aplicarse en dos ocasiones, con una separación de una semana para matar a todas las liendres que pue-

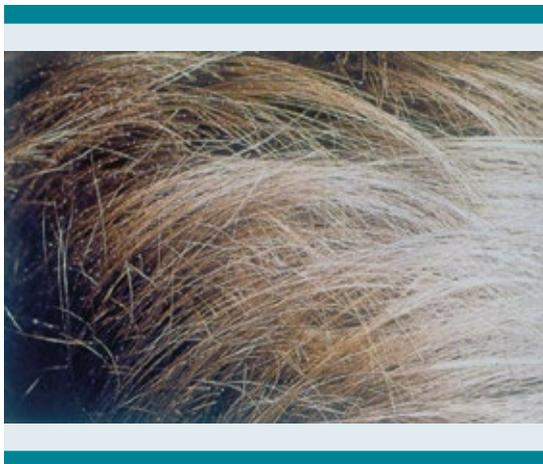


Figura 3. Tricorrexisis nodosa: un diagnóstico poco frecuente, pero con una clínica similar a la pediculosis de la cabeza.

den eclosionar y prevenir las reinfestaciones por medio de fómites.²¹

Existe controversia en cuanto al uso exitoso de tratamientos no pediculicidas, como el petrolato, el aceite de oliva, la mayonesa, el aceite vegetal, el aceite mineral y los extractos de semillas del árbol de Neem que se asocian con una mayor necesidad de tratamientos de segunda línea.²²

Los insecticidas de piretrina, derivados de las flores *Chrysanthemum cinerariaefolium*, pueden encontrarse en lociones, champús, espumas y acondicionadores. Tienen una actividad neurotóxica en los piojos y, en ocasiones, se adiciona butóxido de puperonilo, lo que ralentiza la degradación de las piretrinas en los piojos y aumenta su eficacia. Deben aplicarse en la piel cabelluda durante 10 minutos y luego enjuagar. No es infrecuente el fracaso con este tratamiento por el aumento de la resistencia a este insecticida.^{23,24} En México son poco comercializados los productos piretroides específicos para aplicación contra la pediculosis. Entre los más distribuidos en el mercado se encuentran la permetrina y la fenotrina. Entre otros menos frecuentes están la aletrina y la tetrametrina.²⁴

La permetrina es el piretroide más popular que se utiliza al 1 y 5% en acondicionadores, lociones y cremas. La aplicación para la pediculosis de la cabeza se recomienda durante 10 minutos, con cabello seco, excepto en el caso de los champús. Debe hacerse un enjuague posterior y repetir a los siete días. En el caso de la pediculosis del pubis se recomienda su aplicación en crema durante ocho horas y repetir a los siete días.^{22,23} Se encuentran aprobados por la FDA de Estados Unidos para indicación a niños mayores de dos meses y mujeres embarazadas.⁵ Las tasas de éxito con estos fármacos varían entre 70 y 95%, aunque se ha reportado cada vez más resistencia a estos fármacos.²⁴⁻²⁷

Cuadro 1. Opciones terapéuticas para la pediculosis capitis

Fármaco	Vía de aplicación	Presentación	Dosis	Frecuencia	Existencia en México
Permetrina	Tópica	Solución al 5% Crema al 5% Champú al 5% Champú al 1%*	Aplicar y dejar durante 10 minutos en la piel cabelluda seca	Se aplica en dos ocasiones repitiendo la dosis a los 7 días	Disponible Disponible Disponible Disponible
Fenotrina	Tópica	Solución al 2%	Aplicar y dejar durante 10 minutos en la piel cabelluda seca	Se aplica en dos ocasiones repitiendo la dosis a los 7 días	Disponible
Aletrina	Tópica	Solución al 0.33% adicionada con butóxido de piperonil al 4%	Aplicar y dejar durante 10 minutos en la piel cabelluda seca	Se aplica en dos ocasiones repitiendo la dosis a los 7 días	No disponible
Lindano	Tópica	Champú al 1%*	Aplicar y dejar no más de 5 minutos en la piel cabelluda	Dosis única	No disponible
Malatión	Tópica	Loción al 0.5%	Aplicar y dejar durante 20 minutos en la piel cabelluda seca	Se aplica en una sola dosis, aunque en áreas con resistencia se puede aplicar una segunda dosis a los 7 días	No disponible
Dimeticona	Tópica	Loción al 4%	Aplicar y dejar durante 10 a 30 minutos en la piel cabelluda seca	Se aplica en dos ocasiones repitiendo la dosis a los 7 días	Disponible
Alcohol bencílico	Tópica	Loción al 5%	Aplicar y dejar durante 10 minutos en la piel cabelluda seca	Se aplica en tres ocasiones repitiendo la dosis a los 7 y 14 días	No disponible
Spinosad	Tópica	Suspensión al 0.9%	Aplicar y dejar durante 6 horas en la piel cabelluda seca	Se aplica en una o dos ocasiones, repitiendo la dosis a los 7 días	No disponible
Ivermectina	Tópica	Crema 10 mg/g	Aplicar y dejar durante 10 minutos en la piel cabelluda seca	Se aplica en dos ocasiones repitiendo la dosis a los 7 días	Disponible
Ivermectina	Oral	Tabletas de 6 mg	Ver tabla 2*	Se administra en dos ocasiones repitiendo la dosis a los 7 días	Disponible

*Los champús se deben aplicar con el cabello húmedo.

El lindano es un hidrocarburo clorado que se encuentra como champú al 1% con aplicación durante cinco minutos con efectos adversos, sobre todo neurotóxicos y mielosupresión si se utiliza más del tiempo recomendado. La FDA no recomienda su uso de primera línea, solo como segunda línea de tratamiento en casos resistentes.^{4,19} En México no se encuentra disponible para uso comercial contra piojos en humanos.

El malatión es un organofosforado inhibidor de la colinesterasa. Se encuentra como loción al 0.5% y se recomienda la aplicación tópica durante 20 minutos para pediculosis de la cabeza y durante

Se aplica en una o dos ocasiones, repitiendo la dosis a los 7 días

8 a 12 horas para pediculosis púbica.²⁸ Cuenta con aprobación de la FDA para niños mayores de seis años.⁴ En México no se encuentra disponible para su uso en humanos.

El alcohol bencílico se encuentra como loción al 5%, aprobado por la FDA para niños mayores de seis meses. No es ovicida, los estudios reportan 75% de erradicación con dos aplicaciones de 10 minutos a los 7 y 14 días. No se encuentra disponible en México a esta concentración, aunque sí en otras formulaciones al 0.9% en asociación con otros pediculicidas.^{4, 28}

El spinosad es un insecticida derivado de la fermentación de una actinobacteria llamada *Saccharopolyspora spinosa*; actúa alterando la función de los receptores nicotínicos y gamma-aminobutíricos del piojo. Está aprobado por la FDA, realmente se absorbe poco por la piel y se encuentra en suspensión tópica al 0.9%. Se recomienda una sola aplicación durante 6 horas en la piel cabelluda, aunque puede aplicarse una segunda dosis a los siete días.²⁹

La dimeticona es un aceite de silicona utilizado como emoliente. Se encuentra como lociones o geles al 4%. Bloquea la capacidad del piojo para excretar agua y causa su muerte por bloqueo osmótico. Sus resultados son similares al tratamiento tópico con malatión y permetrina. La eficacia con la segunda aplicación reportada es variable y se encuentra entre 66 a 93%.³⁰⁻³²

La ivermectina es un agente antihelmíntico que aumenta la permeabilidad celular por iones de cloruro, lo que hace una hiperpolarización y paraliza y mata al piojo. Su presentación es tópica al 0.5-1% y debe aplicarse durante 10 minutos. Cuenta con indicación para niños mayores de seis meses de edad.^{4,30} Hay estudios que reportan tasas de éxito para la erradicación con dos dosis entre 75 a 90%.²⁷⁻³⁰

La ivermectina oral representa una buena opción en casos resistentes. El 95% de los pacientes tratados en los días 1 y 8 con ivermectina oral estaban libres de piojos a los 15 días en comparación con la vía tópica 62 al 90%.^{24,31} Es importante que el tratamiento con la ivermectina se utilice en dos ocasiones porque la formulación oral no tiene actividad contra las liendres, a diferencia de la formulación tópica.^{4,26} La ivermectina oral no se recomienda en niños con peso menor a 15 kg o en embarazadas. La dosis recomendada se calcula según el peso del paciente y se especifica en el **Cuadro 2**. Es importante hacer hincapié en recordar administrar la segunda dosis a los 7 a 10 días. Su aplicación se recomienda para cualquier tipo de infestación por piojos.⁴

La trimetoprima-sulfametoxazol se indicaba como agente antipediculoso, pero en la actualidad ya no se recomienda porque aumenta el índice de resistencia bacteriana, con una eficacia menor a la reportada en tratamientos tópicos.^{19,33} A su vez, los carbamatos como el carbaril ya se han retirado del mercado por su baja eficacia.³³

Al tratamiento médico se le puede agregar el mecánico para eliminar piojos, liendres y sus restos con un peine especial, coloquialmente conocido como "liendrera" que debe contar con una separación entre cada púa de 0.2 a 0.3 mm para poder retirar las liendres o sus restos. De preferencia, debe utilizarse con el cabello

Cuadro 2. Dosis recomendadas de ivermectina por vía oral para el tratamiento de la pediculosis

Peso	Dosis recomendada
Menores de 15 kg	Seguridad y eficacia no establecida
15-25 kg	3 mg
26-44 kg	6 mg
45-64 kg	9 mg
Mayores de 64 kg	12 mg

húmedo porque esto limita la movilidad del piojo.³³ En los casos de formación de plica polónica (pelos enredados de manera irreversible) se recomienda el corte del pelo de esa área. El corte del pelo al ras de la piel cabelluda puede ser un tratamiento eficiente, pero con una gran afectación psicológica en los pacientes.

Prevención

La infestación puede prevenirse con las medidas de higiene básicas: no compartir objetos de uso personal, como cepillos, peines, sombreros, gorros, almohadas, etc.^{4,19} El contagio es por ninfas o piojos y, en casos con adecuada temperatura, incluso por las liendres.^{3,33}

Si bien existen varias formulaciones aprobadas para su venta en aerosol con concentraciones bajas de insecticida como repelentes, no existe evidencia actual de que su uso prevenga el contagio con piojos. De la misma manera, no se encuentra indicada la profilaxis con ivermectina por vía oral o algún pediculicida.³⁴

No existe razón alguna para aislar a un paciente por el diagnóstico de pediculosis. Es suficiente con iniciar el tratamiento y fortalecer las medidas de prevención al no mantener contacto directo con la cabeza del paciente y con los posibles fómites. Se recomienda la revisión y el tratamiento también de personas con contacto estrecho, como cuidadores o familiares. Hay poca evidencia referente a la utilidad de la desinfección de la ropa en el caso de la pediculosis de la cabeza y púbica, pero se recomienda lavar la ropa de cama y otras prendas utilizadas con agua caliente a más de 66 °C y no utilizarla durante dos semanas para asegurar la eliminación de las liendres.^{19,23} No hay razón para que los niños con pediculosis y que siguen las medidas mencionadas no puedan asistir a la escuela. Se han reportado estudios en los que la estigmatización y aislamiento que produce esta conducta

por ciertos centros repercute de manera negativa en el niño.^{35,36}

Es importante recalcar que la coexistencia de liendres no implica que hay infestación actual porque pueden ser restos no viables, sobre todo después del tratamiento, y su retiro solo se puede lograr con los cepillos dentados.¹⁹

Se carece de protocolos uniformes para el tratamiento intrahospitalario de pediculosis. En algunos centros se utilizan medidas de aislamiento de contacto, mientras que en otros no se realiza ningún tipo distinto al tratamiento habitual de las medidas de higiene básicas.^{4,37}

Las guías de práctica clínica mexicanas, así como la “Norma Oficial Mexicana para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de infecciones nosocomiales” y la “Norma Oficial para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las enfermedades transmitidas por vector” no establecen ningún tipo de aislamiento para pacientes con pediculosis, salvo las consideradas pertinentes por los comités de cada institución.³⁸⁻⁴¹

En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) el procedimiento es el aislamiento de tipo contacto hasta 24 horas posteriores de haber terminado el tratamiento. El aislamiento de contacto en el INP considera el lavado de manos antes y después de tocar al paciente u objetos potencialmente contaminados y antes de atender a otro paciente. Además, el uso de bata y guantes se indica cuando existe la posibilidad de contaminarse con alguna sustancia. Finalmente, este tipo de aislamiento considera que los objetos contaminados con material infectante deben descartarse o empaquetarse y rotularse antes de enviarlos para su descontaminación y reprocesamiento.²⁰ La recomendación general para la prevención de contagios es el tratamiento temprano y completo de los casos y evitar el contacto directo con el

área infestada o con los fómites, evitando crear un estigma alrededor del paciente.³⁸

Referencia y seguimiento

En ciertos casos las escoriaciones producidas por el rascado pueden infectar y producir piodermia, impetiginización, linfadenopatía y bacteremia. En estos casos se recomienda referir al pediatra para administrar tratamiento antibiótico o antifúngico sistémico.

Los pacientes en quienes la infestación es recurrente o sin respuesta al tratamiento previo deben enviarse a la atención del dermatólogo. Además, en los casos de dermatitis atópica grave pueden exacerbarse los cuadros por la infestación, o en casos de alopecia requerir la valoración y tratamiento por un dermatólogo.

A nivel emocional, por el estigma social que aún prevalece en la sociedad, puede afectar la calidad de vida del paciente por lo que debe interrogarse esta área y referir al personal de salud mental adecuado si se considera necesario.

Se recomienda valorar al paciente a las dos semanas de haber iniciado el tratamiento para valorar la eficacia. En caso de haberse cumplido correctamente no deberían encontrarse piojos, de lo contrario será necesario valorar la resistencia al tratamiento o un mal apego.

CONCLUSIONES

La pediculosis es una enfermedad frecuente en la población pediátrica, pero no siempre debidamente tratada y no pocas veces estigmatizada. Debe indicarse un tratamiento eficaz basado en las características médicas y sociales de cada paciente y establecer las medidas de prevención pertinentes para evitar reinfestaciones y contagios. Se insiste en la necesidad de evitar medidas o tratamientos innecesarios que puedan afectar al paciente en su salud física y mental.

Agradecimientos

A la doctora Hilda Guadalupe Hernández Orozco y al Comité de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (CIAAS) del Instituto Nacional de Pediatría.

REFERENCIAS

1. Durden LA, Musser GG. The sucking lice (insecta, Anoplura) of the world: a taxonomic checklist with records of mammalian hosts and geographical distributions, *AmMuseum-NaturalHistory* 1996; 218 (1): 12-49.
2. Pratt HD, Litting KS, Gratz NG. Release: Human Lice of public health importance, *Communicable Disease Center*, 1961; 74:8265
3. Melnking TL, Burkhart CG, Burkhart CN. Ectoparasitic diseases in dermatology: reassessment of scabies and pediculosis. *Advances in Dermatology* 1999; 15 (1): 67-108
4. Nolt D, Moore S, Yan AC, Melnick L. AAP Committee on Infectious Diseases, Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Section on Dermatology. Head Lice. *Pediatrics* 2022; 150 (4): e2022059282
5. Scanni G, Bonifazi E. Viability of the head louse eggs in pediculosis capitis. A dermatoscopy study. *Eur J Pediatr Dermatol* 2016; 201 (4): 20-26.
6. Quiroz-Herbert MA, Reyes Hernández KL, Sánchez-Chavez NP, Reyes-Gómez U, Hernández-Lira S, Reyes-Hernández D. Pediculosis. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2015; 32 (1): 22-25.
7. Falagas ME, Matthaiou DK, Rafailidis PI, Panos G, Pappas G. Worldwide Prevalence of Head Lice. *Emerg Infect Dis* 2008; 14 (9): 1493-4.
8. Johnston JS, Yoon KS, Strycharz JP, Pittendrigh BR, Clark JM. Body lice and head lice (Anoplura: Pediculidae) have the smallest genomes of any hemimetabolous insect reported to date. *J Med Entomol* 2007; 44 (6): 1009-12.
9. Cummings C, Finlay JC, MacDonald NE. Head lice infestations: A clinical update. *Pediatrics & Child Health* 2018; 23 (1): e18-e24.
10. Light JE, Touns MA, Reed DL. What's in a name: the taxonomic status of human head and body lice. *Mol Phylogenet Evol* 2008; 47: 1203-16.
11. Cummings C. Head lice infestations: A clinical update. *Paediatr Child Health* 2004; 9(9): 647-57.
12. Alarcón-Hernández H, Hinostroza-Da-Conceicao D, Santamaria-G V. Pediculosis pubis presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2001;10 (3): 130-34.
13. Rodríguez JH, Díaz CJ. *Tricorrexis nudosa* adquirida. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2016; 24 (2):138-40.
14. López-García JS, García-Lozano I, Martínez Garchitorea J. Phthiriasis palpebral: diagnóstico y tratamiento. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 78 (7): 365-74.

15. Lokhande AJ, Soni R, Dhali TK. Macula Ceruleae with Head Louse. *Indian Dermatol Online J* 2019; 10 (4): 492-93.
16. Barker SC, Barker D. Killing. Clothes Lice by Holding Infested Clothes Away from Hosts for 10 Days to Control Louseborne Relapsing Fever, Bahir Dah, Ethiopia. *Emerg Infect Dis* 2019; 25 (2): 304-10.
17. Fu YT, Yao C, Deng YP. Human pediculosis, a global public health problem. *Infect Dis Poverty* 2022; 11 (1): 58-64.
18. Nutanson I, Steen C, Schwartz RA. Pediculosis corporis: an ancient itch. *Acta Dermatovenerol Croat* 2007; 15: 33-8.
19. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Barankin B, Hon KL. Pediatrics: how to manage pediculosis capitis. *Drugs Context* 2022; 14 (11): 11-13.
20. González-Rivera A, Rosas-Ruiz A, Hernández-Martínez, Victoria-Rodríguez C, Hernández-Hernández D, Bolaños-Rodríguez E, et al. Comunicado: Plan de prevención y control de infecciones. Instituto Nacional de Pediatría, 2015.
21. Ahmad HM, Abdel-Aziz ES, Abdel-Aziz RT. Assessment of topical versus oral ivermectin as a treatment for head lice. *Dermatol Ther* 2014; 27 (5): 307-10.
22. Flinders DC, De-Schweinitz P. Pediculosis and scabies. *Am Fam Physician* 2004; 15; 69 (2): 341-8.
23. Burkhart CN. Fomite transmission with head lice: A continuing controversy. *Lancet* 2003; 361 (9352): 99-100.
24. Johnson J. Pyrethrins versus Pyrethroids: what's the difference? 2021: EPA-HQ-OPP-2011-0885
25. Durand R, Bouvresse S, Berdjane Z, Izri A, Chosidow O, Clark JM. Insecticide resistance in head lice: clinical, parasitological and genetic aspects. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (4): 338-44.
26. Meinking TL, Entzel P, Villar ME, Vicaria M, Lemard GA, Porcelain SL. et al. Comparative efficacy of treatments for pediculosis capitis infestations: update 2000. *Arch Dermatol* 2001; 137 (3): 287-92.
27. Lebwahl M, Clark L, Levitt J. Therapy for head lice based on life cycle, resistance, and safety considerations. *Pediatrics* 2007; 119 (5): 965-74.
28. Durand R, Bouvresse S, Berdjane Z, Izri A, Chosidow O, Clark JM. Insecticide resistance in head lice: clinical, parasitological and genetic aspects, *Clinical Microbiology and Infection* 2012;18(4):7-14
29. Seiler JC, Keech RC, Aker JL. Spinosad at 0.9% in the treatment of scabies: Efficacy results from 2 multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(1):97-103.
30. Deeks LS, Naunton M, Currie MJ, Bowden FJ. Topical ivermectin 0.5% lotion for treatment of head lice. *Ann Pharmacother*. 2013;47(9):1161-1167
31. Burgess IF, Brown CM, Lee PN. Treatment of head louse infestation with 4% dimeticone lotion: randomized controlled equivalence trial. *BMJ*. 2005; 330(7505):1423
32. Pollack RJ. Head lice infestation: Single drug versus combination therapy. *Pediatrics* 2001;108(6):1393.
33. Barker SC, Altman PM. A randomized, assessor blind, parallel group comparative efficacy trial of three products for the treatment of head lice in children melaleuca oil and lavender oil, pyrethrins and piperonyl butoxide, and a "suffocation" product. *BMC Dermatol*. 2010;10(6):6-10
34. Bonanno M, Lee OS, Sayed C. Decreases in scabies and lice cases among the pediatric and adult populations during COVID-19. *Pediatr Dermatol*. 2022;39(5):737-739.
35. Hurst SK, Dotson JAW, Butterfield P, Corbett CF, Oneal G. Stigma resulting from head lice infestation: A concept analysis and implications for public health. *Nurs Forum*. 2020;1:1-7.
36. Coates SJ, Thomas C, Chosidow O, Engelman D, Chang AY. Part II – Ectoparasites: Pediculosis and Tungiasis, *J Am Acad Dermatol* 2020 Mar;82(3):551-569
37. Unidad de Medicina Preventiva. SESCOAM. Comunicado: Actuaciones ante pacientes con pediculosis. Hospital Virgen de la Luz, España. 2006
38. Diagnóstico y tratamiento de pediculosis capitis en escolares y adolescentes. México: Instituto Mexicano del Seguro Social: 2013
39. Norma Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales. Secretaría de Salud, México, 2005
40. Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2010, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las enfermedades transmitidas por vector. Secretaría de Salud, México, 2010
41. Cristerna Tarrasa GH, Hernández-Orozco H, Arias de la Garza E, González Saldaña N. Actualización de las precauciones estándar y específicas de aislamiento para la prevención de las infecciones asociadas a la atención en salud. *Acta Pediatr Méx* 2021; 42 (2): 74-84

Comentario al artículo: *Vacuna bivalente de profusión F en el embarazo para prevenir la enfermedad por el virus sincitial respiratorio en lactantes*

Comment to the article: Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants.

Felipe Aguilar Ituarte

El virus sincitial respiratorio es una de las principales causas de infecciones graves de las vías respiratorias inferiores en lactantes. A pesar de la tremenda carga de salud causada por este virus, han pasado más de 60 años hasta conseguir, con éxito, una vacuna aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, tal como sucedió recientemente para su indicación en adultos de 60 años y más.

La aparición del fenómeno SARS-CoV-2 trajo consigo un incremento de la morbilidad y mortalidad global y una necesidad de implementar estrategias de intervención no farmacéuticas para infección respiratoria aguda; así mismo, dio lugar a una modificación de los patrones de los canales endémicos de las infecciones por virus sincitial respiratorio, con respecto al *momentum* anual y la tasa máxima de casos.

El aumento en la aplicación de las técnicas moleculares para la adecuada secuenciación del genoma completo y la mejor nomenclatura de las cepas del virus sincitial respiratorio han permitido perfilar a más vacunas: de subunidades, vectores virales, ácidos nucleicos, vivas atenuadas y de proteínas prefusionadas (RSVpreF); está última, es la más cercana a su aprobación e indicación en poblaciones de alto riesgo.

En el mes de abril del 2023 apareció publicado un estudio Fase III (es decir, probado en extensos grupos poblaciones) de la vacuna bivalente

Coordinador de la Unidad de Publicaciones Médicas. Editor en jefe de Acta Pediátrica de México
Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Correspondencia

Felipe Aguilar Ituarte
aguilarituarte@outlook.com

Este artículo debe citarse como: Aguilar-Ituarte F. Comentario al artículo: Vacuna bivalente de profusión F en el embarazo para prevenir la enfermedad por el virus sincitial respiratorio en lactantes. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (4): 337-339.

prefusionada F contra el virus sincitial respiratorio. La pregunta fundamental de este estudio fue saber si la vacunación durante el embarazo podría reducir la carga de enfermedades respiratorias inferiores asociada al virus sincitial en recién nacidos y menores de seis meses.

Vacunar a la madre en algún momento del embarazo ha sido una estrategia de prevención para algunas enfermedades de los niños en los primeros años de la vida: tosferina, tétanos, influenza y SARS CoV-2; sin duda, este es un avance importante en las intervenciones no farmacológicas para la contención de las enfermedades infecciosas.

Este estudio Fase III es un ensayo clínico controlado, doble ciego, efectuado en 18 países. Se asignó al azar en una proporción de 1:1, mujeres embarazadas de 24 a 36 semanas para recibir una sola inyección intramuscular de 120 µg de una vacuna prefusionada de virus sincitial respiratorio bivalente a base de proteína F vacuna o placebo. Los dos puntos finales primarios de eficacia fueron:

1. Enfermedad respiratoria grave asociada al virus sincitial respiratorio que requirió atención médica.
2. Enfermedad asociada al virus sincitial respiratorio no grave que requirió atención médica entre los 90, 120, 150 y 180 días después del nacimiento.

Recibieron la vacuna 3,682 madres participantes y 3,676 placebo; 3,570 y 3,558 infantes se evaluaron en el seguimiento.

Los resultados fueron:

El criterio de éxito para la eficacia de la vacuna fue cumplido con respecto a un punto final primario.

Para enfermedad grave y en los 90 días posteriores al nacimiento se documentó en seis recién nacidos de mujeres del grupo de vacunadas y 33 recién nacidos hijos de mujeres que recibieron placebo (eficacia de la vacuna: 81.8%; IC99.5%: 40.6-96.3).

Para enfermedad grave en el transcurso de los 180 días posteriores al nacimiento se documentaron 19 casos en el grupo de mujeres vacunadas y 62 casos en el de placebo (eficacia de la vacuna: 69.4%; IC58%: 44.3-84.1).

Para enfermedad asociada al virus sincitial respiratorio que requirió atención médica en el transcurso de los 90 días siguientes se documentó en 24 recién nacidos del grupo de mujeres vacunadas y 56 lactantes mujeres del grupo placebo (eficacia de la vacuna: 57.1%; IC99.5%: 14.7-79.8).

No se documentaron señales de inseguridad de la vacuna en madres participantes o en neonatos y niños pequeños hasta 24 meses de edad. La incidencia de eventos adversos informados en el primer mes posterior a la inyección o en el transcurso de un mes después del nacimiento fue similar en el grupo de la vacuna.

Algunas conclusiones de este análisis preliminar de la vacuna bivalente prefusionada contra el virus sincitial respiratorio y administrada durante el embarazo es que fue segura y eficaz contra la enfermedad grave, con repercusión, a su vez, aunque de forma más discreta, en la infección de las vías respiratorias inferiores asociada al virus sincitial respiratorio no grave y que requiere atención médica, pues no alcanzó el éxito estadístico.

Algunas limitantes del estudio fueron la exclusión de mujeres con embarazo de alto riesgo, incluidos los embarazos múltiples, o que tenían



riesgo de parto prematuro (en donde el virus sincitial respiratorio es de mayor incidencia); así mismo, no se tienen datos suficientes de su repercusión en países de bajos ingresos en donde el virus causa mayores estragos.

En conclusión: los datos de este artículo, aunque preliminares, pero promisorios, aunados a la reciente aprobación del anticuerpo monoclonal humano de vida media prolongada *Nirsevimab*, ayudará a aliviar la carga de morbilidad y mortalidad causada por epidemias anuales de infecciones por virus sincitial respiratorio, sobre

todo en la población con mayor incidencia que son los menores de seis meses.

El estudio de Kampmann y colaboradores proporciona una base excelente para avanzar con confianza con las vacunas maternas contra el virus sincitial respiratorio.

FUENTE DE INFORMACIÓN

Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med* 2023; 388:1451-64. doi:10.1056/NEJMoa2216480

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

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 anomalía: 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.