

# Acta *Pediátrica* *de México*

[https://doi.](https://doi.org/10.1016/j.actpedi.2024.05.001)

Volumen 45 Número 3  
mayo-junio, 2024

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

## EDITORIAL

La tormenta perfecta o los grandes retos del cambio climático para la salud infantil

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Perfil clínico y epidemiológico de niños con diagnóstico de neoplasias del sistema nervioso central en un hospital de alto nivel

Deterioro clínico del paciente oncológico pediátrico según la EVATH en un hospital de tercer nivel

## CASOS CLÍNICOS DE INTERÉS ESPECIAL

Point of care Ultrasound in skin lesions, an atypical case report

Nevo melanocítico congénito gigante con Ganglioneuroma cutáneo y metaplasia adiposa. Divergencia en tumores derivados de la cresta neural

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

Complicaciones trombóticas en pacientes pediátricos con patologías oncológicas: Una visión general

## SALUD PÚBLICA. DESAFÍOS EN EL CAMPO DE LA PEDIATRÍA

Resistencia antimicrobiana y su impacto en enfermedades infecciosas en la edad pediátrica

## CRITERIOS PEDIÁTRICOS

Abordaje inicial de hematuria en pediatría

Cómo se calcula la fecha de caducidad de los medicamentos

## NOTICIAS E INNOVACIÓN EN PEDIATRÍA

El impacto de la vacunación a cincuenta años de la implementación del Programa Ampliado de Vacunación

## CARTA AL EDITOR

Carta al editor con relación al artículo: "Síndrome de Alienación Parental: Un Concepto que Actualmente debe ser Considerado en Desuso"

**Editor emérito\***

Dr. Jorge Espino Vela

**Editor en jefe**

Dr. Felipe Aguilar Ituarte

**Editor ejecutivo**

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 Loredo Abdala

Dra. María Antonieta Mora Tiscareño

Dr. Jaime Ramírez Mayans

Dr. Rogelio Paredes Aguilera

Dra. Cecilia Ridaura Sanz

Dr. Roberto Rivera Luna

*Instituto Nacional de Pediatría*

**Editores de sección**

Dra. Lorena Suarez Idueta

Dr. Arturo Perea Martínez

**Artículos originales**

Dr. Marcelino Esparza Aguilar

Dra. Ana Luisa Rodríguez Lozano

*Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

**Artículo de revisión a propósito de un caso clínico**

Dra. Roció 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.*

**Salud pública. Desafíos en el campo de la pediatría**

Dra. Lorena Suarez Idueta

Dr. Arturo Perea Martínez

**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*

Dr. 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*

Dr. 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*

Dr. 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 45, Número 3, mayo-junio 2024

## CONTENIDO

## CONTENTS

### EDITORIAL

- 195 **La tormenta perfecta o los grandes retos del cambio climático para la salud infantil**  
*Rocío Aidee Castillo-Cruz*

### EDITORIAL

- 195 **The perfect storm or the great challenges of climate change for children's health**  
*Rocío Aidee Castillo-Cruz*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 199 **Perfil clínico y epidemiológico de niños con diagnóstico de neoplasias del sistema nervioso central en un hospital de alto nivel**  
*Anggy Valentina Soto Manzano, Lina María Martínez Sánchez, Manuela Arboleda Rojas, Ana Paulina Pamplona Sierra, Andrés David Aránzazu Ceballos*
- 209 **Deterioro clínico del paciente oncológico pediátrico según la EVATH en un hospital de tercer nivel**  
*Scheybi Teresa Miralda Méndez*

### ORIGINAL ARTICLES

- 199 **Clinical and epidemiological profile of children diagnosed with neoplasms of the central nervous system in a high-level hospital**  
*Anggy Valentina Soto Manzano, Lina María Martínez Sánchez, Manuela Arboleda Rojas, Ana Paulina Pamplona Sierra, Andrés David Aránzazu Ceballos*
- 209 **Clinical deterioration of the pediatric cancer patient according to the EVATH in tertiary care center**  
*Scheybi Teresa Miralda Méndez*

### CASOS CLÍNICOS DE INTERÉS ESPECIAL

- 218 **Point of care Ultrasound in skin lesions, an atypical case report**  
*Nerea González Arza, Fidel Gallinas Victoriano, Mercedes Herranz Aguirre, Giuseppa Antona, Lotfi Ahmed Mohamed, María Ansó Mota*
- 223 **Nevo melanocítico congénito gigante con Ganglioneuroma cutáneo y metaplasia adiposa. Divergencia en tumores derivados de la cresta neural**  
*Daniel Hernández Arrazola, Rodrigo Díaz Machorro, Miguel Ángel Santiago Montor, Lorena Echeverría Vargas, Miguel Lara Blanco, Eymard Cruz González, Estela Pérez Muñoz, Alma Hernández Pérez, Rodolfo Rodríguez Jurado*

### CLINICAL CASES OF SPECIAL INTEREST

- 218 **Ecografía en el punto de atención en lesiones cutáneas, reporte de un caso atípico**  
*Nerea González Arza, Fidel Gallinas Victoriano, Mercedes Herranz Aguirre, Giuseppa Antona, Lotfi Ahmed Mohamed, María Ansó Mota*
- 223 **Giant congenital melanocytic nevus with cutaneous Ganglioneuroma with adipocytic metaplasia. Divergency in neural crest stem cell-derived tumors**  
*Daniel Hernández Arrazola, Rodrigo Díaz Machorro, Miguel Ángel Santiago Montor, Lorena Echeverría Vargas, Miguel Lara Blanco, Eymard Cruz González, Estela Pérez Muñoz, Alma Hernández Pérez, Rodolfo Rodríguez Jurado*

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 229 **Complicaciones trombóticas en pacientes pediátricos con patologías oncológicas: Una visión general**  
*Andrés David Aránzazu Ceballos, Manuela Rendón Díez, Laura Herrera Almanza, Lina María Martínez-Sánchez*

### REVIEW ARTICLE

- 229 **Thrombotic complications in pediatric patients with oncological diseases: An overview**  
*Andrés David Aránzazu Ceballos, Manuela Rendón Díez, Laura Herrera Almanza, Lina María Martínez-Sánchez*

## **SALUD PÚBLICA. DESAFÍOS EN EL CAMPO DE LA PEDIATRÍA**

- 240 **Resistencia antimicrobiana y su impacto en enfermedades infecciosas en la edad pediátrica**  
*Celia M. Alpuche Aranda, Gabriela Echániz Avilez*

## **CRITERIOS PEDIÁTRICOS**

- 252 **Abordaje inicial de hematuria en pediatría**  
*Ana Cecilia Navarro Ramírez, Lilian Reyes Morales, Ximena Cortés Núñez, Ma. Cristal García Nájera, Aurora Bojórquez Ochoa, Edna Idalia Osorio Contla, Ana Zoé Sarmiento Baeza*
- 257 **Cómo se calcula la fecha de caducidad de los medicamentos**  
*José Eduardo Perusquia García*

## **NOTICIAS E INNOVACIÓN EN PEDIATRÍA**

- 263 **El impacto de la vacunación a cincuenta años de la implementación del Programa Ampliado de Vacunación**  
*Felipe Aguilar Ituarte*

## **CARTA AL EDITOR**

- 265 **Carta al editor con relación al artículo: "Síndrome de Alienación Parental: Un Concepto que Actualmente debe ser Considerado en Desuso"**  
*Alejandro Mendoza Amaro*

## **PUBLIC HEALTH. CHALLENGES IN THE PEDIATRIC FIELD**

- 240 **Antimicrobial resistance and its impact on pediatric infectious diseases**  
*Celia M. Alpuche Aranda, Gabriela Echániz Avilez*

## **PEDIATRICS CRITERIA**

- 252 **Initial approach to hematuria in children**  
*Ana Cecilia Navarro Ramírez, Lilian Reyes Morales, Ximena Cortés Núñez, Ma. Cristal García Nájera, Aurora Bojórquez Ochoa, Edna Idalia Osorio Contla, Ana Zoé Sarmiento Baeza*
- 257 **How the expiry date of medications is calculated**  
*José Eduardo Perusquia García*

## **NEWS AND INNOVATION IN PEDIATRICS**

- 263 **The impact of vaccination fifty years after the implementation of the Expanded Program Immunization**  
*Felipe Aguilar Ituarte*

## **LETTER TO THE EDITOR**

- 265 **Letter to the editor regarding the article: "Parental Alienation Syndrome: A Concept That Should Currently Be Considered Out of Use"**  
*Alejandro Mendoza Amaro*



<https://doi.org/10.18233/apm.v45i3.2881>

## La tormenta perfecta o los grandes retos del cambio climático para la salud infantil

The perfect storm or the great challenges of climate change for children's health.

Rocío Aidee Castillo Cruz

El cambio climático es un tema del cual se hablado como moda, controversia, político y económico, pero: ¿qué significa el calentamiento global del planeta para la salud y el bienestar de todos los que habitamos en algún punto de este lugar llamado Tierra? En mi opinión y la de expertos que a continuación comentaré, los principales afectados de la degradación de nuestro medio ambiente son los niños, niñas y las generaciones futuras.<sup>1</sup>

En 2022 el Panel Intergubernamental sobre Cambio Climático, o IPCC por sus siglas en inglés, declaró que, a partir del siglo XIX, las actividades humanas son el principal impulsor del cambio climático a través de las modificaciones antropogénicas persistentes en la composición de la atmósfera o en el uso de la tierra.<sup>1</sup>

El cambio climático incrementará los gastos en salud, por lo tanto, las brechas de desigualdad y pobreza;<sup>2</sup> en consecuencia, es la mayor amenaza a la que se enfrentan las niñas, niños y jóvenes debido a los siguientes factores:

1. Inmadurez biológica que confiere menor capacidad para soportar y adaptarse a fenómenos meteorológicos externos, además de “limitada capacidad de decisión”.<sup>2</sup>

Médico Pediatra e Investigador en Ciencias Médicas en Salud Ambiental, Unidad de Investigación en Epidemiología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

### ORDICD

Rocío Aidee Castillo Cruz  
0000-0001-5418-3680

### Correspondencia

Rocío Aidee Castillo Cruz  
rcastilloc@pediatria.gob.mx

**Este artículo debe citarse como:** Castillo Cruz RA. La tormenta perfecta o los grandes retos del cambio climático para la salud infantil. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (3): 195-197.



2. Comportamiento social, al tener mayor confianza, curiosidad e iniciativa hacia su entorno, su conducta favorece una mayor exposición inadvertida a su medio ambiente, principalmente en los dos primeros años de la vida por su contacto cercano con el suelo.<sup>2</sup>
3. Mayor consumo energético y metabólico, porque fisiológicamente tienen sistemas que aún están en desarrollo. Los niños en particular, durante los primeros diez años de vida, inhalan, ingieren y absorben a través del cuerpo más sustancias tóxicas por kilogramo de peso que un adulto, tienen menor capacidad de desintoxicación y eliminación de contaminantes y agentes externos, por lo que sus efectos adversos serán más graves y/o persistentes. Por ejemplo, en la exposición a plaguicidas organoclorados como el DDT estos compuestos actúan por efecto transgeneracional, lo que quiere decir que a través de mecanismos epigenéticos la exposición de un individuo puede expresarse en su hijo o nieto.<sup>3</sup>

#### Resiliencia y adaptación: objetivos del desarrollo sostenible

La Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, aprobada en septiembre de 2015 por la Asamblea General de las Naciones Unidas, establece una visión transformadora hacia la sostenibilidad económica, social y ambiental de los 193 Estados Miembros que la suscribieron como guía de referencia.<sup>4</sup> El conocimiento de los 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) asociados a esta Agenda ayuda a evaluar el punto de partida de los países de la región de América Latina y del Caribe para analizar y formular los medios para alcanzar esta nueva visión del desarrollo sostenible, que se expresó de manera colectiva y quedó plasmada en la Agenda 2030. Los ODS también son una herramienta de planificación para los

países, tanto a nivel nacional como local.<sup>4</sup> ¿Qué disciplinas pueden apoyar estas iniciativas?

#### Salud Ambiental Pediátrica

Las exposiciones ambientales son responsables de una cuarta parte de las tasas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Los efectos combinados de la contaminación del aire ambiente exterior y la del aire doméstico se asocian a 6,7 millones de muertes prematuras cada año. Se estima que en 2019 la contaminación del aire ambiente (exterior) provocó en todo el mundo 4,2 millones de muertes prematuras.<sup>5</sup> Los profesionales de atención primaria son quienes trabajan en una posición privilegiada para detectar e intervenir en asuntos de salud ambiental, sin embargo, hay falta de formación específica dirigida a la salud y los efectos del medio ambiente no ocupacional. La literatura internacional muestra que los profesionales de la salud de atención primaria tienen habilidades limitadas para abordarlos.<sup>6-7</sup>

#### CONCLUSIÓN

La *Salud Ambiental Pediátrica* es, por lo tanto, indispensable como disciplina en el currículo médico desde la atención primaria hasta especialidad, y se debe incluir en la formación de todos los profesionales y áreas afines a la salud.

La capacitación en materia ambiental en programas de medicina en licenciatura y posgrado, así como en enfermería y carreras relacionadas con la salud urge se integre al quehacer clínico y de investigación médica. La inclusión de la historia clínica ambiental nos aporta información útil para la prevención, detección, tratamiento y medidas de corrección, denominadas como medidas de mitigación.<sup>6</sup> Lo cual no es posible sin la sensibilización y desarrollo de programas de salud ambiental en el ámbito médico y en particular del pediatra, con el propósito de colaborar con la propuesta del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia UNICEF, por sus siglas en inglés, con el



objetivo de prepararnos ante el cambio climático, preservar la justicia ambiental y los derechos de las infancias actualmente amenazados:

- Derecho a la salud, debido a la falta de preparación de los sistemas y servicios de salud frente a sus impactos.
- Derecho a la vida y supervivencia, ya que los fenómenos climáticos extremos ponen directa e indirectamente en peligro la vida y la supervivencia de las niñas, niños y adolescentes junto a sus familias.
- Derecho al entorno saludable y seguro, debido a que la degradación ambiental causada por el cambio climático afecta el medio ambiente donde viven y se desarrollan.
- Derecho a la alimentación, ya que el cambio climático afecta la producción de alimentos que repercute en la seguridad alimentaria y su nutrición.
- Derecho a la educación, debido a los efectos climáticos como inundaciones, y enfermedades que les impida asistir a la escuela.
- Derecho a la participación, pues su futuro está en juego y deben ser tomados en cuenta.

## REFERENCIAS

1. Sixth Assessment Report. Working Group 1: The Physical Science Basis. Summary for Policymakers Working 2021. Intergovernmental Panel on Climate Change-IPCC. Disponible en: <https://www.ipcc.ch/report/ar6/wg1/>
2. Campillo i López F, Ortega-García JA. Pediatría ambiental: la salud de los niños y el medio ambiente. *Pediatr Integral*. 2018;XXII(3):155.e1-155.e6.
3. Lismér A, Shao X, Dumargne MCh et al. The association between long-term DDT or DDE exposures and an altered sperm epigenome—a cross sectional study of Greenlandic Inuit and South African Vha Venda Men. *Environ Health Perspect* 2024;132(1):017008-1. doi.org/10.1289/EHP12013.
4. La Agenda 2030 y los Objetivos de Desarrollo Sostenible: una oportunidad para América Latina y el Caribe. Objetivos, metas e indicadores mundiales. Naciones Unidas CEPAL. Enero de 2019. Disponible en: <https://www.cepal.org/es/publicaciones/40155-la-agenda-2030-objetivos-desarrollo-sostenible-oportunidad-america-latina-caribe>
5. Contaminación del aire ambiente (exterior). Organización Mundial de la Salud; 19 de diciembre de 2022 [Internet] Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health#:~:text=Los%20efectos%20combinados%20de%20la,2%20millones%20de%20muertes%20prematuras.](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health#:~:text=Los%20efectos%20combinados%20de%20la,2%20millones%20de%20muertes%20prematuras.)
6. Subiza-Pérez M, Vrotsou k, Esnal H, Kortajarena M, Mujika A, Marinelarena et al. Environmental health knowledge and competences in Basque health workers. A comparison of different professional profiles. *Environ Res*. 2024;243:117789. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117789>.
7. Tamayo-Ortiz M, Téllez-Rojo M, Rothenberg S, Gutiérrez-Avila I, Carpenter Just A, Kloog I, et al. Exposure to PM2.5 and Obesity Prevalence in the Greater Mexico City Area. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021;18:2301. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052301>





<https://doi.org/10.18233/apm.v45i3.2726>

## Perfil clínico y epidemiológico de niños con diagnóstico de neoplasias del sistema nervioso central en un hospital de alto nivel

### Clinical and epidemiological profile of children diagnosed with neoplasms of the central nervous system in a high-level hospital.

Anggy Valentina Soto Manzano,<sup>1</sup> Lina María Martínez Sánchez,<sup>2</sup> Manuela Arboleda Rojas,<sup>3</sup> Ana Paulina Pamplona Sierra,<sup>4</sup> Andrés David Aránzazu Ceballos<sup>5</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Determinar el perfil clínico y epidemiológico de la población infantil con diagnóstico de tumores del sistema nervioso central, atendida en un hospital de alta complejidad en Medellín, Colombia.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo entre enero de 2015 y diciembre de 2020, con pacientes de 0 a 14 años con diagnóstico de tumores del sistema nervioso central. Las variables cualitativas se midieron mediante frecuencias relativas y absolutas, para las variables cuantitativas, medidas de tendencia central y rangos intercuartílicos como medidas de dispersión.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 70 pacientes con diagnóstico clínico y/o imagenológico de tumores del sistema nervioso central, con una mediana de edad de 9 años (mínimo 0 – máximo 14 años). Predominó el sexo masculino con un 57.1% y el 74.3% de la población tenía procedencia urbana. Respecto a las características del tumor, la localización más común fue en fosa posterior con 24,2%, el comportamiento maligno del tumor predominó con 62.9% y el 55.7% de los tumores se encontraron en etapa inicial. El 87.1% (61) de los tumores fueron primarios, el 5.7% (4) presentaban metástasis y el 20% (14) de los pacientes tuvo un desenlace fatal.

**CONCLUSIONES:** Los principales síntomas reportados al diagnóstico fueron náuseas y/o vómitos, seguidos de signos y síntomas motores. La principal variante histológica identificada fue la neurofibromatosis tipo I (no maligna), seguida del meduloblastoma, dato que coincide con lo reportado en la literatura. Estas enfermedades oncológicas continúan teniendo un gran impacto en la mortalidad infantil, según han mostrado diversos estudios y también lo encontrado en esta investigación.

**PALABRAS CLAVES:** neoplasias del sistema nervioso central, pediatría, neoplasias, sistema nervioso central.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** to determine the clinical and epidemiological profile of the pediatric population diagnosed with central nervous system tumors attended in a high complexity hospital in Medellín, Colombia.

**MATERIALS AND METHODS:** an observational, descriptive and retrospective study was carried out between January 2015 and December 2020, which included pediatric patients aged 0 to 14 years with a diagnosis of central nervous system tumors. For the analysis of qualitative variables, relative and absolute frequencies were measured, and for quantitative variables, measures of central tendency and interquartile ranges were used as measures of dispersion.

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela Ciencias de la salud, Facultad de Medicina. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Bacterióloga, especialista en Hematología, Magister en Educación. Universidad, Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Estudiante de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela Ciencias de la salud, Facultad de Medicina. Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Médico, Pediatra. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

<sup>5</sup> Médico, Pediatra, Residente Cardiología Pediátrica. Universidad Pontificia, Bolivariana, Sede Central Medellín, Colombia.

#### ORCID

Anggy Valentina Soto Manzano  
<https://orcid.org/0000-0003-3386-6970>  
 Lina María Martínez Sánchez  
<http://orcid.org/0000-0002-9555-0843>  
 Manuela Arboleda Rojas  
<https://orcid.org/0000-0002-4704-3855>  
 Ana Paulina Pamplona Sierra  
<https://orcid.org/0000-0001-5042-626X>  
 Andrés David Aránzazu Ceballos  
<https://orcid.org/0000-0002-0867-4793>

**Recibido:** 02 de octubre de 2023

**Aceptado:** 09 de febrero de 2024

#### Correspondencia

Anggy Valentina Soto Manzano  
[anggy.soto@upb.edu.co](mailto:anggy.soto@upb.edu.co)

**Este artículo debe citarse como:** Soto-Manzano AV, Martínez-Sánchez LM, Arboleda-Rojas M, Pamplona-Sierra AP, Aránzazu-Ceballos AD. Perfil clínico y epidemiológico de niños con diagnóstico de neoplasias del sistema nervioso central en un hospital de alto nivel. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (3): 199-208.

**RESULTS:** seventy patients with clinical and/or imaging diagnosis of central nervous system tumors were included, with a median age of 9 years (minimum 0 - maximum 14 years). Male sex predominated with 57.1% and 74.3% of the population had urban origin. Regarding the characteristics of the tumor, the most common location was in the posterior fossa with 24.2%, the malignant behavior of the tumor predominated with 62.9% and 55.7% of the tumors were found in the initial stage. 87.1% (61) of the tumors were primary, 5.7% (4) presented metastasis and 20% (14) of the patients had a fatal outcome.

**CONCLUSIONS:** CNS tumors are a serious oncologic disease, which considerably affects the pediatric population, with a predominance in the male sex. This study has evidenced the clinical and epidemiological profile of 52 children with CNS tumors, where the main symptoms reported at diagnosis were nausea and/or vomiting, followed by motor signs and symptoms. The main histological variant identified was neurofibromatosis type I (non-malignant), followed by medulloblastoma, which is consistent with reports in the literature. These oncologic diseases continue to have a great impact on infant mortality, as shown in several studies and also as found in this research.

**KEYWORDS:** central nervous system neoplasms, pediatrics, neoplasms, central nervous system.

## INTRODUCCIÓN

En la población pediátrica, los tumores del sistema nervioso central (SNC) constituyen la primera causa de muerte por cáncer en la infancia, y a su vez, son la segunda neoplasia maligna más común después de las leucemias.<sup>1</sup> La incidencia varía entre 1 a 3 por cada 100.000 menores de 19 años en cuanto a neoplasias malignas y de 5,4 por 100.000 cuando se incluyen los tumores benignos.<sup>2-4</sup>

En relación con la anatomía, el SNC se encuentra dividido en tres componentes principales que son de utilidad para ubicar las neoplasias, la región supratentorial, región infratentorial y la médula espinal.<sup>5</sup> Dependiendo de la neoplasia, los signos y síntomas estarán en relación con diversos factores como la localización del tumor, edad y características intrínsecas del mismo.<sup>6,7</sup>

De acuerdo con los hallazgos clínicos, los síntomas y signos que se pueden presentar, se encuentran predominando: irritabilidad, letargia, vómito, anorexia, cefalea y muy frecuentemente cambios en la conducta.<sup>8</sup>

Existen otros signos y síntomas como la epilepsia, déficit neurológico focalizado, trastornos endocrinos y náuseas. Normalmente los síntomas se relacionan con una exploración física anormal, donde su evolución debe analizarse detenidamente.<sup>3,9</sup>

En cuanto a la localización, entre el 40 y el 60% de los tumores del SNC en población pediátrica se ubican en fosa posterior. La ubicación más frecuente es la supratentorial en los menores de 3 años y mayores de 10 años; mientras que en los niños entre 3 y 10 años son más comunes los infratentoriales. Respecto a las características histológicas, el tumor de origen embrionario se

presenta con mayor frecuencia en los niños de menor edad.<sup>2,10,11</sup>

De acuerdo a los tipos de tumores del SNC, existe una mayor presencia de astrocitoma pilocítico en un 15.5%, seguido de tumores embrionarios en un 11.4%, principalmente el meduloblastoma y por último los tumores ependimarios en un 5.2%, donde la predisposición familiar se ha asociado a mayor tendencia a desarrollar tumores del SNC, siendo las neurofibromatosis tipo 1 y 2 y la esclerosis tuberosa las más relacionadas.<sup>12,13</sup>

En un estudio realizado en Medellín, Colombia se incluyeron 85 niños con tumores del SNC, donde la edad promedio de diagnóstico fue de 5.7 años. En cuanto al origen, se determinó que el 74.1% de los tumores eran primarios y un 8.2% secundarios a metástasis, adicionalmente, se identificó que la localización más frecuente fue la fosa posterior con un 22.4%.<sup>14</sup> Además, según el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia sólo el 12.5% de los pacientes provienen de zonas rurales y respecto al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), en Colombia, todas las personas pueden acceder al sistema a través de dos regímenes de afiliación: el régimen contributivo aplica para los ciudadanos que son empleados o que trabajan como independientes, mientras que el régimen subsidiado es para aquellas personas que no tienen un empleo y no cuentan con los recursos económicos para pagar su seguridad social; donde el INC demostró que el 46.9% de los paciente cuentan con un régimen contributivo.<sup>15,16</sup>

Respecto a la mortalidad, los tumores del SNC constituyen elevadas tasas de morbimortalidad en la población pediátrica, siendo aproximadamente entre un 15 a 20% en menores de 15 años, donde a nivel mundial se estima una frecuencia de 2.8 casos por 100.000 niños por año.<sup>17</sup> Además, en países desarrollados solamente el 14% de los pacientes diagnosticados con

tumores del SNC tienen una supervivencia de más de 10 años.<sup>18</sup>

## OBJETIVO

Determinar el perfil clínico y epidemiológico de la población infantil con diagnóstico de tumores del sistema nervioso central atendida en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín, Colombia entre los años 2015 y 2020.

## OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las características sociodemográficas de la población infantil con este diagnóstico.
- Describir las características clínicas de los niños con diagnóstico de tumores del SNC.
- Determinar la frecuencia y características de los tumores del sistema nervioso central en la población infantil con este diagnóstico.
- Describir las características principales de los exámenes paraclínicos y tratamiento realizados a la población de estudio.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, donde se incluyeron pacientes entre los 0 y 14 años de vida con diagnóstico clínico y/o imagenológico de tumores del sistema nervioso central, atendidos en el Hospital Pablo Tobón Uribe de alto nivel de complejidad en la ciudad de Medellín, Colombia entre enero de 2015 y diciembre de 2020. Se excluyeron todas las historias clínicas incompletas que no tuvieran en cuenta variables fundamentales como: comorbilidades, síntomas previos al diagnóstico y tipo de tumor, además de aquellas que estuvieran mal clasificadas

como tumores del sistema nervioso central. Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

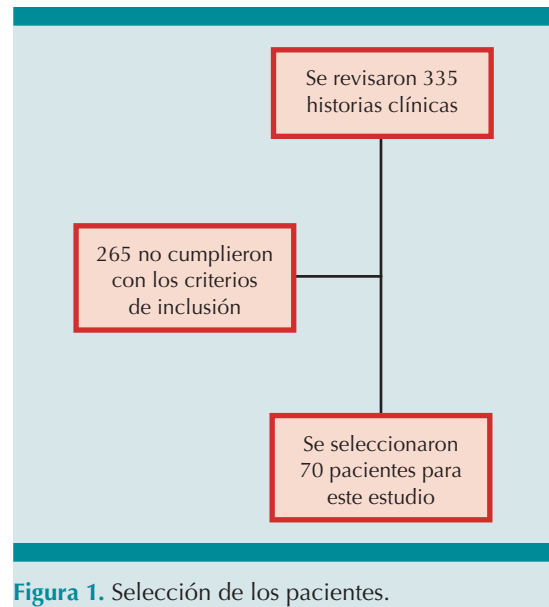
Se tuvieron en cuenta variables epidemiológicas como: edad de diagnóstico, sexo, estrato socioeconómico, lugar de procedencia y escolaridad de los pacientes. Respecto a las variables clínicas se incluyeron comorbilidades, clasificación Tanner, antecedentes familiares de tumores del SNC, antecedentes quirúrgicos, presentación clínica del tumor por medio del cual se sospechó y se realizó el diagnóstico, exposición previa a quimioterapia y radioterapia, secuelas luego del tratamiento antineoplásico, incapacidad permanente posquirúrgica, trastornos de ansiedad, atención, gastrointestinales y neurológicos, tipo de tumor, localización, variante histológica, comportamiento, estadio del tumor, marcadores tumorales para el diagnóstico y alteración de paraclínicos en el diagnóstico del tumor.

La fuente de información fue secundaria, por medio de la recolección de historias clínicas en la institución hospitalaria y en ninguna de ellas se reportó la exposición a sustancias tóxicas. Para el análisis de las variables se realizó una base de datos consignada en Microsoft Excel. Las variables cualitativas se analizaron por medio de frecuencias relativas y absolutas, y para las variables cuantitativas, se utilizó la mediana como medida de tendencia central y rangos intercuartílicos (RIQ) como medida de dispersión.

Este proyecto fue clasificado como una investigación sin riesgo según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, el cual contó con el aval ético de la institución participante.

## RESULTADOS

Se incluyeron 70 pacientes con diagnóstico clínico y/o imagenológico de tumores del sistema nervioso central (**Figura 1**), con una mediana de



**Figura 1.** Selección de los pacientes.

edad de 9 años (mínimo 0 – máximo 14 años). Predominó el sexo masculino con un 57.1% (40) y el 74.3% (52) de la población tenía procedencia urbana. En este estudio se encontró que el 67.1% (47) de los pacientes pertenecían al régimen contributivo.

Dentro de la clasificación de medidas antropométricas el 31.8% (21) de los niños de sexo masculino menores de 5 años presentaron un percentil normal de peso para la edad y los mayores de 5 años en un 10.6% (7) tenían una talla para la edad de percentiles entre 3 y 97; respecto al sexo femenino, el peso para la edad se evidenció una distribución no normal en un 13.5% en los menores de 5 años y en los mayores de 5 años, la talla para la edad más común fue los percentiles dentro de rangos normales en un 4.5% (3). Sólo el 10% (7) presentó deformidad encefálica previo al diagnóstico, que correspondían a macrocefalia y dolicocefalia con el 85% (6) y 15% (1) respectivamente. **Cuadro 1**

En relación con los antecedentes personales, la mayoría de los pacientes presentó otros



**Cuadro 1.** Clasificación de medidas antropométricas

Sexo	Edad	P (DE)*	% (n)
Masculino	Peso para la edad (<5 años)	P 3 – 97 (-2 a +2 DE)	31.8% (21)
		< P3 (> -2 DE)	9% (6)
		> P97 (> +2 DE)	3% (2)
	Talla para la edad (>5 años)	P 3 – 97 (-2 a +2 DE)	10.6% (7)
		> P97 (> +2 DE)	3% (2)
Femenino	Peso para la edad (<5 años)	P 3 – 97 (-2 a +2 DE)	22.7% (15)
		< P3 (> -2 DE)	9% (6)
		> P97 (> +2 DE)	4.5% (3)
	Talla para la edad	P 3 – 97 (-2 a +2 DE)	4.5% (3)
		< P3 (> -2 DE)	1.5% (1)

P: Percentil, DE: Desviación Estándar\*.

antecedentes diferentes a los principalmente evaluados, entre ellos predominaron retraso del neurodesarrollo, meningitis, parálisis del quinto par y parálisis facial con 9%(5), 7.2%(4) , 2.6% (2) y 2.6% (2) respectivamente. **Cuadro 2**

En cuanto a las manifestaciones clínicas, el intervalo sintomático prediagnóstico con mayor tiempo de evolución fue el de cefalea con una mediana de 32.5 días (mínimo 10 - máximo de 730 días de evolución) respecto al resto de los síntomas como náuseas, vómito, síntomas motores y visuales, entre otros. Con relación a la

presentación clínica más frecuente al momento del diagnóstico se evidenció en un 48.6% (34) síntomas gastrointestinales (**Cuadro 3**). Los paraclínicos que se evaluaron con resultados de mayor importancia fueron la proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), hemoleucograma, ionograma y hormonas tiroideas, que se encontraban alterados con 61.4% (43), 62.9% (44), 65.7% (46), 74,3% (52) y 45.7% (32) respectivamente.

Los métodos diagnósticos más utilizados fueron la tomografía axial computarizada (TAC) y la

**Cuadro 2.** Antecedentes personales

Antecedente	% (n)
Retraso del neurodesarrollo	9% (5)
Meningitis	7.2% (4)
Parálisis del quinto par	2.6% (2)
Parálisis facial	2.6% (2)
Adicionales	57.1% (42)
Episodios convulsivos	10% (7)
Trauma encéfalo craneano	4.3% (3)
Trastornos endocrinos	4.3% (3)
Exposición a pesticidas	1.4% (1)

\*Variables no excluyentes; \*\*Variables analizadas de manera independiente.

**Cuadro 3.** Manifestaciones clínicas

Síntomas y signos	% (n)
Náuseas y/o vómitos	48.6% (34)
Signos y síntomas motores	47.1% (33)
Cefalea	41.4 % (29)
Episodios convulsivos	32.9% (23)
Hidrocefalia	31.4% (22)
Retraso del neurodesarrollo	24.3% (17)
Cambios de comportamiento	24.3% (17)
Alteración de crecimiento y desarrollo	21.4% (15)
Trastornos del estado de conciencia	15.7% (11)
Signos y síntomas visuales	12.9% (9)
Trastornos del sueño	11.4% (8)
Triada de HTE*	11.4% (8)
Diabetes insípida	2.9% (2)

\*Triada de HTE (Hipertensión Endocraneana): cefalea, vómito en proyectil y edema papilar; \*\*Variables analizadas de manera independiente; \*\*\*Variables no excluyentes.

resonancia magnética nuclear (RMN), ambos con 91.4% (64), seguidos de la biopsia con 64.3% (45).

Teniendo en cuenta la identificación histológica del tumor, los marcadores de inmunohistoquímica positivos con mayor frecuencia estudiados fueron Ki67 (proteína nuclear de proliferación celular), Sinaptofisina, Vimentina, p53 y CD56 (isoforma de la molécula de adhesión celular neural) con 72.5% (29), 57.5% (23), 50% (20), 42.5% (17) y 42.5% (17) respectivamente. Dentro del comportamiento maligno, la variante histológica más común fue el meduloblastoma en un 11.4%(8) y de acuerdo a la variable "otros" se evidenció la neurofibromatosis tipo I (no maligna) como el tipo de tumor más común con manifestaciones clínicas como neurofibromas, nódulos de Lisch y gliomas, con un 31.4% (22), seguido de Teratoide rabdoide atípico, tumor primitivo neuroectodermo y por último el ganglioglioma en un 4(5.7%), 3(4.2%) y 2(2.8%), respectivamente. **Cuadro 4**

Respecto a las características del tumor, la localización más común fue en fosa posterior con 24,2% (17), el comportamiento maligno del tumor predominó con 62.9%(44) y el 55.7% (39) de los tumores se encontraron en etapa inicial. El tratamiento más comúnmente realizado fue la cirugía de resección tumoral con 51.4% (36). El 87.1% (61) de los tumores fueron primarios, el 5.7% (4) presentaban metástasis y el 20% (14) de los pacientes tuvo un desenlace fatal por progresión de la enfermedad.

## DISCUSIÓN

Los tumores del SNC en niños alteran la calidad de vida, crecimiento y neurodesarrollo de esta población, por ser un padecimiento silencioso que evoluciona rápidamente. La frecuencia con la que se presenta genera preocupación en el ámbito médico convirtiéndose en un problema de salud pública, por las secuelas y el desenlace negativo que genera.

En un estudio realizado en un servicio de neuro-oncología pediátrica en Qatar se realizó una investigación con 51 pacientes con diagnóstico de tumores del SNC, donde se reportó que la mediana de edad fue 45 meses,<sup>19</sup> dato que difiere con este estudio; sin embargo, Wu *et al* identificaron que de un total de 243 pacientes la mediana de edad fue de 8.81 años y en cuanto al sexo, mencionaron que el masculino predominó con 58.4%, datos comparables con los encontrados en el presente artículo en el que la mediana de edad fue de 9 años y el sexo masculino prevaleció con un 57.1%.<sup>20</sup> Siendo datos importantes para la salud pública, y que son un foco importante a la hora de sospechar este diagnóstico oncológico sobre todo en los niños de sexo masculino y con un promedio de edad entre 8 y 9 años.

Del total de pacientes analizados en el presente estudio, la incidencia de tumores en el área urbana fue considerablemente mayor en 74.3%

**Cuadro 4.** Tipo de tumor

Características	% (n)	
Marcadores de inmunohistoquímica*	Ki67**	72.5% (29)
	Sinaptofisina	57.5% (23)
	Vimentina	50% (20)
	p53	42.5% (17)
	CD56***	42.5% (17)
Variante histológica	Otros	55.7% (39)
	Meduloblastoma	11.4% (8)
	Astrocitoma pilocítico	7.1% (5)
	Glioma	5.7% (4)
	Ependimoma	5.7% (4)
	Tumor primitivo neuroectodermo	5.7% (4)
	Teratoide rabdoide atípico	5.7% (4)
	Glioblastoma	1.4% (1)

\*Las variables son no excluyentes; \*\*Proteína nuclear de proliferación celular; \*\*\*Isoforma de la molécula de adhesión celular neural.

respecto a la zona rural, que en comparación con la investigación de Ostrem *et al* realizada en colaboración con The Central Brain Tumor Registry of the United States es un dato compatible, ya que reportó que la incidencia de tumores en el área urbana fue mayor 11.7% en comparación con el área rural (23.78 por 100,000 y 21.29 por 100,000, respectivamente).<sup>6</sup> Estos resultados son los esperados debido a que la mayoría de los pacientes diagnosticados con algún tipo de tumor del SNC se encuentran cerca de un centro asistencial médico. Un estudio del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia demuestra que el 12.5% de los pacientes provenían de zonas rurales, por lo que se puede deducir que existe un subdiagnóstico en los pacientes provenientes de áreas rurales ya que la mayoría de estos pacientes mueren a la espera de una atención médica debido a los bajos recursos socioeconómicos y a que se encuentran lejos de los centros asistenciales.<sup>21</sup> Además, en Colombia, respecto a la atención médica; los niveles I y II son los que se encuentran más cercanos a las zonas rurales y solo cuentan con médicos generales, personal auxiliar, profesionales de la salud no

especializados y como mucho algunos recursos especializados que no permiten una atención médica adecuada a los pacientes y donde los usuarios consultan de manera tardía, teniendo un retraso en el diagnóstico de patologías como los tumores del SNC en pediatría.<sup>15,22,23</sup> Así mismo, Pollono *et al*, evaluó la atención de primer nivel de salud en México, llegando a la conclusión que el nivel I de atención no logra cubrir los objetivos asistenciales para cada paciente, al igual que el largo tiempo transcurrido desde los primeros síntomas hasta el primer contacto con un médico y posterior visita enfocada al diagnóstico de la enfermedad oncológica, el descuido por parte del entorno del paciente, el desconocimiento de la patología oncológica por parte del médico general de primer contacto, factores económicos y administrativos, que llevan al retraso del diagnóstico oportuno en los pacientes.<sup>24</sup>

La presentación clínica depende de la edad del paciente, ubicación del tumor y el comportamiento biológico del mismo. Sin embargo, está investigación demostró que los síntomas más

prevalentes, comunes en todas las edades fueron las náuseas y/o vómito con 48.6%, seguido de signos y síntomas motores con 47.1%, este resultado fue similar a lo reportado por Wilne *et al* en el que evidenciaron que en 4171 pacientes analizados, los síntomas más frecuentes fueron cefalea 33%, náuseas y/o vómitos 32% y anomalías de la marcha y coordinación 27%,<sup>25</sup> y análogo a lo reportado por Orozco-Forero *et al* en un estudio realizado con 85 pacientes en Medellín, Colombia, en el que los síntomas principales en un 41.2% y 29.4% fueron la cefalea y náuseas y/o vómito respectivamente.<sup>14</sup> Por lo que es relevante tener estos síntomas como signos de alarma que hagan sospechar enfermedades oncológicas graves como lo son los tumores del SNC y que permitan realizar un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno, con el fin de mejorar la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes.

Además, Klitbo *et al* reportó que de 55 pacientes analizados el intervalo sintomático prediagnóstico tuvo una mediana de duración de 30 días de náuseas y vómito (mínimo 3 – máximo 330 días) y mediana de duración de 75 días cefalea (mínimo 5 – máximo 730 días), semejante a lo que se demostró en este artículo, donde el síntoma con mayor duración fue la cefalea que tuvo una mediana de 0 (Mínimo 0 - máximo 730 días).<sup>26</sup>

De acuerdo con el comportamiento histológico del tumor, estos se organizan según la clasificación de tumores del SNC de la Organización Mundial de la Salud 2016, tal como lo hace Forjaz *et al* donde reportó que el meningioma no maligno representó el 46.5% de todos los tumores cerebrales, mientras que el glioblastoma representó el 50.8% de todos los tumores malignos, esto difiere de lo postulado en esta investigación donde se encontró que el tumor que se presenta con mayor frecuencia es la neurofibromatosis tipo I, con signos y síntomas neurológicos en un 31.4%, seguido del meduloblastoma con un 11.4%.<sup>27</sup> Sin embargo, en un

estudio realizado en Yemen, se determinó que el tumor más prevalente fue el meduloblastoma con 28.6% , seguido del astrocitoma, información que discrepa con esta investigación.<sup>28</sup> Por consiguiente, se recomienda realizar un diagnóstico no sólo clínico sino uno en el que se emplee el uso de biomarcadores específicos y la histología del tumor, con el fin de que se puedan caracterizar mejor estas lesiones oncológicas.

En cuanto al tratamiento, este estudio determinó que el más usado fue el manejo quirúrgico con 51.4%, este dato coincide con Azad *et al* que determinó que fue la cirugía el más utilizado en un 80%.<sup>29</sup> Adicionalmente, en el análisis retrospectivo realizado en una unidad oncológica pediátrica de atención terciaria en el Sur de India, se reportó que el 15.3%(8) de los pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad, dato similar a lo evidenciado en este artículo, donde el desarrollo fatal fue del 20% (14).<sup>30</sup> La literatura coincide en que este tipo de enfermedades tiene una alta mortalidad y que en cuanto a las terapias ofrecidas el método quirúrgico es el más prevalente y puede llegar a ser muy eficaz, sin embargo, se debe individualizar cada caso.

## CONCLUSIÓN

Los tumores del SNC son una enfermedad oncológica grave, que afecta de forma considerable a la población pediátrica, con un predominio en el sexo masculino. Este estudio ha logrado evidenciar el perfil clínico y epidemiológico de 52 niños con tumores del SNC, donde los principales síntomas reportados al diagnóstico fueron náuseas y/o vómitos, seguidos de signos y síntomas motores. En la población estudiada la principal variante histológica identificada fue la neurofibromatosis tipo I (no maligna), seguida del meduloblastoma, dato que coincide con lo reportado en la literatura. Estas enfermedades oncológicas continúan teniendo un gran impacto en la mortalidad infantil, según han mostrado diversos estudios y también lo encontrado en

esta investigación. Si bien, estos resultados permiten orientar diagnósticos en los pacientes con tumores del SNC y lograr un mejor enfoque terapéutico en búsqueda de evitar desenlaces fatales, siguen siendo una lucha para el personal de salud y médicos, la identificación y tratamiento oportuno de estas afecciones. Por esta razón, hacen falta más estudios epidemiológicos en esta región, que aborden diversas variables para lograr abordar este tema con mayor precisión.

### Limitaciones

Este estudio tiene limitaciones de selección, pues al ser una investigación retrospectiva, por fuente de información secundaria, de fuentes ya existentes y de un solo centro de referencia, no pueden representar de manera precisa o completa a la población de interés. Hay sesgos de medición, ya que no todos los casos tenían mediciones equivalentes ni realizadas por observadores concordantes.

### REFERENCIAS

1. Wong T, Ho D, Chang K, Yen S, Guo W, Chang F, *et al.* Primary pediatric brain tumors: statistics of Taipei VGH, Taiwan (1975-2004). *Cancer*. 2005;104(10):2156-67. doi: 10.1002/cncr.21430.
2. López E, González M. Tumores cerebrales infantiles, semiología neurológica y diagnóstico. *Protoc diagn ter pediatr*. 2022;1:151-58.
3. Fahmideh M, Scheurer M. Pediatric brain tumors: Descriptive epidemiology, risk factors, and future directions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30(5):813–21. doi: 10.1158/1055-9965.
4. Lamba N, Groves A, Torre M, Yeo K, Iorgulescu J. The epidemiology of primary and metastatic brain tumors in infancy through childhood. *J Neurooncol*. 2022;156(2):419-429. doi: 10.1007/s11060-021-03927-z.
5. Villegas M, Ruiz N, Urdaneta L, Gutiérrez E, Vera A, Barboza D, *et al.* Tumores Cerebrales Pediátricos Experiencia de 10 Años. *Rev venez oncol*. 2013;25(2):85-97.
6. Ostrom Q, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan J. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol*. 2020;1-96. doi:10.1093/neuonc/noaa200.
7. Tulla M, Berthold F, Graf N, Rutkowski S, Schweinitz D, Spix C, *et al.* Incidence, Trends, and Survival of Children with Embryonal Tumors. *Pediatrics*. 2015 ;136(3):e623-32. doi: 10.1542/peds.2015-0224.
8. López-Aguilar E, Sepúlveda-Vildósola A, Rioscovian-Soto A, Pérez-Ramírez J, Siordia-Reyes G. Tumores cerebrales en pediatría. Estado actual del diagnóstico y tratamiento. *Gac Mex Oncol*. 2011;10(1):41-5.
9. Berlanga P, Pasqualini C, Pötschger U, Sangüesa C, Castellani M, Cañete A, *et al.* Central nervous system relapse in high-risk stage 4 neuroblastoma: The HR-NBL1/SIOOPEN trial experience. *Eur J Cancer*. 2021;144:1-8. doi: 10.1016/j.ejca.2020.10.020.
10. Ostrom Q, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro Oncol* 2016;18(5):1–75. doi:10.1093/neuonc/now27.
11. Girardi F, Rous B, Stiller C, Gatta G, Fersht N, Storm H, *et al.* The histology of brain tumors for 67 331 children and 671 085 adults diagnosed in 60 countries during 2000-2014: a global, population-based study (CONCORD-3). *Neuro Oncol*. 2021 ;23(10):1765-1776. doi: 10.1093/neuonc/noab067.
12. Sinning M. Clasificación de los tumores cerebrales. *Rev. med. Clín. Las condes*. 2017;28(3): 339-42. doi 10.1016/j.rmcl.2017.05.002.
13. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger M. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol*. 2002;4(4):278-99. doi: 10.1093/neuonc/4.4.278.
14. Orozco-Forero J, Martínez-Sánchez L, Pamplona-Sierra A, Rodríguez-Gázquez M, Toro-Moreno A, Álvarez-Hernández L, *et al.* Características clínicas y epidemiológicas de niños con tumores del sistema nervioso central en Medellín, Colombia. *Gac Mex Oncol*. 2020;19(3):79-82. doi:10.24875/j.gamo.20000368.
15. Maaz A, Yousif T, Saleh A, Pople I, Al-Kharazi K, Al-Rayahi J, *et al.* Presenting symptoms and time to diagnosis for Pediatric Central Nervous System Tumors in Qatar: a report from Pediatric Neuro-Oncology Service in Qatar. *Childs Nerv Syst*. 2021 ;37(2):465-474. doi: 10.1007/s00381-020-04815-z.
16. Ministerio de Salud y Protección Social. Aseguramiento al Sistema General de Seguridad Social en Salud. Bogotá: MINSALUD; 2014 [citado 1 de octubre 2023]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VP/DOA/RL/cartillas-de-aseguramiento-al-sistema-general-de-seguridadsocial-en-salud.pdf>.
17. Zapata-Tarrés M, Rivera R. Actualidades en el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central en pediatría. *Acta Pediatr Mex*. 2004;25(4):233-9.
18. Alegría-Loyola M, Galnares-Olalde J, Mercado M. Tumores del sistema nervioso central. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(3):330-51.
19. Wu X, Dangmurenjiafu G, Fan G, Zeng J, Zhao X, Sheng C, *et al.* Epidemiology of pediatric central nervous system tumors in Uyghur: experience from a single center. *Childs*

- Nerv Syst. 2023 ;39(4):909-914. doi: 10.1007/s00381-022-05766-3.
20. Suárez A, Castellanos M, Simbaqueba A, Gamboa O. Aspectos clínicos y demora para el diagnóstico en niños con tumores del sistema nervioso central en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Rev Colomb Cancerol.* 2011;15(3):127-134.
  21. Sarmiento Limas CA. Proyecto de Consultoría y Asistencia Técnica con la Comisión de Regulación en Salud -CRES: anexo 3.1. comentarios a niveles de complejidad y actividades de promoción de la salud y prevención de la enfermedad. Bogotá: CRES; 2009. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Normatividad%20CRES/Acuerdo%2008%20de%202009%20-%20Anexo%203%20%20Comentarios%20complejidad%20y%20promocion%20de%20la%20salud%20y%20prevencion%20enfermedad.pdf>.
  22. Haimi M, Peretz Nahum M, Ben Arush MW. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21(1):37-48
  23. González-Paredes Y, Arreguín-González F, Páez-Aguirre S, Frías-Vázquez G, Zapata-Tarrés M. Retraso en el diagnóstico y en la referencia oportuna del niño con cáncer a un centro especializado en atención oncológica pediátrica. Experiencia del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2014; 13(1):31-38.
  24. Cecen E, Gunes D, Mutafoğlu K, Sarıalioglu F, Olgun N. The time to diagnosis in childhood lymphomas and other solid tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57(3):392-7. doi: 10.1002/pbc.23072.
  25. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007;8(8):685-95. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70207-3.
  26. Klitbo D, Nielsen R, Illum N, Wehner PS, Carlsen N. Symptoms and time to diagnosis in children with brain tumours. *Dan Med Bull.* 2011 ;58(7):A4285.
  27. Forjaz G, Barnholtz-Sloan J, Kruchko C, Siegel R, Negoita S, Ostrom Q, Dickie L, *et al* . An updated histology recode for the analysis of primary malignant and nonmalignant brain and other central nervous system tumors in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Neurooncol Adv.* 2020 ;3(1):vdaa175. doi: 10.1093/noajnl/vdaa175.
  28. Ba-Saddik I. Childhood cancer in Aden, Yemen. *Cancer Epidemiol.* 2013 ;37(6):803-6. doi: 10.1016/j.canep.2013.10.001.
  29. Azad T, Shrestha R, Vaca S, Niyaf A, Pradhananga A, Sedain G, *et al* . Pediatric Central Nervous System Tumors in Nepal: Retrospective Analysis and Literature Review of Low- and Middle-Income Countries. *World Neurosurg.* 2015 ;84(6):1832-7. doi: 10.1016/j.wneu.2015.07.074.
  30. Suresh S, Srinivasan A, Scott JX, Rao SM, Chidambaram B, Chandrasekar S. Profile and Outcome of Pediatric Brain Tumors - Experience from a Tertiary Care Pediatric Oncology Unit in South India. *J Pediatr Neurosci.* 2017 ;12(3):237-244. doi: 10.4103/jpn.JPN\_31\_17.



<https://doi.org/10.18233/apm.v45i3.2700>

## Deterioro clínico del paciente pediátrico oncológico según la EVATH en un hospital de tercer nivel

### Clinical deterioration of the pediatric cancer patient according to the EVATH in tertiary care center.

Scheybi Teresa Miralda Méndez

#### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** Los pacientes pediátricos oncológicos hospitalizados tienen mayor riesgo de presentar evento de deterioro clínico y traslado a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

**OBJETIVO:** Caracterizar al paciente oncológico pediátrico con deterioro clínico según la Escala de Valoración de Alerta Temprana en un hospital de tercer nivel.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio transversal analítico que incluye 92 pacientes oncológicos atendidos en la Sala de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Escuela, entre enero 2017 a diciembre 2021 y que presentaron evento de deterioro clínico durante la estancia, se describen valores de Escala de Valoración de Alerta Temprana para Honduras previo al evento y PIM2-100% como predictor de condición de egreso.

**RESULTADOS:** La Media de la edad fue 9.7 años (+/-4.9; rango 10 meses-17 años), el sexo fue masculino en 52.2% (48/92). El diagnóstico oncológico más frecuente fue Leucemia Linfoblástica Aguda (58.7%, 54/92). La causa principal del evento de deterioro clínico fue sepsis/choque séptico (70.7%, 65/92). Presentó trombocitopenia (64.1%, 59/92), neutropenia muy severa (29.3%, 27/92) y Proteína C Reactiva elevada (30.4%, 28/92). La categoría de riesgo de deterioro según Escala de Alerta Temprana para Honduras, previo al evento de deterioro fue moderada (40.2%, 37/92) casos; fue traslado a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (70.7%; 65/92) de casos por necesidad de apoyo hemodinámico (52.3%, 34/65). Presentó disfunción de órganos 60.9% (56/92). Falleció 23.9% (22/92) de casos. Se encontró asociación estadística entre PIM2 100% y condición de egreso ( $p=0.005$ ; RR:2.74; IC95% 1.24-6.02).

**CONCLUSIONES:** La casuística del paciente oncológico pediátrico hospitalizado que presentó evento de deterioro clínico según la Escala de Valoración de Alerta Temprana adaptada para Honduras mostró alta proporción de disfunción orgánica, con buen resultado final en un entorno de recursos limitados.

**PALABRAS CLAVE:** Deterioro clínico; Unidades de Cuidado Intensivo Pediátricos; Alerta Temprana; Servicio de Oncología en Hospital.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Hospitalized pediatric cancer patients have a higher risk of developing acute complications that lead to clinical deterioration and transfer to the Pediatric Intensive Care Unit.

**OBJECTIVE:** Characterize the pediatric cancer patient with clinical deterioration according to the Early Warning Assessment Scale in a tertiary hospital.

**MATERIALS AND METHODS:** Analytical cross-sectional study that included 92 cancer patients treated in the Pediatric Hemato-Oncology room, Hospital Escuela, between January 2017 to December 2021, who presented clinical deterioration event during

Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras.

**Recibido:** 23 de mayo 2023

**Aceptado:** 12 de febrero 2024

#### Correspondencia

Scheybi Teresa Miralda Méndez  
dra\_scheybi@yahoo.com

**Este artículo debe citarse como:** Miralda-Méndez ST. Deterioro clínico del paciente pediátrico oncológico según la EVATH en un hospital de tercer nivel. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (3): 209-217.

hospitalization. values of the Early Warning Assessment Scale for Honduras are described prior to the event and PIM2-100% as a predictor of discharge condition.

**RESULTS:** Mean age 9.7 years (+/-4.9; range 10 months-17 years), male 52.2% (48/92) cases. The most frequent oncological diagnosis was Acute Lymphoblastic Leukemia 58.7% (54/92) cases. The main cause of clinical deterioration event was sepsis/septic shock (70.7%, 65/92) cases. Very severe thrombocytopenia (29.3%, 27/92) and elevated C-Reactive Protein (30.4%, 28/92) cases. The risk of deterioration according to the Early Warning Assessment Scale for Honduras prior to the event was moderate risk (40.2% 37/92); 70.7% (65/92) of cases were transferred to the Pediatric Intensive Care Units due to the need for hemodynamic support (52.3%, 34/65). 60.9% (56/92) presented organ dysfunction, 23.9% (22/92) cases died. A statistical association was found between 100% PIM2 and discharge condition ( $p=0.005$ ; RR:2.74; 95% CI 1.24-6.02).

**CONCLUSION:** The casuistry of the hospitalized pediatric cancer patient who presented an event of clinical deterioration according to Early Warning Assessment Scale adapted for Honduras, it presents a high proportion of organic dysfunction, it is possible to obtain good results in settings with limited resources.

**KEYWORDS:** Clinical Deterioration; Pediatric Intensive Care Units; Early Warning; Hospital Oncology Service.

## INTRODUCCIÓN

Desde la perspectiva etimológica, el concepto de deterioro clínico se describe en la literatura como: "peor al lado de la cama" que algunos autores como Jones *et al*, definen a un paciente en deterioro como aquel que empeora su estado clínico aumentando la morbilidad y la disfunción orgánica, lo que conlleva a una hospitalización prolongada e incluso la muerte.<sup>1</sup> Swartz la definió como una descompensación que ocurre cuando un paciente experimenta un trastorno fisiológico grave; aunque en los entornos de atención médica se ha descrito como una complicación que puede presentarse en cualquier momento durante la hospitalización de un paciente;<sup>1</sup> es decir, el deterioro es el empeoramiento progresivo del estado fisiológico del paciente hospitalizado.<sup>2</sup>

Generalmente los signos de deterioro clínico en el paciente pediátrico son de difícil identi-

cación en etapa temprana, lo que conlleva no solo al aumento de riesgo de mortalidad, sino también a implicaciones en los costos financieros del sistema de salud; además de efectos devastadores psicológicos que la admisión de un niño a una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) tiene para la familia.<sup>3</sup>

Se estima que entre el 8.5% y 14.0% de las incidencias de parada cardiopulmonar en pacientes pediátricos y su mortalidad asociada ocurren fuera de la UCIP; con supervivencia estimada entre 15% y 33%, y secuelas neurológicas significativas en 35% de los niños sobrevivientes;<sup>3</sup> por consiguiente, existe la necesidad de mejorar el reconocimiento temprano del deterioro clínico, la atención y el tratamiento.<sup>4, 5</sup>

Los signos de alarma alertan al personal sobre el deterioro y pueden ser identificados 24 horas antes de que ocurra un evento crítico,<sup>6, 7</sup> además, permite el traslado planificado a un nivel superior

de atención que podría evitar la muerte en la mayoría de los casos;<sup>3,8</sup> por lo que la identificación oportuna de los signos de alarma es de vital importancia para implementar una pronta escalada de atención que permita disminuir el riesgo de reanimación cardiopulmonar; por lo que se han implementado en unidades de hospitalización para niños los Sistemas de Alerta Temprana Pediátrica conocidos por sus siglas en inglés como *PEWS*.<sup>3,9</sup> Estos sistemas consisten en una puntuación con base en simples observaciones de los parámetros vitales (frecuencia respiratoria, presión arterial, tiempo de llenado capilar) y que están asociados a un algoritmo de manejo.<sup>2,3</sup>

Los pacientes oncológicos pediátricos hospitalizados tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones agudas que conlleva con frecuencia a deterioro clínico y hasta en el 40% de los casos ameritan traslado a UCIP;<sup>10</sup> generalmente asociado a complicaciones como sepsis e insuficiencia respiratoria,<sup>9</sup> y consecuentemente mayor riesgo de mortalidad;<sup>9,10</sup> que se calcula en 6.8% al 50% en entornos hospitalarios de altos recursos;<sup>10</sup> No obstante, la carga mundial del cáncer infantil es desplazada de manera desproporcionada hacia entornos de recursos limitados, que representan más del 90% de las muertes por cáncer infantil en todo el mundo;<sup>10</sup> lo que justifica llevar a cabo esta investigación.

## OBJETIVO

Caracterizar al paciente oncológico pediátrico con deterioro clínico según la Escala de Valoración de Alerta Temprana para Honduras (EVATH) en la Sala de Hemato-Oncología de Pediatría del Hospital Escuela, en el período comprendido de enero 2017 a diciembre 2021.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal analítico llevado a cabo en la Sala de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Escuela, un hospital terciario con

recursos estatales limitados funciona como el primer centro de referencia del país. Durante el período del estudio que comprende enero 2017 a diciembre 2021 fueron ingresados en la Sala de Hemato-Oncología de Pediatría un total de 869 pacientes pediátricos, la muestra incluyó a todos los pacientes oncológicos pediátricos que presentaron evento de deterioro clínico durante el período del estudio (n=92). No fue excluido ningún caso.

Los datos fueron obtenidos de un registro de eventos de deterioro a través de un sistema de alerta temprana implementado en la sala para mejorar la calidad de atención de estos pacientes conocido como Escala de Valoración de Alerta Temprana adaptado para Honduras (EVATH), el puntaje fue consignado por el personal de enfermería capacitado y fueron evaluados parámetros neurológicos, respiratorio, cardiovascular, la preocupación del personal de enfermería y de la familia. El riesgo fue clasificado según puntaje bajo riesgo (0-2 puntos), moderado riesgo (3-4 puntos) y alto riesgo ( $\geq 5$  puntos), que además incluyó variables sociodemográficas, clínicas (Evento de deterioro) y de laboratorio, manejo e intervenciones de nivel crítico y egreso del paciente. También se calculó el Índice Pediátrico de Mortalidad (PIM 2) a todos los pacientes que fueron trasladados a la UCIP. La información fue recolectada por el investigador principal.

Los datos fueron digitados en una base de datos diseñada con el programa estadístico Epi-Info versión 7 para MS Windows, para el análisis se generaron tablas de frecuencias y porcentajes, y se realizó un análisis univariado y bivariado, se calculó estadística descriptiva, se determinó valor de  $\chi^2$  para calcular valor de  $p$ , considerándose valor menor de 0.05 como indicador de asociación entre PIM2 100% (Si/No) y condición de egreso (vivo/fallecido). Se generan tablas de 2x2 y se calculó riesgo relativo (RR) así como sus intervalos de confianza (IC95%) (Statcalc 1.0, Epi-Info 7, CDC Atlanta, GA, 2017)

La proporción de pacientes con deterioro clínico fue calculada según: Número de pacientes que presentaron evento de deterioro clínico durante el período/Número de pacientes pediátricos ingresados en la sala de Hemato-Oncología en el período del estudio multiplicado por 100. Se determinó intervalo de confianza de 95% (IC95%) para la proporción con el programa epidemiológico para datos tabulados EpiDat 3.1 (OPS-Xunta de Galicia, España, 2006) utilizando la opción "inferencia sobre una proporción".

Para llevar a cabo esta investigación se obtuvo autorización y aprobación por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Escuela (CIEI/HE). No se solicitó consentimiento, ni asentimiento informado debido a que sólo fueron revisados los expedientes de los pacientes.

## RESULTADOS

La distribución de la media de la edad fue 9.7 años (+/-4.9; rango 10 meses-17 años). Siendo el grupo de edad más frecuente de 6-12 años 39.0% (39/92). Predominó el sexo masculino 52.2% (48/92). **Cuadro 1**

El diagnóstico oncológico más frecuente fue Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) 58.7%

**Cuadro 1.** Características sociodemográficas del paciente con deterioro clínico, Sala Hemato-Oncología, HE, 2017-2021

Sociodemografía	Frecuencia	Porcentaje
<b>Edad</b>		
<1 año	4	4.3
1-2 años	5	5.4
3-5 años	9	9.8
6-12 años	39	42.4
13-17 años	35	38.0
<b>Sexo</b>		
Masculino	48	52.2
Femenino	44	47.8

Fuente: Expediente.

(54/92). La principal razón de ingreso fue paciente debutante (nuevo diagnóstico oncológico) 65.2% (60/92). La principal causa de evento de deterioro clínico fue sepsis/choque séptico 70.7% (65/92). Según conteo de plaquetas tenían trombocitopenia 64.1% (59/92), neutropenia muy severa 29.3% (27/92) y Proteína C Reactiva elevada 30.4% (28/92). **Cuadro 2**

El riesgo de deterioro según la EVATH previo al evento fue moderado riesgo 40.2% (37/92). Según el tipo de evento presentado fue traslado a UCIP 70.7% (65/92); la principal indicación de traslado fue necesidad de apoyo hemodinámico 52.3% (34/65); aunque, 25.0% (23/92) de los pacientes no ameritaron traslado, 3.2% (3/92) fallecieron en piso previo al traslado debido a parada cardiorrespiratoria y un caso 1.1% (1/92) no había cupo en UCIP. Fueron evaluados por intensivista al momento de presentar el deterioro 66.3% (61/92); hubo retraso en la identificación del deterioro y/o transferencia a UCIP 26.1% (17/65; IC95%: 16.0-38.5); siendo la principal causa de retraso (n=17) taquicardia e hipotensión sin intervención 23.5% (4/17).

## Cuadro 3

Presentaron disfunción de órganos 60.9% (56/92), siendo la principal causa falla cardiovascular 45.7% (42/92). De los n=65 pacientes que fueron trasladados a UCIP, egresaron y fueron transferidos a sala 70.8% (46/65) y fallecidos en UCIP 29.2% (19/65). Se encontró que 38.5% (25/65) tenían PIM2 100%, de estos fallecieron 48.0% (12/25); con asociación estadística entre PIM2 100% Si/No (25/65; 40/65) y condición de egreso vivo/fallecido (46/65; 19/65) ( $p=0.005$ ) RR:2.74; IC95% 1.24-6.02.

Egresaron con vida de la institución 76.1% (70/92) y fallecieron 23.9% (22/92), siendo la principal causa de fallecimiento (n=22) disfunción multiorgánica 59.0% (13/22). La media de días intrahospitalarios fue 64.6 días (+/-62.2; rango 4-348 días). **Cuadro 3**

**Cuadro 2.** Características clínicas y laboratoriales del paciente con deterioro clínico, Sala Hemato-Oncología, HE, 2017-2021

Características clínicas y laboratoriales	Frecuencia	Porcentaje
Diagnóstico oncológico		
LLA	54	58.7
LMA	16	17.4
Linfoma No Hodking	5	5.4
Linfoma de Burkitt	5	5.4
Linfoma de Hodking	2	2.2
Neuroblastoma	2	2.2
Rabdomiosarcoma ojo izquierdo	1	1.1
Tumor germinal mediastino	1	1.1
Teratoma ovario izquierdo metástasis a pulmón	1	1.1
Rabdomiosarcoma alveolar	1	1.1
Linfoma mioblástico de células B	1	1.1
Rabdomiosarcoma en piso pélvico IV	1	1.1
Tumor germinal torácico más metástasis	1	1.1
Razón de ingreso		
Debutante	60	65.2
Quimioterapia programada	18	19.6
Tratamiento de infección	7	7.6
Recaída	6	6.5
Cirugía programada	1	1.1
Diagnóstico de deterioro		
Sepsis/Choque séptico	65	70.7
Insuficiencia respiratoria	12	13.0
Deterioro neurológico	8	8.7
Disfunción cardiovascular	3	3.3
Falla renal aguda	1	1.1
Acidosis metabólica	1	1.1
Choque anafiláctico	1	1.1
Hipokalemia muy severa	1	1.1
Conteo de plaquetas		
Normal	32	34.8
Trombocitopenia	59	64.1
Trombocitosis	1	1.1
Conteo de neutrófilos		
Normal	32	34.9
Neutropenia muy severa	27	29.3
Neutropenia severa	17	18.5
Neutropenia moderada	5	5.4
Neutropenia leve	5	5.4
Neutrofilia	6	6.5
Resultado Proteína C Reactiva		
Negativo	9	9.8
Elevado	28	30.4
No consignado	55	59.8

Fuente: EVATH.

Se calculó proporción de evento de deterioro: 92 pacientes oncológicos pediátricos que presentaron evento de deterioro clínico durante el período del estudio/869 pacientes oncológicos

pediátricos que fueron ingresados a la sala de Hemato-oncología de Pediatría durante el período del estudio X100 que fue de 10.5% (IC95% 8.48-12.69).

**Cuadro 3.** Evolución y manejo del paciente con deterioro clínico, Sala Hemato-Oncología, HE, 2017-2021 (continúa en la siguiente página)

Evolución y manejo	Frecuencia	Porcentaje
Riesgo de deterioro (EVATH) previo al evento de deterioro		
Bajo riesgo	22	23.9
Moderado riesgo	37	40.2
Alto riesgo	33	35.9
Tipo de evento de deterioro		
Traslado a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos	65	70.6
Vasopresores en piso	50	54.3
Ventilación mecánica en piso (invasiva/no invasiva)	3	3.3
Mortalidad en piso	3	3.3
Neumotórax por colocación de Catéter Venoso Central	1	1.1
Hipokalemia muy severa	1	1.1
Indicación de traslado (n=65)		
Necesidad de apoyo hemodinámico	34	52.3
Necesidad de asistencia respiratoria	25	38.5
Necesidad de monitorización continua	6	9.2
Motivo de no traslado (n=27)		
No ameritaba traslado	23	25.0
Fallece en piso	3	3.2
No había cupo	1	1.1
Evaluado por intensivista		
Si	61	66.3
No	31	33.7
Hubo retraso en la identificación del deterioro y/o transferencia (n=65)		
Si	17	26.1
No	48	73.9
Causa de retraso en la identificación del deterioro y/o transferencia (n=17)		
Taquicardia e hipotensión sin intervención	4	23.5
Hipotensión registrada, se indica volumen sin mejoría	3	17.6
Taquicardia previa al deterioro, vasodilatación periférica	2	11.7
Fiebre y taquipnea por 7 horas, se detecta hasta la mañana	1	5.9
Se aplicó volumen en hipotensión sostenida	1	5.9
Hipotensión en la transferencia	1	5.9
Taquicardia con sangrado digestivo alto	1	5.9
Dificultad respiratoria por 4 horas solo con nebulizaciones	1	5.9
No se notificó a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos	1	5.9
Choque anafiláctico	1	5.9
Cuadro de diarrea durante la noche no reportado	1	5.9
Disfunción orgánica		
Si	56	50.9
No	36	49.1
Disfunción orgánica**		
Cardiovascular	42	45.7
Respiratoria	25	27.1
Neurológica	7	7.6
Hematológico	7	7.6
Renal	6	6.5
Egreso Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (n=65)		
Transferidos a sala	46	70.8
Fallecidos	19	29.2



**Cuadro 3.** Evolución y manejo del paciente con deterioro clínico, Sala Hemato-Oncología, HE, 2017-2021 (continuación)

Evolución y manejo	Frecuencia	Porcentaje
Condición de egreso hospitalario		
Vivo	70	76.1
Fallecido	22	23.9
Número de días intrahospitalarios		
<1 mes	32	34.8
1-2 meses	30	32.6
3-6 meses	25	27.2
>6 meses	5	5.4

Fuente: Expediente; \*Algunos pacientes presentaron más de un evento de deterioro; \*\* Algunos pacientes presentaron 2 o 3 disfunción de órganos.

## DISCUSIÓN

Entre los hallazgos sociodemográficos de los pacientes oncológicos pediátricos hospitalizados que presentaron deterioro clínico incluidos en esta investigación, se encontró que casi la mitad de los pacientes tenían entre 6-12 años de edad, Media de 9.7 (+/-4.9; rango 10 meses-17 años); y en poco más de la mitad eran del sexo masculino; lo que coincide con la publicación de Miralda S. en un estudio sobre validación de la EVATH llevado a cabo en la misma institución que reportó que la mayoría de los pacientes que presentaron deterioro clínico estaban en edad escolar y eran del sexo masculino.<sup>11</sup>

En poco más de la mitad de los casos el principal diagnóstico oncológico fue Leucemia Linfoblástica Aguda y todos los pacientes incluidos en este estudio presentaron evento de deterioro clínico secundario principalmente a sepsis/choque séptico en más de dos tercios de los casos; hallazgos que coinciden con lo reportado por Agulnik *et al*, respecto a que entre las razones más comunes para el deterioro clínico de los pacientes oncológicos en hospitales de Latinoamérica se reportan la sepsis o choque séptico (64%), además de insuficiencia respiratoria (41%);<sup>10</sup> que en este estudio fue consignada como la segunda causa con 13%.

Entre las alteraciones laboratoriales se encontró trombocitopenia y neutropenia en más de la

mitad de los casos; lo que también coincide con Agulnik *et al* quienes reportan que aproximadamente la mitad de los pacientes oncológicos que presentan deterioro clínico en hospitales de Latinoamérica eran neutropénicos (51%) y trombocitopénicos (45%) al momento de presentar el evento de deterioro y la mayoría presentaban además disfunción de un órgano (71%);<sup>10</sup> similar a los hallazgos de nuestro estudio que se encontró disfunción orgánica en 61% de los pacientes, específicamente falla cardiovascular.

Durante el período del estudio fueron ingresados un total de 869 pacientes según reporte del departamento de Gestión de la Información a la sala de Hemato-oncología de Pediatría de los cuales presentaron deterioro 10.5% (IC95% 8.48-12.69), proporción baja si se compara con lo referido en la literatura respecto a que los pacientes pediátricos con cáncer tienen mayor riesgo de presentar evento de deterioro clínico estimado hasta en 40% debido a múltiples factores, incluidas las complicaciones relacionadas con el cáncer y toxicidades asociadas al tratamiento; y se estima que hasta el 30% de los niños con cáncer necesitarán ingreso en UCIP al menos una vez durante su tratamiento debido a evento de deterioro; asociando el retraso en la transferencia a la UCIP con peores resultados entre los que se incluye una mayor mortalidad y disfunción de órganos diana;<sup>12</sup> es probable que esta diferencia se pueda explicar por la implementación de un

Sistema de Alerta Temprana en la sala asociado a un algoritmo de manejo y con personal de enfermería capacitado para la identificación temprana de los signos de alarma.

Según la clasificación de EVATH más de dos tercios de los pacientes tenían moderado/alto riesgo de presentar evento de deterioro lo que permitió el traslado a UCIP; lo que coincide con la literatura, sobre los sistemas de advertencia PEWS que se han implementado en muchos hospitales, como herramientas de cabecera compuestas por un instrumento de puntuación y asociado a un algoritmo de intervención utilizado para identificar el deterioro clínico y facilitar el traslado temprano a la UCIP;<sup>13</sup> estos sistemas han sido validados para su uso en pacientes de oncología pediátrica, incluso en entornos de recursos limitados y han demostrado que disminuye la frecuencia de evento de deterioro en pacientes pediátricos hospitalizados con cáncer.<sup>12</sup> Stotts *et al* también refiere que el deterioro clínico es una experiencia inesperada e indeseable en los niños ingresados en una institución hospitalaria, caracterizado como un resultado abrupto o gradual de empeoramiento, el cual se mide principalmente como índices de reacciones adversas tales como paro cardiopulmonar, falla en el rescate o mortalidad hospitalaria después de eventos adversos o complicaciones derivadas de la atención.<sup>14</sup> No obstante, hubo retraso en la identificación de deterioro y/o transferencia en 26.1% (17/65; IC95%: 16.0-38.5) específicamente por taquicardia e hipotensión sin intervención, este retraso se podría explicar por las deficiencias relacionadas con la estructura de la institución, específicamente con el recurso humano, debido a que no queda médico pediatra asignado a la jornada vespertina (13:00-19:00 horas) y guardias en la sala de Hemato-Oncología, por lo que el personal de enfermería tiene que reportar al médico residente de guardia cualquier evento que presente el paciente durante este período, lo que podría también explicar el PIM2 alto en la mayoría de los casos trasladados a UCIP.

En este estudio se reportó el fallecimiento de un tercio de los pacientes que fueron ingresados a la UCIP (29.2%), siendo la principal causa de fallecimiento la disfunción multiorgánica; estos hallazgos coinciden con lo reportado en la literatura por Agulnik A, *et al*; respecto a que el fallecimiento de los pacientes que presentaron deterioro fue entre 6.8% al 50%,<sup>10</sup> aunque alta si se compara con el reporte de Roa S. respecto a mortalidad global del 1.9% en los pacientes oncológicos pediátricos con deterioro.<sup>15</sup> No obstante, según el Índice Pediátrico de Mortalidad (PIM2) calculado para los pacientes que fueron trasladados a la UCIP (n=65) se encontró que 38.5% tenían PIM2 100%, de estos fallecieron casi la mitad de los casos; con asociación estadística entre PIM2 100% y condición de egreso ( $p=0.005$ ) RR:2.74; IC95% 1.24-6.02.

Entre las fortalezas de este estudio está que es el primero que caracteriza al paciente oncológico pediátrico hospitalizado y reporta además la proporción de deterioro en este grupo poblacional. Entre las limitantes está que la información fue obtenida durante el proceso de implementación de una intervención para disminuir el evento de deterioro.

## CONCLUSIONES

La casuística del paciente oncológico pediátrico hospitalizado con evento de deterioro clínico según la EVATH, presentan una alta proporción de disfunción orgánica, es posible obtener buenos resultados en entornos con recursos limitados. Los autores recomiendan la realización de estudios retrospectivos previos a la implementación del sistema de alerta temprana en la sala que permitan evaluar el proceso de intervención.

## Agradecimientos

Al personal de enfermería de la sala de Hemato-Oncología por su apoyo en la aplicación de la EVATH a todo paciente hospitalizado.

## REFERENCIAS

1. Padilla RM, Mayo AM. Clinical deterioration: A concept analysis. *J Clin Nurs*. 2018;27(7-8):1360-8.
2. Roland D, Stilwell PA, Fortune PM, Alexander J, Clark SJ, Kenny S. Case for change: a standardised inpatient paediatric early warning system in England. *Arch Dis Child*. 2021;106(7):648-51.
3. Jensen CS, Kirkegaard H, Aagaard H, Olesen HV. Clinical profile of children experiencing in-hospital clinical deterioration requiring transfer to a higher level of care. *J Child Health Care*. 2018:1367493518794400.
4. Chapman SM, Wray J, Oulton K, Pagel C, Ray S, Peters MJ. 'The Score Matters': wide variations in predictive performance of 18 paediatric track and trigger systems. *Arch Dis Child*. 2017;102(6):487-95.
5. Agulnik A, Gossett J, Carrillo AK, Kang G, Morrison RR. Abnormal Vital Signs Predict Critical Deterioration in Hospitalized Pediatric Hematology-Oncology and Post-hematopoietic Cell Transplant Patients. *Front Oncol* 2020;10:354.
6. Sambeek SJV, Fuijkschot J, Kramer BW, Vos GD. Pediatric Early Warning System Scores: Lessons to be Learned. *J Pediatr Intensive Care*. 2018;7(1):27-32.
7. Agulnik A, Nadkarni A, Mora Robles LN, Soberanis Vasquez DJ, Mack R, Antillon-Klussmann F, et al. Pediatric Early Warning Systems aid in triage to intermediate versus intensive care for pediatric oncology patients in resource-limited hospitals. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(8):e27076.
8. Chapman SM, Maconochie IK. Early warning scores in paediatrics: an overview. *Arch Dis Child*. 2019;104(4):395-9.
9. Soeteman M, Kappen TH, van Engelen M, Kilsdonk E, Koomen E, Nieuwenhuis EES, et al. Identifying the critically ill paediatric oncology patient: a study protocol for a prospective observational cohort study for validation of a modified Bedside Paediatric Early Warning System score in hospitalised paediatric oncology patients. *BMJ Open*. 2021;11(5):e046360.
10. Agulnik A, Cardenas A, Carrillo AK, Bulsara P, Garza M, Alfonso Carreras Y, et al. Clinical and organizational risk factors for mortality during deterioration events among pediatric oncology patients in Latin America: A multicenter prospective cohort. *Cancer*. 2021;127(10):1668-78..
11. Miralda Méndez ST. Escala de valoración del deterioro del paciente oncológico pediátrico hospitalizado, Hospital Escuela, Tegucigalpa, 2017-2019. *Rev Med Hondur*. 2021;89(2):117-23.
12. Garza M, Graetz DE, Kaye EC, Ferrara G, Rodriguez M, Soberanis Vasquez DJ, et al. Impact of PEWS on Perceived Quality of Care During Deterioration in Children With Cancer Hospitalized in Different Resource-Settings. *Front Oncol*. 2021;11:660051.
13. Dean NP, Fenix JB, Spaeder M, Levin A. Evaluation of a Pediatric Early Warning Score Across Different Subspecialty Patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(7):655-60.
14. Stotts JR, Lyndon A, Chan GK, Bekmezian A, Rehm RS. Nursing Surveillance for Deterioration in Pediatric Patients: An Integrative Review. *J Pediatr Nurs*. 2020;50:59-74.
15. Roa S. Implementación de una Escala de Valoración y Alerta Temprana en pacientes oncológicos pediátricos en un Hospital de la ciudad de Cartagena. Cartagena de Indias, Colombia: Universidad de Cartagena; 2020.

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i3.2691>

## Point of care Ultrasound in skin lesions, an atypical case report.

### Ecografía en el punto de atención en lesiones cutáneas, reporte de un caso atípico

Nerea González Arza,<sup>1</sup> Fidel Gallinas Victoriano,<sup>1</sup> Mercedes Herranz Aguirre,<sup>1</sup> Giuseppa Antona,<sup>2</sup> Lotfi Ahmed Mohamed,<sup>1</sup> María Ansó Mota<sup>1</sup>

#### Abstract

**INTRODUCTION:** The use of ultrasound for soft tissue injuries in pediatric emergency medicine is increasing progressively. Ultrasound can be an invaluable tool for the description of skin disorders, evaluation of the need for abscess drainage and discrimination between invasive and non-invasive lesions.

**PRESENT CASE:** Patient with an unusual finding in soft-tissue ultrasound that led to additional complementary studies.

**CONCLUSIONS:** Self-limiting sternal tumors of childhood (SELSTOC) usually present as an area of rapid soft-tissue growth and inflammation located in the pre-sternal region. The nature of this condition means that the lesion is self-resolved before any association with previous trauma or infection can be established.

**THEREFORE,** we must be aware of this entity and the different diagnostic and therapeutic approaches because recognizing SELSTOC typical features can avoid unnecessary diagnostic tests and/or disproportionate therapeutic strategies, unless we find atypical features in the ultrasound, as was our case.

**KEYWORDS:** POCUS, SELSTOC, Childhood.

#### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** El uso de la ecografía en las lesiones cutáneas en la medicina de urgencias pediátricas está aumentando progresivamente. La ecografía puede ser una herramienta inestimable para la descripción de lesiones cutáneas, la evaluación de la necesidad de drenaje de abscesos y la discriminación entre lesiones invasivas y no invasivas.

**CASO CLÍNICO:** Paciente con un hallazgo inusual en la ecografía de partes blandas que motivó la realización de estudios complementarios adicionales.

**CONCLUSIONES:** Los tumores esternales autolimitados de la infancia (SELSTOC) suelen presentarse como un área de rápido crecimiento e inflamación de los tejidos blandos localizada en la región pre-esternal. La naturaleza de esta afección hace que la lesión se autolimite antes de que pueda establecerse cualquier asociación con un traumatismo o infección previos. Debemos ser conscientes de esta entidad y de sus diferentes enfoques diagnósticos y terapéuticos, ya que el reconocimiento de los hallazgos típicos puede evitar medidas diagnósticas inútiles o estrategias terapéuticas desproporcionadas, salvo si encontramos hallazgos atípicos en la ecografía, como fue nuestro caso.

**PALABRAS CLAVE:** Ecografía clínica, Lesión esternal benigna, Infancia.

<sup>1</sup> Especialista en pediatría.

<sup>2</sup> Especialista en cirugía pediátrica. Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España.

**Recibido:** 07 de mayo de 2023

**Aceptado:** 28 de noviembre de 2023

#### Correspondencia

Dra. Nerea González Arza  
neregonzarza0677@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** González-Arza N, Gallinas-Victoriano F, Herranz-Aguirre M, Antona G, Ahmed-Mohamed L, Ansó-Mota M. Point of care Ultrasound in skin lesions, an atypical case report. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (3): 218-222.

## BACKGROUND

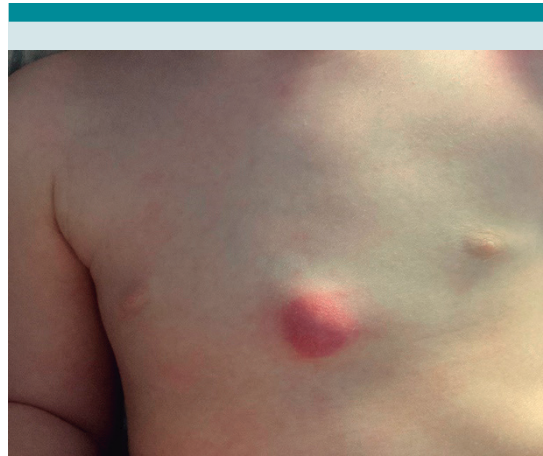
Point of care ultrasound (POCUS) is a diagnostic tool that enables the basic characterization of skin lesions and is becoming essential in the pediatric evaluation. The aim of soft tissue clinical ultrasound is not to accurately identify skin lesions, but rather to allow the description and extent of the process and differentiate solid lesions from cystic and vascular lesions. This evaluation helps avoiding biopsy and further work-up. Most pediatric skin lesions are benign and do not require additional studies, although some clinical and ultrasound characteristics may lead to further investigation, as in our case<sup>1-4</sup>

## CLINICAL CASE

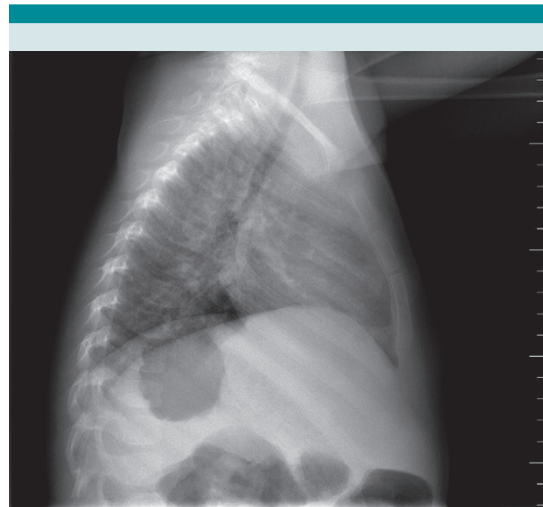
A 19-month-old infant was admitted to the pediatric emergency department with a skin lump located over the lower third of the sternum. This lesion initially presented as a small, hard skin lesion that turned into an erythematous swollen area after 12 days. No other signs or symptoms, such as fever, infective process, or previous trauma, were noted.

Physical examination revealed an erythematous lump in the presternal region, with tenderness and central red fluctuant swelling in the affected area (**Figure 1**). The patient reported no pain. There were neither peripheral lymphadenopathies nor previous history of wounds.

Further work-up included blood tests that showed no abnormalities and chest X-rays (**Figure 2**). Subsequently, point-of-care ultrasound was performed, which revealed a pseudonodule image reaching the subcutaneous tissue. More precisely, the ultrasound finding was a nonhomogeneous lesion with several pinpoint focal echogenic images and sparse and highly vascularized areas. Emerging from the lesion, a deep internal path closely related to the sternal surface was observed, even in continuity with



**Figure 1.** Photograph of 2.5 x 2.5 cm raised erythematous lump in the presternal region, over the xyphoid apophysis, with central red area.

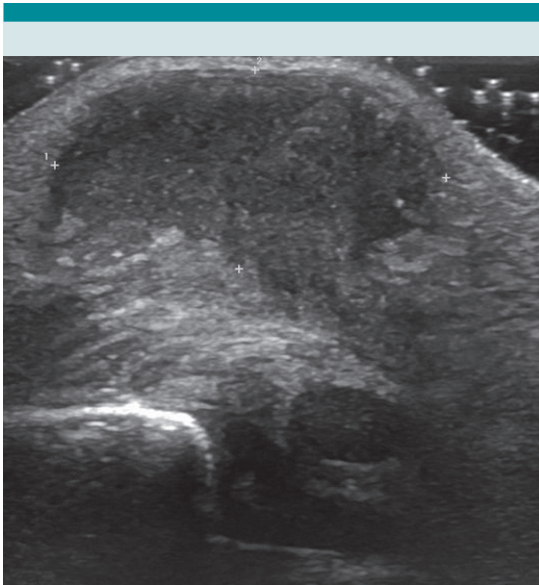


**Figure 2.** Lateral chest radiograph demonstrating increased density of the surrounding soft tissue.

the sternoxiphoid joint. The adjacent bone structures (sternum) and muscles were not affected. **Figure 3**

The initial differential diagnoses included an infectious-inflammatory process in the subcuta-





**Figure 3.** Linear transducer in the transverse plane showing a multiloculated hypoechoic nodule-shaped mass in the subcutaneous cellular tissue with focal echogenic images.

neous tissue and a soft tissue abscess formation secondary to sternal osteomyelitis.

Following the initial evaluation, the patient was transferred for hospitalization, additional examinations, and antibiotic treatment. Magnetic resonance imaging (**Figure 4**) revealed a small superficial abscess, a deep communication pathway, and prominent inflammatory changes in the surrounding soft tissues (posing differential diagnosis between SELSTOC and osteomyelitis of the distal edge of the sternum/xyphoid).

The patient remained hospitalized for seven days and received intravenous cefazolin treatment. A surgical incision revealed friable and necrotic tissue that extended to the cortical layer of the sternum. The cultures were negative and histological examination confirmed the diagnosis of SELSTOC (underlining a collection of inflam-



**Figure 4.** Magnetic resonance imaging in sagittal view showing altered signal intensity of the xiphoid process and a marked volume increase in the surrounding soft tissue. Additionally, it shows a focal area of high signal density on T2 weighted image, low signal density on T1, ring-enhancing shape, and restricted water diffusion.

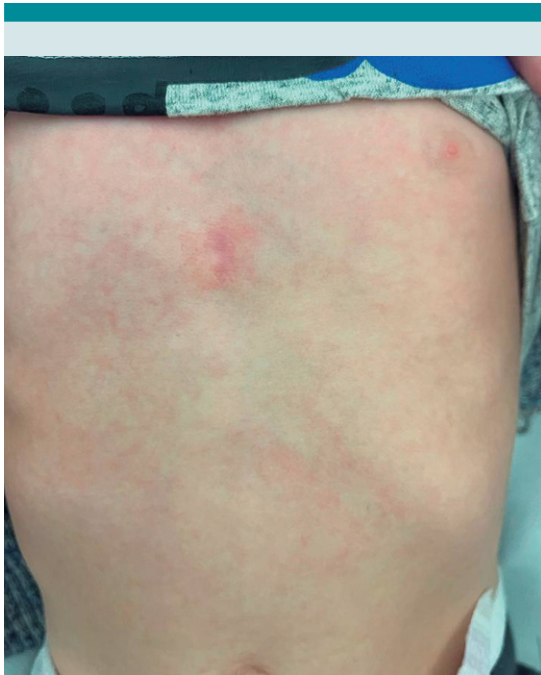
matory cells in the middle and deep dermis including histiocytes, abundant plasma cells, macrophage cells and some punctate microcalcifications. No specific germs were evident).

Subsequent clinical and ultrasound evaluations confirmed a positive clinical course with complete resolution of the lesion. **Figure 5**

## DISCUSSION

Ultrasound is an accessible and easy-to-apply instrument for the assessment of soft tissue le-





**Figure 5.** Photograph of the remaining lesion after four weeks.

sions when the mass under consideration is superficial and its size is less than 5 cm<sup>2</sup>. It helps avoid unneeded work-up in a large number of patients while preventing delayed diagnosis in others.<sup>4</sup> Knowledge of the characteristics and typical findings is helpful in the initial evaluation.<sup>5</sup> Particularly, when facing sternal masses in childhood, the differential diagnosis includes a wide variety of benign or malignant, inflammatory and infectious processes.<sup>5,6,7,8</sup>

SELSTOC was first described in the scientific literature in 2010 as a part of a retrospective study including 1700 patients with sternal masses. Winkel et al. noticed that 14 individuals in this sample presented with self-limited and fast-growing tumors, in the absence of infectious or neoplastic etiology, with spontaneous regression in all cases. They showed a particular morphology on ultrasound studies (dumbbell-shaped

appearance). Consequently, this finding was defined as a benign aseptic inflammatory process of unknown origin that tends to regress in a period of 6–18 months.<sup>4, 5</sup>

It is important to consider SELSTOC when evaluating sternal masses in the absence of local and systemic infectious findings, rapid local growth, and lack of aggressiveness in imaging studies such as invasion of the sternum, pleura, or rib ossification center, steadiness in size in subsequent controls, and tendency to spontaneous resolution.<sup>5,7</sup> Nevertheless, atypical descriptions in imaging studies might be found and, in these situations, some caution is recommended before confirming a final diagnosis.<sup>1</sup>

## CONCLUSIONS

The ultrasound examination in most cases reveals some typical characteristics: dumbbell-shaped lesions located in subcutaneous tissue anterior and posterior to the sternum with absence of vascular flow and no underlying cartilaginous or bone lesion in sternum, rib or chondrosternal joint. In these cases, we can avoid unneeded work-up and only perform ultrasound periodic follow-up to certify size reduction.<sup>1,5,8</sup> The key to deciding further examinations in our patient was the finding of an extension of the limits of the lesion to the sternum beyond the expected contours.

It is feasible to perform POCUS evaluation in soft tissue lesions not only to avoid expensive and unnecessary additional tests but also to select those cases in which other examinations may provide a reassuring diagnosis to the family (considering wait-and-see approach as the most adequate stance).<sup>1,7</sup> In case of other clinical features (fever, elevated acute phase reactants) or atypical ultrasound findings (images suggesting cartilaginous invasion), we should consider other therapeutic approaches, such as antibiotic therapy or even percutaneous drainage, owing to the risk of superinfection.<sup>4,6</sup>

**REFERENCES**

1. Alonso Sánchez J, Gallego Herrero C, García Prieto J, et al. Self-limiting sternal tumors of childhood (SELSTOC): A diagnostic challenge. *Radiologia (Engl Ed)*. 2021 Sep-Oct;63(5):400-405.
2. DiDomenico P, Middleton W. Sonographic evaluation of palpable superficial masses. *Radiol Clin North Am*. 2014 Nov;52(6):1295-305.
3. Wagner JM, Rebik K, Spicer PJ. Ultrasound of Soft Tissue Masses and Fluid Collections. *Radiol Clin North Am*. 2019 May;57(3):657-669.
4. Te Winkel ML, Lequin MH, de Bruyn JR, et al. Self-limiting sternal tumors of childhood (SELSTOC). *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Jul 15;55(1):81-4.
5. Arnés Parra ML, Vereas Martínez A, Merino Bonilla JA, Diego Gayte P, Biatricia Miha I, Guerra Pérez H. Tumor esternal autolimitado de la infancia (SELSTOC) con hallazgos atípicos en ecografía y manejo conservador. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2022;24:391-5.
6. Ketharanathan N, te Winkel ML, Lequin MH et al. Een zuigeling met een sternale zwelling [An infant with sternal swelling]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012;156(1):A3981.
7. Adri D, Kreindel T. Self limiting sternal tumors of childhood: two case reports. *Radiologia (Engl Ed)*. 2019 Mar-Apr;61(2):167-170.
8. Westerveld G, Laven RJA. Een dreumes met een sternale zwelling [A child with a sternal tumour]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2021 Mar 4;165:D5571.

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i3.2765>

## Nevo melanocítico congénito gigante con ganglioneuroma cutáneo y metaplasia adiposa. Divergencia en tumores derivados de la cresta neural

### Giant congenital melanocytic nevus with cutaneous Ganglioneuroma with adipocytic metaplasia. Divergency in neural crest stem cell-derived tumors.

Daniel Hernández Arrazola,<sup>1</sup> Rodrigo Díaz Machorro,<sup>2</sup> Miguel Ángel Santiago Montor,<sup>3</sup> Lorena Echeverría Vargas,<sup>3</sup> Miguel Lara Blanco,<sup>3</sup> Eymard Cruz González,<sup>3</sup> Estela Pérez Muñoz,<sup>3</sup> Alma Hernández Pérez,<sup>4</sup> Rodolfo Rodríguez Jurado<sup>5</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** Los tumores neuroblásticos derivan de células de la cresta neural, su comportamiento biológico se relaciona al grado de diferenciación, de ellos, el Ganglioneuroma es benigno; se presenta principalmente en retroperitoneo y mediastino. Se han reportado muy pocos casos en piel y aún más raros asociados a un nevo melanocítico congénito gigante.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenino de 11 meses, que presentó desde el nacimiento dermatosis en espalda, cuello posterior y región occipital de coloración marrón oscuro, aterciopelada, nevo melanocítico congénito gigante; además, tenía un tumor en cuello posterior, pedunculado, suave, móvil, esférico de 11 cm x 8 cm de eje mayor que resultó un Ganglioneuroma cutáneo. La Resonancia de neuroeje mostró evidencia de tumor sin compromiso de columna vertebral ni canal espinal; se realizó resección completa, sin complicaciones postquirúrgicas. Actualmente en vigilancia, sin evidencia de lesión recurrente.

**CONCLUSIONES:** El Ganglioneuroma, no suelen expresarse en piel o en sustrato con lesiones dérmicas, aunque es raro, se han reportado casos de Ganglioneuroma asociado a nevos melanocíticos congénitos; la resección completa es el tratamiento de elección. El seguimiento adecuado aunado al diagnóstico histopatológico es la clave del éxito. Las células de Schwann precursoras de la cresta neural son las responsables de la diversidad en la diferenciación, incluyendo los melanocitos y los trastornos de pigmentación.

**PALABRAS CLAVES:** Nevo melanocítico congénito gigante, tumor, Ganglioneuroma, células de la cresta neural, tumores neuroblásticos.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Neuroblastic tumors derive from neural crest cells, their biological behavior is related to the degree of differentiation, of them, ganglioneuroma has a benign spectrum due to its complete differentiation, it occurs mainly in the retroperitoneum and mediastinum, very few have been reported. cases in the skin and less within a congenital melanocytic nevus.

**CLINICAL CASE:** 11-month-old female, who presented from birth dermatosis on the back, posterior neck and occipital region, dark brown, velvety and hypertrichosis, congenital melanocytic nevus; in addition to a tumor in the posterior neck, pedunculated, soft, mobile, spherical, 11x8 cm in diameter, cutaneous ganglioneuroma. MRI with evidence of soft tissue dorsal cervical-thoracic tumor without compromise of the

<sup>1</sup> Médico especialista en Cirugía oncológica pediátrica, jefe del servicio de Cirugía oncológica.

<sup>2</sup> Médico especialista en Cirugía oncológica pediátrica, adscrito al servicio de Cirugía oncológica.

<sup>3</sup> Residente de Cirugía oncológica.

<sup>4</sup> Técnica en Microscopía electrónica.

<sup>5</sup> Médico especialista en Patología pediátrica.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

**Recibido:** 24 de julio de 2023

**Aceptado:** 08 de febrero de 2024

#### Correspondencia

Rodolfo Rodríguez Jurado  
rrrj60@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Hernández-Arrazola D, Díaz-Machorro R, Santiago-Montor MA, Echeverría-Vargas L, Lara-Blanco M, Cruz-González E, Pérez-Muñoz E, Hernández-Pérez A, Rodríguez-Jurado R. Nevo melanocítico congénito gigante con ganglioneuroma cutáneo y metaplasia adiposa. Divergencia en tumores derivados de la cresta neural. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (3): 223-228.

vertebral column or spinal canal, complete resection was performed with an integral capsule of the tumor, it evolves during the postoperative period without complications, being discharged after 24 hours, with a histopathological report of ganglioneuroma, currently under surveillance, with no evidence of lesion.

**CONCLUSIONS:** Ganglioneuroma is not usually expressed in the skin or in a substrate with dermal lesions, although it is rare, cases of ganglioneuroma associated with melanocytic nevi have been reported, complete resection is the main treatment, adequate follow-up coupled with histopathological diagnosis is the key to success. Schwann cells precursors of neural crest are responsible of divergent differentiation, including melanocytic cells and pigmentation disorders.

**KEYWORDS:** Melanocytic congenital nevus, tumor, ganglioneuroma, Neuroblastic tumors. Neural crest cells.

## ANTECEDENTES

El ganglioneuroma cutáneo primario puede ocurrir por dos posibilidades: crecimiento *de novo* por células madre de la cresta neural que residen en la piel o transformación de un nevo melanocítico a un fenotipo neuronal con componente neuromatoso (con el horrible, pero pegajoso nombre en castellano: “neurotizado”).<sup>1</sup>

Los casos derivados de Neuroblastoma cutáneo metastásico con diferenciación a ganglioneuroma se conocen como ganglioneuroma cutáneo secundarios. Surgen de las células de la cresta neural, las cuales constituyen una población celular multipotente que nace del neuroectodermo, capaz de originar diversos tipos celulares como cartílago, hueso, neuronas, células gliales, melanocitos y tejidos conectivos de origen mesenquimático. Debido a la diversidad de estructuras que se originan a partir de la cresta neural, las anomalías resultantes del fallo en su desarrollo que pueden ser congénitas o adquiridas, aisladas o asociadas formando síndromes.<sup>2</sup>

Los tumores neuroblásticos son catalogados en tres grupos según la clasificación internacional

de patología del neuroblastoma, de acuerdo a la capacidad para diferenciarse la cual se relaciona a la cantidad de células de Schwann: estos tipos son Ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma y neuroblastoma; este último corresponde a la forma menos diferenciada con una alta propensión a metástasis, el ganglioneuroblastoma es parcialmente diferenciado y el ganglioneuroma tiene un comportamiento benigno al ser completamente diferenciado.<sup>3</sup>

El Ganglioneuroma es un tumor bien circunscrito con proliferación de células ganglionares maduras, se presenta principalmente en mediastino posterior, retroperitoneo y glándula suprarrenal, otros sitios inusuales son mandíbula, faringe, vejiga, útero, región para testicular gastrointestinal.<sup>4</sup>

Han sido muy poco los casos reportados de ganglioneuroma en piel o que surjan en un sustrato con lesión dérmica, uno de ellos ha sido relacionado con la presencia de nevo melanocítico congénito, esto ha sugerido que el nevo melanocito congénito desarrolla tumores benignos y malignos que expresan cualesquiera de las capacidades de diferenciación de las

células de la cresta neural individualmente o en combinación como Neuroblastoma, Melanoma, Rabdomiosarcoma, Hamartomas entre otros<sup>5</sup>. Desde el punto de vista morfológico, el nevo melanocítico congénito tiene las múltiples diferenciaciones descritas de la célula madre de la cresta neural; hay que considerar que pueden tener diferenciación mesenquimal.<sup>2</sup>

En relación al diagnóstico de Ganglioneuroma la apariencia microscópica típica de esta entidad son células ganglionares asociadas a un fondo de células fusiformes con núcleos ondulados, las células ganglionares son redondas, eosinófilas al citoplasma basófilo, núcleos colocados excéntricamente y prominentes nucléolos además que la inmunohistoquímica de esos tumores tienen positividad uniforme para (NF) neurofilamento, (NSE) neurona enolasa específica, (SYN) sinaptofisina y proteína S-100.<sup>6,7</sup> Se tiene que asegurar desde el punto de vista histopatológico que el Ganglioneuroma no esté asociado con cambios de Ganglioneuroblastoma o neuroblastoma, la quimioterapia y radioterapia pre y post quirúrgica es infectiva,<sup>8</sup> la resección completa del tumor es el tratamiento idóneo<sup>8</sup> cuando sólo es Ganglioneuroma.

Se recomienda un seguimiento a largo plazo con el fin de diagnosticar recidiva la cual es excepcional, así como un viraje a una diferenciación espontánea a neuroblastoma o el surgimiento de otras neoplasias es la piedra angular del éxito.<sup>9,10</sup>

## CASO CLÍNICO

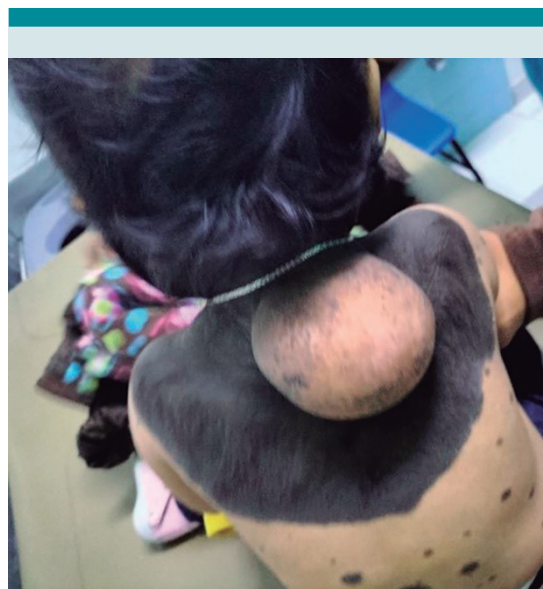
Paciente femenino de 11 meses, sin antecedentes relevantes para la enfermedad, la cual presentó desde el nacimiento dermatosis diseminada a todos los segmentos que predomina en los dos tercios superiores de la espalda, cuello posterior y región occipital constituido por múltiples lesiones pigmentadas de aspecto macular, bordes bien definidos, irregular de 22 x 18 cm. de diámetro, de coloración marrón oscuro, su-

perficie aterciopelada, con hipertrichosis que se acompaña de múltiples lesiones satélite también pigmentadas. En forma por demás llamativa un tumor pedunculado esférico de 11x8 cm de diámetro, coloración marrón claro, suave con un centro móvil firme, superficie aterciopelada.

### Figura 1

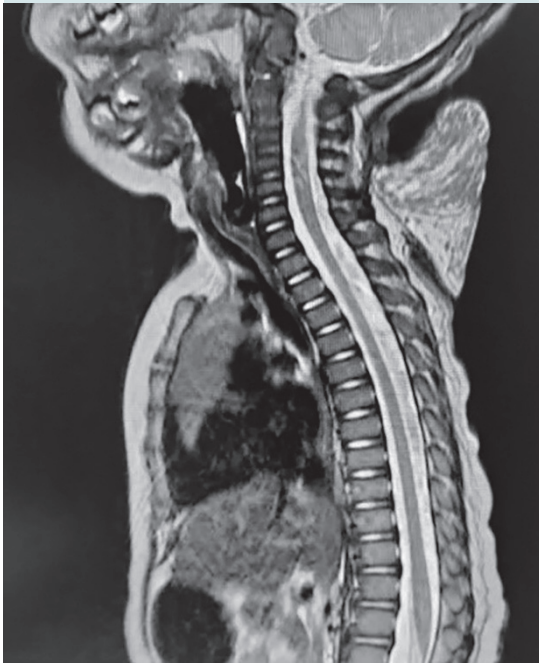
Se realizó estudios de extensión mediante resonancia magnética de neuroeje (**Figura 2**), en la cual se pudo constatar lesión en piel y tejidos blandos sin compromiso de columna vertebral ni canal espinal, por lo que se decidió tratamiento quirúrgico mediante incisión longitudinal en huso a nivel de base de lesión. Se realizó disección por planos, circunferencial, hasta resecarla completamente. La evolución postquirúrgica satisfactoria.

**Estudio histopatológico:** Se recibió un espécimen de 140 g. que midió 11x8x4.9 cm. color amarillo claro con un fragmento de piel pigmentada de 9x6.5 cm. Al corte de consistencia semidura



**Figura 1.** Lesión inicial en región dorsal cervico-torácica.

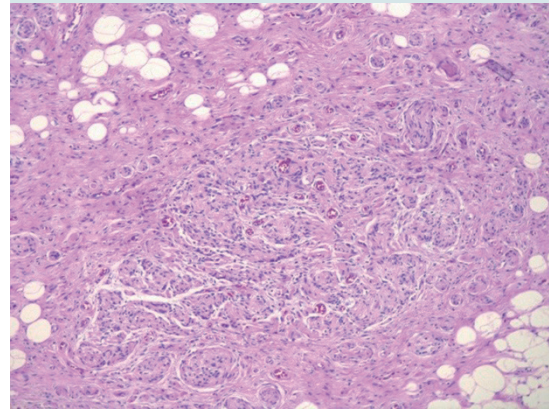




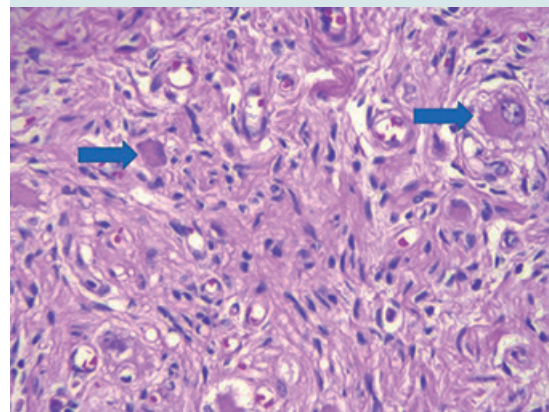
**Figura 2.** RMN de tumoración inicial.

con abundante tejido adiposo de consistencia blanda. Los cortes histológicos mostraron el nevo melanocítico; a medida que la lesión se profundiza a la dermis reticular los melanocitos tienen menos citoplasma y adquieren una forma fusiforme con estructuras que recordaban cuerpos táctiles (“neurotización”), además de un componente neuromatoso con células de Schwann y focos con numerosas células ganglionares con abundantes citoplasmas y nucléolo prominente (**Figuras 3 y 4**) El estudio de inmunohistoquímica demostró en forma contundente la diferenciación a células ganglionares. **Figura 5**

Actualmente se encuentra en adecuadas condiciones generales, con herida cicatrizada, sin evidencia de recurrencia, después de tres meses de seguimiento.



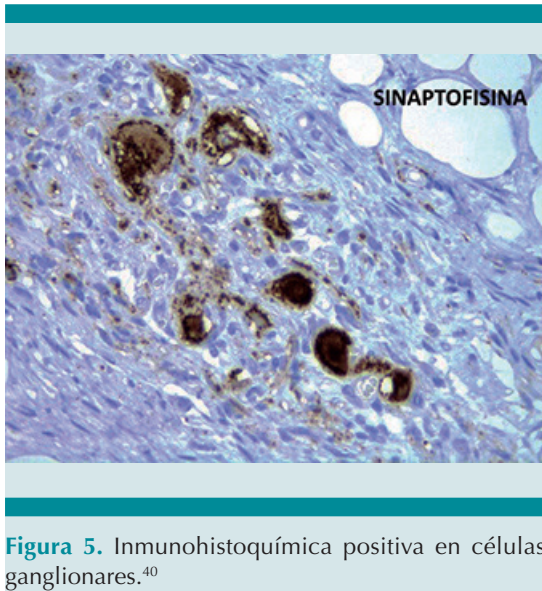
**Figura 3.** Células névicas “neurotizadas” fusiformes con componente neuromatoso y metaplasia adiposa en la periferia. h&e 40x.



**Figura 4.** Diferenciación a células ganglionares (flechas). nótese el núcleo excéntrico y nucléolo aparente en el lado derecho. h&e 40x.

## DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos hay dos casos previos publicados de Nevo melanocítico congénito con diferenciación a Ganglioneuroma cutáneo (**Cuadro 1**); aunque hay atisbo de casos previos



**Figura 5.** Inmunohistoquímica positiva en células ganglionares.<sup>40</sup>

comentados por Drut y cols.<sup>11</sup> Es llamativo que los casos pediátricos mostraron estructuras polipoides o pediculadas. El caso de adulto fue

pequeño y hace hincapié en la presencia de metaplasia adiposa como parte de la diferenciación mesenquimal de las células de la cresta neural, como nuestro caso. Se puede tener la hipótesis de la posibilidad “totipotencial” de las células de la cresta neural de diferenciarse a Osteoide, Hamartoma de células dendríticas, además del potencial maligno a Melanoma, Rabdomiosarcoma y aún a Ectomesenquimoma maligno en estos pacientes.<sup>2,5,11</sup> Es muy probable que los tres casos hayan experimentado el cambio descrito como “neurotización” de las células névicas, ya que en el caso de Drut y cols.,<sup>11</sup> se describe en el texto zonas verticales concéntricas y células fusiformes. Este cambio puede anteceder la diferenciación a Ganglioneuroma. Adameyko y cols. sostienen de acuerdo a trabajos experimentales elaborados, que las células de Schwann precursoras de las células nerviosas son las que dan origen a los melanocitos y por consiguiente tienen una relación clave en los trastornos de pigmentación como en los observados en estos pacientes.<sup>12</sup>

**Cuadro 1.** Nevo melanocítico congénito gigante con Ganglioneuroma cutáneo y metaplasia adiposa. Divergencia de las células de la cresta neural

Caso	Sexo/ edad	Localización/ tamaño	Cuadro clínico	Histopatología	Evolución
Drut R, et al. <sup>12</sup>	Femenino/ Recién nacido	Dorsal/ Gigante con nódulos polipoides 2.5 cm	Amputación durante el parto	Nevo melanocítico congénito gigante con componente ganglioneuromatoso extenso. Expresión de trisomía 7	Sin problemas después de 6 meses de seguimiento
Slominski A, et al. <sup>2</sup>	Femenino/ 75 años	Muslo izquierdo/ 1cm	Pápula durante muchos años	Ganglioneuroma cutáneo con metaplasia adiposa asociado a Nevo melanocítico “neurotizado”	Sin problemas después de 19 meses de seguimiento
Hernández Arrazola D, et al. (reporte actual)	Femenino/ 11 meses	Occipito-cervico-dorsal/ Gigante con tumor pediculado de 16x11x4.9 cm	Desde el nacimiento	Ganglioneuroma cutáneo con metaplasia adiposa asociado a Nevo melanocítico “neurotizado” Gigante	Sin problemas después de tres meses de seguimiento



Hay un caso publicado por Gambini y cols.<sup>13</sup> de un Ganglioneuroma cutáneo congénito y cinco más referidos desarrollados después del nacimiento. Tres fueron en adultos y tres en pacientes pediátricos. Estos casos no están relacionados con nevos melanocíticos congénitos.

## CONCLUSIONES

Se presenta un caso excepcional de Ganglioneuroma cutáneo, asociado a nevo melanocítico congénito; la adecuada evaluación prequirúrgica, mediante estudios de extensión específicamente con resonancia magnética para determinar la lesión primaria y la invasión a órganos y tejidos es el adecuado para la planeación quirúrgica. La resección completa es la piedra angular del tratamiento, un diagnóstico histopatológico acertado aunado a un adecuado seguimiento clínico, para detectar el surgimiento de otras neoplasias, deber ser establecido. La diferenciación de las células de la cresta neural, muy probablemente las denominadas células de Schwann precursoras a melanocitos en la piel, pueden seguir rutas divergentes y dar lugar a diferentes lesiones neoplásicas y hamartomatosas.

## REFERENCIAS

1. Li L, Slominski A, Qian J, Carlson JA. Acquired primary cutaneous ganglioneuroma with adipocytic metaplasia: "An end point of melanocytic 'maturation'?" a case report and meta-analysis with comparison to a cross-sectional study of neurotized melanocytic nevi. *Am J Dermatopathol*. 2011;33(1):17-26. doi:10.1097/DAD.0b013e3181e448cb
2. Mondì V, Piersigilli F, Salvatori G, Auriti C. The Skin as an Early Expression of Malignancies in the Neonatal Age: A Review of the Literature and a Case Series. *Biomed Res Int*. 2015;2015:809406. doi:10.1155/2015/809406
3. Jaeger MR, Viero S, Zuker RM. Cutaneous ganglioneuroma within a giant congenital nevus. *Can J Plast Surg*. 2005;13(1):39-42. doi:10.1177/229255030501300109
4. Romero-Pérez D, Jegou MH, Lecointre C, Penchet I, Cribier B. Primary cutaneous ganglioneuroma: anatomico-clinical study of 4 cases with focus on Merkel cells. *J Cutan Pathol*. 2018;45(6):403-411. doi:10.1111/cup.13144
5. Drut R. Polypoid dermal dendrocytic hamartoma in a giant congenital melanocytic nevus. *Int J Surg Pathol*. 2007;15(1):73-76. doi:10.1177/1066896906295821
6. Segars KA, Baltazar D, Baribault K, Miller RA. Cutaneous ganglioneuroma: A case report and discussion of the literature. *J Cutan Pathol*. 2019;46(4):293-296. doi:10.1111/cup.13419
7. Wallace CA, Hallman JR, Sanguenza OP. Primary cutaneous ganglioneuroma: a report of two cases and literature review. *Am J Dermatopathol*. 2003;25(3):239-242. doi:10.1097/00000372-200306000-00008
8. Wu Z, Zeng Q, Zhang X, Tu S, Zhang F. Ganglioneuroma in unusual sites: clinical, radiologic and pathological features. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(10):4862-4866. Published 2018 Oct 1.
9. Alexander N, Sullivan K, Shaikh F, Irwin MS. Characteristics and management of ganglioneuroma and ganglioneuroblastoma-intermixed in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(5):e26964. doi:10.1002/pbc.26964
10. Brodeur GM. Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cell Tissue Res*. 2018;372(2):277-286. doi:10.1007/s00441-017-2761-2
11. Drut R, Drut R, Cohen M. Adnexal-Centered Giant Congenital Melanocyte Nevus with Extensive Ganglioneuromatous Component and Trisomy 7. *Ped Develop Pathol*. 1999;2:473-477.
12. Adameyko I, Lallemand F, Aquino J, Pereira J, Topilko P, et al. (2009) *Cell* 139, 366-379, October 16.
13. Gambini C, Rongioletti F. Primary congenital cutaneous ganglioneuroma. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:353-4.

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i3.2107>

# Complicaciones trombóticas en pacientes pediátricos con patologías oncológicas: Una visión general

## Thrombotic complications in pediatric patients with oncological diseases: An overview.

Andrés David Aránzazu Ceballos,<sup>1</sup> Manuela Rendón Díez,<sup>1</sup> Laura Herrera Almanza,<sup>2</sup> Lina María Martínez Sánchez<sup>3</sup>

### Resumen

Las tres patologías oncológicas más frecuentes en la población pediátrica son: las leucemias agudas, seguidas de tumores del sistema nervioso central y linfomas. La leucemia linfocítica aguda, además de ser la patología oncológica más frecuente en niños, es a la que se le describe mayor frecuencia de complicaciones trombóticas.

El cáncer, genera un estado de hipercoagulabilidad, lo cual, mediante la triada de Virchow se puede comprender mejor, ya que describe las condiciones requeridas para que ocurra la trombosis, entre ellas: estasis venoso, daño vascular e hipercoagulabilidad. Condiciones que se presentan con frecuencia en los pacientes oncológicos.

Se han descrito diversos factores de riesgo asociados con complicaciones trombóticas en donde el uso de catéter venoso central es altamente relevante.

Para la prevención de estas complicaciones es fundamental identificar aquellos pacientes que presentan alto riesgo para brindar un abordaje oportuno, lo cual incluye utilizar el catéter adecuado, el uso de medidas generales, profilaxis mecánica y profilaxis farmacológica cuando esta sea indicada.

**PALABRAS CLAVE:** Trombosis, Pediatría, Oncología Médica.

### Abstract

The 3 most frequent oncological pathologies in the pediatric population are acute leukemias, followed by central nervous system tumors, and lymphomas. Acute lymphoid leukemia, in addition to being the most frequent oncological pathology in children, has the highest frequency of thrombotic complications.

In cancer, it generates a state of hypercoagulability, which can be better understood through Virchow's triad, since it describes the conditions required for thrombosis to occur, including: venous stasis, vascular damage, and hypercoagulability. Conditions that frequently occur in cancer patients.

Various risk factors associated with thrombotic complications have been described in which the use of a central venous catheter is highly relevant.

To prevent these complications, it is essential to identify those patients with a high risk to provide a practical approach, which includes using the appropriate catheter and use of general measures, mechanical prophylaxis, and pharmacological prophylaxis, when indicated.

**KEYWORDS:** Thrombosis, Pediatrics, Medical Oncology.

<sup>1</sup> Residente de pediatría

<sup>2</sup> Estudiante de Medicina

<sup>3</sup> Bacterióloga, Especialista en Hematología, Magister en Educación Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

**Recibido:** 07 de julio de 2020

**Aceptado:** 30 de octubre de 2023

### Correspondencia

Lina María Martínez Sanchez  
linam.martinez@upb.edu.co

**Este artículo debe citarse como:** Aránzazu-Ceballos AD, Rendón-Díez M, Herrera-Almanza L, Martínez-Sánchez LM. Complicaciones trombóticas en pacientes pediátricos con patologías oncológicas: Una visión general. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (3): 229-239.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer genera alteraciones de la hemostasia de los pacientes que suele generar un estado de hipercoagulabilidad, así como otras lesiones como el daño de la pared venosa, o estasis venosa por compresión directa de la masa tumoral.<sup>1</sup> Además, estos pacientes para el tratamiento de la neoplasia requieren de la administración de tratamientos que pueden incrementar el riesgo de presentar complicaciones trombóticas. Un ejemplo de ello son los pacientes de oncología pediátrica que tienen dispositivos asociados a catéter venoso central (CVC), para la administración de tratamientos como quimioterapia y antibióticos; los cuales, tienen complicaciones importantes asociadas como infecciones y trombosis venosa profunda (TVP).<sup>2-7</sup>

Los CVC son el factor de riesgo más importante para TVP en niños y representan aproximadamente el 60% de todos los casos en pacientes pediátricos.<sup>2,7,8</sup> La TVP relacionada con CVC puede manifestarse con síntomas típicos, pero lo más frecuente es que no se reconozca o que se produzcan signos indirectos, como pérdida repetida de permeabilidad y sepsis relacionada con CVC.<sup>2,6</sup> Aunque algunos estudios previos han estimado la incidencia de TVP asintomática relacionada con CVC en un 66% de todos los niños con CVC y hasta un 40% en pacientes de oncología pediátrica.<sup>2,5</sup>

La leucemia representa el 30% de la patología oncológica pediátrica, 97% son agudas y 3% crónicas. La leucemia linfocítica aguda (LLA) predomina en menores de 15 años y tiene un pico de máxima incidencia entre los 2 a 4 años; el riesgo estimado de trombosis en niños con tratamiento para LLA es del 5%.<sup>6,9</sup>

En un estudio realizado en Canadá se evidenció que cerca del 40% de los pacientes que tenían trombosis venosa profunda tenían cáncer.<sup>10</sup> Acorde con ello, en esta población, además del

diagnóstico, otro factor de riesgo relevante para trombosis es la quimioterapia, ya que induce un estado protrombótico, asociado al uso de esteroideos o de L asparaginasa, y su uso simultáneo aumenta el riesgo significativamente.<sup>5,11</sup>

El objetivo principal de este artículo es realizar una revisión narrativa acerca de las complicaciones trombóticas en pacientes pediátricos con patologías oncológicas más comunes y describir los principales factores de riesgo, fisiopatología y prevención de las complicaciones trombóticas en ellos.

### Frecuencia de complicaciones trombóticas por cáncer

Se han descrito cambios en la hemostasis de pacientes con neoplasias malignas, por ejemplo, en los pacientes con leucemia se ha documentado un desbalance de la hemostasia, en donde ocurre una elevación de sustancias procoagulantes con el factor VIII, IX, de Von Willebrand, XIII activado (XIIIa), XIII soluble (XIIIS) y precalicreína; mientras que los anticoagulantes naturales como la proteína C, proteína S y macroglobulina alfa 2 reducen sus niveles, lo cual conlleva a un estado de hipercoagulabilidad.<sup>12,13</sup>

Aproximadamente el 20% de los pacientes con tromboembolismo venoso corresponde a pacientes oncológicos, lo cual refleja que es una complicación frecuente en esta población que varía según la patología oncológica de cada paciente, ya que no todos los tipos de cáncer producen un aumento significativo en la presentación de enfermedad tromboembólica en niños.<sup>3,14,15</sup>

Su incidencia en los pacientes oncológicos pediátricos oscila entre 2,1 a 16%, los cuales son sintomáticos y hasta un 40% puede presentar esta complicación y ser totalmente asintomáticos.<sup>3</sup> En Walker *et al*, la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes pediátricos con

cáncer en los diferentes estudios fue de 1.52 por 1,000 personas año (IC 95% 0.57-4.06), comparado con 0.06 por 1,000 personas año que aquellos sin cáncer (IC 95% 0.02-0.15).<sup>15</sup>

Para la LLA, la principal neoplasia asociada a complicaciones trombóticas, se han reportado cifras de incidencia de hasta en el 70%. Para otras patologías como sarcoma hasta del 14%, linfoma hasta del 12%, leucemia mieloide aguda hasta del 6% y leucemia aguda promielocítica hasta del 14,3%.<sup>3,16</sup>

Adicionalmente, se ha reportado que la mayoría de casos de trombosis se asocian con el uso de CVC alcanzando cifras de hasta el 75%.<sup>3</sup> En otras palabras, se ha descrito que el uso CVC puede tener como complicación la presencia de trombosis, este fenómeno se observa tanto en población pediátrica como adulta.<sup>17,18</sup> Dado su alta frecuencia y variabilidad reportada en diversos estudios se han intentado descubrir qué factores están implicados para el desarrollo de esta entidad como el diagnóstico -en donde el cáncer es uno de ellos y con escasa frecuencia se asocia a la presencia de trombofilias- el momento de inserción del catéter, la ubicación y tiempo de duración del mismo; y se conoce que en este proceso son un sin número los factores implicados como se afirman Li H *et al.*<sup>19-23</sup>

Específicamente, en el contexto de pacientes pediátricos con leucemia aguda y CVC se ha evidenciado una incidencia mayor que en otras poblaciones, en especial, cuando la quimioterapia incluye L-asparaginasa, alcanzando una prevalencia de hasta el 36.7% como se evidenció por Mitchell LG *et al.*, quienes realizaron un estudio multicéntrico en centros de alta complejidad en Canadá.<sup>19</sup>

Las complicaciones de la trombosis venosa profunda tienen una incidencia estimada de recurrencia del trombo del 4% al 19%, síndrome

postflebítico de 5% al 25%, embolia pulmonar del 8% al 15% y muerte de 2% al 4%.<sup>8</sup>

### Factores de riesgo

A diferencia de los adultos, el 95% de los casos de enfermedad tromboembólica (ET) en la infancia son secundarios a factores de riesgo identificables como: uso de CVC, inmovilidad mayor a 3 días, cáncer (oculto o activo), tratamiento contra el cáncer (quimioterapia, esteroides, hormonal, radioterapia, inhibidores de angiogénesis), compresión venosa (tumor o hematomas), obesidad, síndrome nefrótico, trauma mayor, cardiopatía congénita, historia familiar, cirugía ortopédica, uso de L-asparaginasa, enfermedad tromboembólica previa, trombofilias hereditarias y obesidad.<sup>24,25</sup>

Los pacientes con diagnóstico de leucemia representan un grupo de interés para el estudio de ET debido a sus altas tasas de presentación. Entre los factores identificados se encuentran: edad mayor a 9 años, clasificación de alto riesgo, fase de inducción/intensificación, tratamiento con L-asparaginasa, terapia con esteroide, presencia CVC, LLA, leucemia mieloide (promielocítica), hiperleucocitosis y pacientes bajo el tratamiento del protocolo Berlín-Frankfurt-Münter (BFM) 90/95.<sup>26</sup>

En un estudio de 1,038 niños con diagnóstico de LLA reportaron como principales factores de riesgo para ET: edad mayor de 15 años cociente de riesgo (HR) 5.1 (IC95%: 2.2-11.6), enfermedad residual mayor al 5% HR 4.0 (IC95%: 1.7-9.5) e inducción con dexametasona HR 1.8 (IC95%:1.0-3.2). La hiperleucocitosis (recuento de leucocitos mayor a 100.000/uL) asociado a leucemia aguda es otro factor relacionado debido al incremento de la estasis sanguínea y mayor adherencia de los blastos al epitelio, llevando a leucostasis.<sup>27</sup>

La mayoría de los niños con cáncer tienen un CVC posicionado para la administración de

quimioterapia y manejo de soporte. El CVC es el factor de riesgo más importante para tromboembolismo venoso en niños, las tasas reportadas cuando este es sintomático es de 2.6-36.7% y asintomático de 5.9-43%.<sup>8</sup>

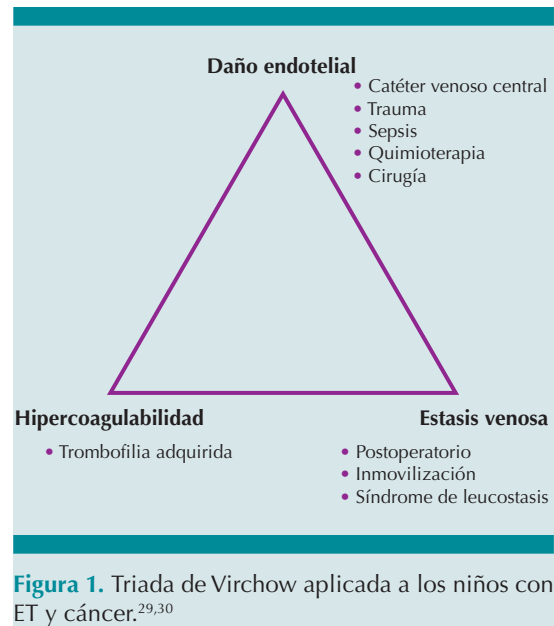
## FISIOPATOLOGÍA

Los procesos que permiten explicar la ocurrencia de ET en niños con cáncer aún no están completamente entendidos. Existe una interrelación compleja entre el tumor y los componentes del sistema hemostático, llevando a un estado protrombótico relacionado con la respuesta del huésped al cáncer como inflamación, necrosis, compromiso hemodinámico, producción de proteínas, presencia de CVC, el tipo de quimioterapia, deficiencias hereditarias e infecciones.<sup>28</sup> Por otra parte, otro de los factores relacionados con la ET en los pacientes con cáncer, es la inhibición del sistema fibrinolítico por la síntesis del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno por las células tumorales, conduciendo a la no degradación del coagulo de forma apropiada, perpetuando esta condición.<sup>29,30</sup>

Desde su descripción en 1856, la triada de Virchow ha permitido entender la fisiología y las condiciones requeridas para que haya trombosis: Estasis venosa, daño vascular e hipercoagulabilidad. Los pacientes con cáncer pueden presentar las tres condiciones predisponiendo a la formación del trombo.<sup>29,30</sup> **Figura 1**

La estasis venosa ocurre en los pacientes con cáncer como resultado de efectos mecánicos, debido a expansión tumoral que causa compresión en los vasos sanguíneos, relacionados a la inmovilización prolongada secundario a cirugías, dolor, estado clínico y en algunos casos hiperleucocitosis, lo cual reduce el flujo sanguíneo local.<sup>30</sup>

La hipercoagulabilidad ocurre por mecanismos bioquímicos mediados por el tumor, los cuales



**Figura 1.** Triada de Virchow aplicada a los niños con ET y cáncer.<sup>29,30</sup>

causan activación de la hemostasis de manera directa. Entre los descritos se encuentran la liberación de sustancias procoagulantes por la célula tumoral (factor inhibidor del plasminógeno, cisteína proteasa y factor tisular), el incremento en la producción de Interleucinas (IL) como la IL-1, IL-6 y Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$  siglas en inglés) originando una activación monocito/macrófago, lo cual lleva a el daño endotelial y la activación de la trombina.<sup>28,29</sup>

Una de las proteínas que se considera crítica para el desarrollo de ET en pacientes con cáncer es el factor tisular, el cual juega un rol muy importante en la progresión oncológica y la formación del coagulo. Esta proteína puede ser producida anormalmente por las células malignas, llevando a la activación de la vía extrínseca de la coagulación y la consecuente síntesis de fibrina y activación plaquetaria. Otras características genéticas tumorales han sido descritas como factores de riesgo para ET como mutaciones en los genes K-ras presente en cáncer de pulmón y colon, además de JAK2 V617F en síndromes mieloproliferativos.<sup>31-33</sup>

El trauma vascular puede ocurrir por daño endotelial secundario a invasión tumoral, quimioterapia/radioterapia, procedimientos quirúrgicos y la presencia de CVC (principal ruta de administración de medicamentos quimioterapéuticos, nutrición parenteral, antibióticos); su presencia produce daño endotelial, con la posterior expresión del factor tisular, que como se explicó anteriormente lleva a la activación de la cascada de coagulación, factor X, activación de plaquetaria, permitiendo la formación de fibrina y el coágulo como estado final.<sup>29,30</sup> Más del 50% de los casos de trombosis venosa profunda en niños y más del 80% de ellos casos en neonatos ocurren asociados a un catéter venoso central.<sup>34,35</sup>

#### Complicaciones trombótica en el paciente durante el tratamiento oncológico

Es importante resaltar que la quimioterapia tiene un gran impacto en la predisposición de estos pacientes en presentar ET. La L-asparaginasa, es una enzima proteolítica, utilizada para el manejo de algunas leucemias agudas (especialmente linfocitarias), que origina la reducción de los factores anticoagulantes como la antitrombina, originando un estado protrombótico.<sup>36,37</sup>

Sehgal *et al.* evaluaron los tiempos de coagulación y los niveles de la proteína C, proteína S, antitrombina y dímero D, de los pacientes con LLA al momento del diagnóstico y los compararon a los 14 y 28 días luego de realizar terapia de inducción con L-asparaginasa; evidenciaron poco cambio en los tiempos de coagulación, los niveles del fibrinógeno disminuyeron significativamente, la actividad de la proteína S y C regresó a nivel basal al día 2, mientras que el inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno mostró una tendencia a incrementar a lo largo del periodo de seguimiento, con lo cual concluyeron que tanto la patología maligna como la quimioterapia genera la activación de la trombina, disminución de los inhibidores y de la fibrinólisis lo que conlleva a la hipercoagulabilidad.<sup>22</sup>

Por otro lado, los esteroides, utilizados en el tratamiento de estos pacientes, llevan a una activación plaquetaria y activación de factores procoagulantes, a su vez, es bien conocido que estos medicamentos predisponen a infecciones debido a la inmunosupresión que inducen en el huésped, por lo que esta respuesta inflamatoria también se ha relacionado con la presentación de ET, en especial la infección con microorganismos gram positivos y negativos que llevan consigo factores que promueven la activación plaquetaria y el daño endotelial.<sup>36,37</sup>

Para administrar la quimioterapia algunos pacientes requieren el uso de CVC, los cuales, como se mencionó previamente, representan un factor de riesgo importante para desarrollar TVP, principalmente en miembros superiores, ET recurrente, infecciones, síndrome posttrombótico e incluso embolismo pulmonar; este último, se ha reportado en contexto clínico y post-mortem hasta en el 25 y 50% de los casos, respectivamente, en pacientes con uso prolongado de estos dispositivos.<sup>38,39</sup>

El uso de CVC en la población pediátrica oncológica es necesario tanto para la administración de tratamiento con quimioterapia como para la nutrición parenteral; en estos se registran tanto oclusiones trombóticas como no trombóticas, siendo más comunes las primeras y su uso es responsable de hasta el 80% de los casos de TVP en neonatos y del 32% en niños.<sup>34,35,40-43</sup> Los estudios revelan además que las trombosis se generan principalmente en los grandes vasos como lo son la vena subclavia, la yugular interna y la cava superior.<sup>44,45</sup>

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la trombosis es importante destacar que solo entre el 1 y 5% de los pacientes con catéter venoso central presentan algún tipo de síntomas en adultos y en niños hasta el 16%.<sup>46</sup> Dentro de ellos, el paciente puede indicar la presencia de dolor en el brazo, cuello u hombro, edema en



la extremidad y eritema ipsilateral.<sup>47</sup> En el caso que se presente la complicación como es el tromboembolismo el paciente puede presentar disnea, cefalea, alteración del estado neurológico, eritema facial, entre otros. Este fenómeno, se presenta en 0.7 al 1.4 eventos por cada 100 000 niños y 53 por cada 100, 000 niños hospitalizados.<sup>46</sup>

La incidencia de tromboembolismo pulmonar en paciente pediátricos con diagnóstico oncológico se ha reportado entre 2 y 20%. Además, la mortalidad de estos pacientes oscila entre el 2 y 4.8%, dando evidencia de que el riesgo de mortalidad que existe en pacientes oncológicos con tromboembolismo aumenta 2 a 6 veces.<sup>11,46</sup>

#### Profilaxis y manejo de complicaciones trombóticas

En la población pediátrica se cuenta con muy poca información y estudios sobre la profilaxis antitrombótica y el manejo de las complicaciones trombóticas, por lo que la información es extrapolada de estudios en la población adulta, así como basada en estudios pequeños. Sin embargo, en lo que concuerdan la mayoría de los análisis e investigaciones es en la importancia de identificar aquellos pacientes que se encuentran en alto riesgo para poder así realizar un abordaje dirigido.<sup>48-51</sup>

Algunos de los factores de riesgo que se asocian a mayor riesgo de trombosis son:<sup>52</sup>

- Historia previa de trombosis
- Obesidad
- Trombofilia o estado de hipercoagulabilidad adquirida
- Inmovilización prolongada
- Sepsis
- Uso de L-asparaginasa

- Presencia de metástasis
- Procedimientos quirúrgicos
- Fase de inducción de la enfermedad
- Mutaciones genéticas predisponentes

Es importante conocer que en la población pediátrica la coagulación se da según las concentraciones de factores de coagulación, lo que a su vez se encuentra determinado por la edad, por lo que se puede generar variación y con esto alterar la respuesta al tratamiento. No puede dejarse de lado el aspecto social, que también juega un papel importante sobre todo en la población adolescente que requiere este tipo de terapia, donde el cumplimiento es fundamental para lograr el objetivo y así evitar complicaciones.<sup>51,53</sup>

En muchos de los casos se identifica como factor de riesgo para la presentación de eventos trombóticos el uso de CVC, por lo que es necesario identificar y buscar tipos de catéteres especiales al igual que técnicas de inserción que sean mucho menos trombogénicas.<sup>48</sup>

Debido al riesgo que representan el uso de CVC, se considera necesario conocer los tipos de catéteres que se encuentran disponibles para la utilización en esta población, donde la elección de estos depende de la edad, el diagnóstico y la situación de cada paciente.<sup>45</sup> **Cuadro 1**

Para las complicaciones trombóticas asociadas al catéter diferentes estudios concuerdan en el uso de medicación trombolítica en casos agudos, mientras que en los casos donde se presente sintomatología crónica se debe usar Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) con anticoagulantes orales o heparinas a largo plazo.<sup>44,45</sup>

Existe controversia en cuanto a la heparinización del catéter, ya que en la literatura existen aún múltiples diferencias en cuanto a la solución y la dilución que se debe emplear; en la mayoría



Cuadro 1. Tipos de CVC<sup>45</sup>

Catéteres implantables	Catéteres semi-implantables
Cuentan con una cámara o reservorio de base rígida y una membrana superior de silicona que le permite un cierre inmediato luego de ser retirada, este reservorio se une a un catéter que cuenta con una parte subcutánea y una intravascular	Poseen una porción externa con dos o 3 ramas.
Niños mayores de 1 año Niños que deben recibir quimioterapia intensa o prolongada Niños con dificultades para accesos venosos	Niños menores de 1 año Niños con leucemia mieloblástica en inducción Niños con quimioterapia intensa con alto riesgo de pancitopenia severa Niños que van a ser sometidos a trasplante de medula ósea.
<b>Ventajas:</b> No alteran la imagen corporal No requieren cuidados frecuentes Menor índice de infección y accidentes Mayor duración	<b>Ventajas:</b> Ofrecen dos o tres accesos Su uso no implica dolor
<b>Desventajas:</b> Ofrecen un solo acceso Su uso implica dolor	<b>Desventajas:</b> Requieren cuidados muy frecuentes Mayor riesgo de infección y accidentes Menor duración

de los artículos coinciden que debería llevarse a cabo con 10-20 ml. de solución salina isotónica con 100 U. de heparina, es decir 10U/ml para el lavado diario o 100U/ml. en caso de intervalos un poco más largos; mientras que otros estudios revelan que el sellado de los dispositivos de inserción percutánea únicamente debería realizarse con solución salina isotónica.<sup>54</sup>

En caso de los pacientes que tienen catéter para la administración de nutrición parenteral por tiempo prolongado se ha evidenciado incidencia de hasta un 35% de eventos trombóticos; dentro de los factores de riesgo identificados para trombosis se encuentran el daño endotelial secundario a la inserción del catéter, la oclusión de los vasos sanguíneos, los estados de bajo flujo, estasis venosa, flujo turbulento, hiperviscosidad e hipercoagulabilidad, las características individuales de cada paciente, la velocidad de infusión y el material con el que está hecho el catéter; por lo que es indispensable el uso de heparina en los catéteres para infusión de nutrición parenteral por su efecto anticoagulante, además de la prevención de la infección ya que el trombo

actúa como un nido de colonización bacteriana, por lo que la *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition* recomienda el uso de heparina a dosis de 0.25-1 U/ml de solución de nutrición parenteral, sin embargo la Sociedad Europea de Nutrición no encuentra ningún beneficio por lo que no recomienda su uso.<sup>19, 40, 55-60</sup>

En si para la prevención de los eventos trombóticos contamos con 3 medidas:

Medidas generales:<sup>60</sup>

- Movilización precoz del paciente
- Remoción del CVC en cuanto sea posible
- Hidratación adecuada
- En caso de adolescentes suspender anti-conceptivos orales

**Profilaxis mecánica:**

- Uso de medias elásticas
- Dispositivos de compresión neumática intermitente

### Profilaxis farmacológica

No se recomienda su uso de manera rutinaria, a excepción de aquellos que se encuentran recibiendo nutrición parenteral. Existen algunas ventajas y desventajas de los medicamentos disponibles, en el **Cuadro 2** se presentan algunas generalidades relacionadas.<sup>49, 51,53</sup>

En resumen, la mayoría de los estudios y las investigaciones revelan que existen dos modalidades para realizar profilaxis antitrombótica, la mecánica que consiste en el uso de medias de compresión graduada o sistemas de compresión neumática intermitente, lo que disminuye la estasis venosa y con ello la formación y de trombos; y la profilaxis farmacológica donde se han realizado varios estudios en la población pediátrica, pero estos carecen de significado estadístico.<sup>48</sup>

Así también los estudios no muestran diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la trombopprofilaxis mecánica, medias de compresión

o dispositivos de compresión neumática, que generalmente se usan en los pacientes mayores de 8 años.<sup>48</sup>

El tratamiento trombolítico por su parte se reserva en caso de trombosis que compromete la vida o el miembro afectado.<sup>51,53</sup> Suele ser un evento poco frecuente, sin embargo, no se debe dejar de lado ya que suele ser catastrófico.<sup>48</sup>

### CONCLUSIONES

El cáncer conlleva a un estado de hipercoagulabilidad debido a diversos mecanismos, lo cual, sumado con la quimioterapia y el uso de CVC incrementa aún más el desbalance hemostático de los pacientes pediátricos con cáncer. Adicionalmente, existen diversos factores de riesgo asociados a complicaciones tromboticas como el tipo de enfermedad oncológica siendo la LLA la más frecuente en esta población y la que más se ha asociado a la presencia de ET, lo cual, afecta la calidad de vida de los pacientes. Por tanto, es de vital importancia determinar la presencia

**Cuadro 2.** Ventajas, desventajas e indicaciones para elección de profilaxis farmacológica<sup>49,51,53</sup>

Heparina no fraccionada	Heparina de bajo peso molecular	Anticoagulantes orales	Trombolíticos
-Difícil uso por la necesidad de accesos venosos -Frecuente monitoreo -Se asocia a osteopenia y HIT. -Efecto anticoagulante variable por su unión a células y a proteínas plasmáticas lo que limita su biodisponibilidad. -Variabilidad en respuesta, por lo que requiere vigilancia estrecha de niveles de TTP que deben estar entre 1.5-2.5 veces el valor normal.	-Fácil administración. -Requiere menos monitoreo -En neonatos las dosis requeridas son mas altas para alcanzar niveles terapéuticos.	-Restringido en población pediátrica por necesidad de controles frecuentes y las variaciones en los niveles de vitamina K exógena -INR meta 2 -Riesgo de sangrado 0.5% -Uso prolongado se asocia a osteoporosis.	-Pacientes con trombosis extensa (TEP masivo), que compromete la vida o el miembro afectado. -Alto riesgo de sangrado, incluso mayor al 50%
Infusión continua a dosis de 10/UL/kg/h	Enoxaparina Dosis según edad: -Menores de 2 meses: 0.75mg/kg cada 12 horas SC -Mayores de 2 meses: 0.5 mg/kg cada 12 horas SC		

de cada uno de estos factores para establecer a tiempo y de manera individual si el paciente requiere uso de profilaxis.

## REFERENCIAS

1. Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, Chesney C, Eby C, Fanikos J, *et al.* Venous Thromboembolic Disease. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011; 9:714-77. doi: 10.6004/jnccn.2011.0062
2. Albisetti M, Kellenberger CJ, Bergsträsser E, Niggli F, Kroiss S, Rizzi M, *et al.* Port-a-cath-related thrombosis and postthrombotic syndrome in pediatric oncology patients. *J Pediatr.* 2013;163(5):1340-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.06.076.
3. Piovesan D, Attard C, Monage P, Ignjatovic V. Epidemiology of venous thrombosis in children with cancer. *Thromb Haemost.* 2014; 111: 1015-021. doi:10.1160/TH13-10-0827
4. Athale U. Thrombosis in pediatric cancer: identifying the risk factors to improve care. *Espert Rev Hematol.* 2013; 6: 599-609. doi: 10.1586/17474086.2013.842124
5. Ociepa T, Maloney E, Urasinski T, Sawicki M. Thrombotic complications of tunneled central lines in children with malignancy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(2):88-92. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181c09b0c.
6. Revel-Vilk S, Yacobovich J, Tamary H, Goldstein G, Nemet S, Weintraub M, *et al.* Risk factors for central venous catheter thrombotic complications in children and adolescents with cancer. *Cancer.* 2010;116(17):4197-205. doi: 10.1002/cncr.25199.
7. Wiegner V, Schmid S, Andres O, Wirth C, Wiegner A, Meyer T, *et al.* Thrombosis as a complication of central venous access in pediatric patients with malignancies: a 5-year single-center experience. *BMC Hematol.* 2014;14(1):18. doi: 10.1186/2052-1839-14-18.
8. Glaser DW, Medeiros D, Rollins N, Buchanan GR. Catheter-related thrombosis in children with cancer. *J Pediatr.* 2001;138(2):255-9. doi: 10.1067/mpd.2001.111272.
9. Imamura T, Morimoto A, Kato R, Izumi M, Murakami A, Matuo S, *et al.* Cerebral thrombotic complications in adolescent leukemia/lymphoma patients treated with L-asparaginase-containing chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2005;46(5):729-35. doi: 10.1080/10428190500052206.
10. Monagle P, Adams M, Mahoney M, All K, Barnard D, Bernstein M, *et al.* Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res.* 2000;47(6):763-6. doi: 10.1203/00006450-200006000-00013.
11. Jiménez-Rodríguez Y, Garita-Muñoz K, Ugalde-Solera D. Trombosis en paciente pediátrico con osteosarcoma. *Acta Méd Costarric.* 2017;59(3):113-16.
12. Sehgal S, Sharma S, Chandra J, Nangia A. Coagulation Profile at Diagnosis in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian J Pediatr.* 2016;83(10):1082-6. doi:10.1007/s12098-016-2114-2
13. Mitchell LG, Halton JM, Vegh PA. Effect of disease and chemotherapy on hemostasis in children with acute lymphoid leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1994;16(2):120-6.
14. Mandoj C, Tomao L, Conti L. Coagulation in Brain Tumors: Biological Basis and Clinical Implications. *Front Neurol.* 2019;10:181. Published 2019 Mar 18. doi:10.3389/fneur.2019.00181
15. Walker AJ, Grainge MJ, Card TR, West J, Ranta S, Ludvigsson JF, *et al.* Venous thromboembolism in children with cancer – A population-based cohort study. *Thromb Res.* 2014;133(3):340-4. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.021.
16. Levy-Mendelovich S, Barg AA, Kenet G. Thrombosis in pediatric patients with leukemia. *Thromb Res.* 2018;164 Suppl 1:S94-S97. doi:10.1016/j.thromres.2018.01.019
17. Cortelezzia A, Fracchiolla NS, Maisonneuve P, Moia M, Luchisini C, Ranzi ML, *et al.* Central venous catheter-related complications in patients with hematological malignancies: a retrospective analysis of risk factors and prophylactic measures. *Leuk Lymphoma.* 2003;44(9):1495-501. doi: 10.3109/10428190309178770.
18. Citla Sridhar D, Abou-Ismaïl MY, Ahuja SP. Central venous catheter-related thrombosis in children and adults. *Thromb Res.* 2020;187:103-112. doi:10.1016/j.thromres.2020.01.017
19. Mitchell MG, Andrew M, Hanna K. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L asparaginase (PARKA study). *Cancer.* 2003;97:508-16. doi: 10.1002/cncr.11042
20. Neshat-Vahid S, Pierce R, Hersey D, Raffini LJ, Faustino EV. Association of thrombophilia and catheter-associated thrombosis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016;14(9):1749-1758. doi:10.1111/jth.13388
21. Refaei M, Fernandes B, Brandwein J, Goodyear MD, Pokhrel A, Wu C. Incidence of catheter-related thrombosis in acute leukemia patients: a comparative, retrospective study of the safety of peripherally inserted vs. centrally inserted central venous catheters. *Ann Hematol.* 2016;95(12):2057-2064. doi:10.1007/s00277-016-2798-4
22. Li H, Lu Y, Zeng X, Fu C, Duan H, Shu Q, *et al.* Prediction of central venous catheter-associated deep venous thrombosis in pediatric critical care settings. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021;27;21(1):332. doi: 10.1186/s12911-021-01700-w.
23. Johnson RR, Faustino EVS. Central venous catheter-associated deep vein thrombosis in critically ill pediatric patients: risk factors, prevention, and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2022;34(3):273-278. doi:10.1097/MOP.0000000000001128
24. Guyatt GH, Akl EA, Crowtherman DD, Schuunemann HJ. Executive summary: antithrombotic therapy and preven-

- tion of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):7S-47S. doi: 10.1378/chest.11-2301
25. Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JL Jr, Castro MA, Calderaro D, Jardim CVP, *et al.* Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *Eur Respir Rev*. 2019; 28: 180119. doi: 10.1183/16000617.0119-2018
  26. Athale UH, Chan AKC. Thrombosis in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Part III. Pathogenesis of Thrombosis in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Effects of Host Environment. *Thromb Res*. 2003;111(6):321-7. doi: 10.1016/j.thromres.2003.10.008
  27. Tuckuviene R, Ranta S, Albertsen BK, Andersson NG, Bendtsen MD, Frisk T *et al.* Prospective study of thromboembolism in 1038 children with acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):485-9. doi: 10.1111/jth.13236.
  28. Wiernikowski JT, Athale UH. Thromboembolic complications in children with cancer. *Thromb Res*. 2006;118(1):137-52. doi: 10.1016/j.thromres.2005.06.004
  29. Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res*. 2001;138(2):255-9. doi: 10.1016/s0049-3848(01)00285-7
  30. Bordbar M, Karimi M, Shakibzad N. Thrombosis in pediatric malignancy: a review and future perspectives with focus on management. *Blood Coagul Fibrinolysis* 29(7):596–601. doi: 10.1097/MBC.0000000000000772
  31. Ades S, Kumar S, Alam M, Goodwim A, Weckstein S, Dugan M, *et al.* Tumor oncogene (KRAS) status and risk of venous thrombosis in patients with metastatic colorectal cancer. *J Thromb Haemost*. 2015; 13: 998–1003. doi: 10.1111/jth.12910
  32. Corrales-Rodriguez L, Soulieres D, Weng X, Tehfe M, Florescu M, Blaidis N. Mutations in NSCLC and their link with lung cancer-associated thrombosis: a case-control study. *Thromb Res*. 2014; 133: 48–51. doi: 10.1016/j.thromres.2013.10.042.
  33. Shetty S, Kulkarni B, Pai N, Mukundan P, Kasatkar P, Ghosh K. JAK2 mutations across a spectrum of venous thrombosis cases. *Am J Clin Pathol*. 2010; 134: 82–85. doi: 10.1309/AJCP7VO4HAIZYATP.
  34. Andrew M, David M, Adams M, Anderson R, Barnard D, Bernstein M, *et al.* Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994;83(5):1251–7. doi: 10.1182/blood.V83.5.1251.1251
  35. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics*.1995;96(5):939–43.
  36. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349(2):109-11. doi:10.1056/NEJMp030086
  37. Ko RH, Thornburg CD. Venous Thromboembolism in children with Cancer and Blood Disorders. *Front. Pediatr*. 2017;5(12):1-11. doi: 10.3389/fped.2017.00012
  38. Gaddh M, Antun A, Yamada K, Gupta P, Tran H, El Rassi F, *et al.* Venous access catheter-related thrombosis in patients with cancer. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(3):501-8. doi:10.3109/10428194.2013.813503
  39. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3665-75. doi:10.1200/JCO.2003.08.008
  40. Parker R, Hazelzet J. Coagulation issues in the PICU. En: Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care. Nichols D (editor). Lippincott Williams & Wilkins. USA 2008, chapter 103.
  41. Andreus M, Schmidt B, Mitchell L. Thrombin generation in newborn plasma is critically dependent on the concentration of prothrombin. *Thromb Haemostatic*.1990;63:27-30.
  42. Canizo F, Cassalet G. Monitoreo hemodinámico en pediatría. En: Cuidado intensivo Pediátrico y neonatal. Forero J, Alarcón J y Cassalet G. Distribuna 2° edición, Colombia, 2007 pp 38-9.
  43. Trottier SJ, Veremakis C, O'Brien J. Femoral deep vein thrombosis associate with central venous catheterization: results from a prospective randomized trial. *Crit Care Med*. 1995;23:52-59. doi: 10.1097/00003246-199501000-00011
  44. Toril M, Rodríguez MA. Revisión sistemática de las complicaciones de los dispositivos de administración de tratamiento al paciente oncológico. *Enferm. glob*. 2017; 16(46), 544-61. doi: 10.6018/eglobal.16.2.251571
  45. Patel GS, Jain K, Kumar R, Strickland AH, Pellegrini L, Slavotinek J, *et al.* Comparison of peripherally inserted central venous catheters (PICC) versus subcutaneously implanted port-chamber catheters by complication and cost for patients receiving chemotherapy for non-haematological malignancies. *Support Care Cancer*. 2014;22(1):121-8. doi: 10.1007/s00520-013-1941-1.
  46. Piovesan D, Attard C, Monagle P, Ignjatovic V. Epidemiology of venous thrombosis in children with cancer. *Thromb Haemost*. 2014;111(6):1015-21. doi: 10.1160/TH13-10-0827.
  47. Lee AY, Kamphuisen PW. Epidemiology and prevention of catheter-related thrombosis in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2012;10(8):1491-9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04817.x.
  48. Mijares-Tobías JM, Méndez-Meraz A, Salgado-Nevárez MS. Factores de riesgo para enfermedad tromboembólica. *Gac. mex. oncol*. 2020;19(3):83-9 doi: 2035875/J.GAMO.19000324
  49. Massicotte MP, Adams M, Leaker M. A normogram establish therapeutic levels of low molecular weight heparin, clivarine in children requiring treatment for venous thromboembolism (VTE). *Thromb Haemost*.1997;78(suppl):282-6
  50. Taketomo C, Hodding J, Kraus D. Manual de prescripción pediátrica. Lexicom, 15° edición. USA 2008:617-19.
  51. Setty BA, O'Brien SH, Kerlin BA. Pediatric venous thromboembolism in the United States: A tertiary care complication of chronic diseases. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(2):258-64. doi: 10.1002/pbc.23388

52. Rodríguez A, Fonte M, Faustino EVS. Utilización de medidas de tromboprofilaxis en niños críticamente enfermos en España y Portugal. *AnPediatr (Barc)*. 2015; 82(3) :144-51. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.05.001
53. Altuna D. Trombosis en pediatría. Departamento de Pediatría Hospital Italiano de Buenos Aires. *HEMATOLOGÍA*, Vol.17 Número Extraordinario XXI CONGRESO Octubre 2013
54. Cacciavillano W. Soporte clínico oncológico y cuidados paliativos en el paciente pediátrico - 1ª ed. - Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2013. 252 p.
55. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JJ, Balaban EP, *et al.* Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(17):2189-2204. doi:10.1200/JCO.2013.49.1118
56. Lipay NV, Dmitriev VV, Borisenok MB. Thrombotic complications during cancer treatment in children. *Experimental oncology*. 2007;29:231-235.
57. Bajzar L, K. Chan AK, Massicotte MP, Michell LG. Thrombosis in children with malignancy. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18(1):1-9. doi: 10.1097/01.mop.0000193270.09001.ea.
58. Krafte-Jacobs B, Sibit CJ, Mejía R. Catheter related thrombosis in critically ill children: comparison of catheter with or without heparin bonding. *J Pediatr*. 1995;126(1):50-4. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70499-x.
59. Moukarzel A, Haddad I, Ament ME. 230 patients years of experience with home long-term parenteral nutrition in childhood: natural history and life of central venous catheter. *J Pediatr Surg*. 1994;29(10):1323-7. doi: 10.1016/0022-3468(94)90107-4.
60. Monagle P, Chalmers E, Chan A, deVeber G, Kirkham F, Massicotte P, *et al.* Antithrombotic Therapy in Neonates and Children. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice: Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133(6 Suppl):887S-968S. doi: 10.1378/chest.08-0762.

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i3.2915>

## Resistencia antimicrobiana y su impacto en enfermedades infecciosas en la edad pediátrica

### Antimicrobial resistance and its impact on pediatric infectious diseases.

Celia M. Alpuche Aranda, Gabriela Echániz Avilez

#### Resumen

El éxito del descubrimiento y desarrollo de los antimicrobianos es un parteaguas en la medicina moderna, ya que se considera que existe un antes y un después del inicio del uso clínico de antibióticos en el tratamiento de enfermedades infecciosas. El tratamiento antibiótico ha tenido un gran impacto en disminuir la morbilidad y mortalidad producida por infecciones susceptibles de ser tratadas, disminuyen el tiempo de enfermedad y las potenciales complicaciones graves que pudieran presentarse. Sin embargo, desde el inicio del uso clínico de antibióticos a finales de la primera mitad del siglo XX, se identificó que había especificidad de los antibióticos para ejercer su acción contra las diferentes bacterias de manera natural (resistencia intrínseca) y aún más, que bacterias que por especie eran previamente sensibles al efecto de un antibiótico, a través del tiempo aparecían como resistentes a los mismos (resistencia adquirida).

**PALABRAS CLAVE:** Antibiótico, antimicrobiano, resistencia antimicrobiana, multidrogaresistente, resistencia adquirida, betalactamasas, carbenemasas.

#### Abstract

The success of the discovery and development of antimicrobials is a milestone in modern medicine since it is considered that there is a before and after the beginning of the clinical use of antibiotics in the treatment of infectious diseases. Antibiotic treatment has had a great impact in reducing morbidity and mortality caused by infections that can be treated, reducing the duration of illness and the potential serious complications that could arise. However, since the beginning of the clinical use of antibiotics at the end of the first half of the 20th century, it was identified that there was specificity of antibiotics to perform their action against different bacteria naturally (intrinsic resistance) and even more so, that bacteria that by species were previously sensitive to the effect of an antibiotic, over time they appeared resistant to them (acquired resistance).

**KEYWORDS:** antibiotic, antimicrobial, antimicrobial resistance, multidrug resistance, acquired resistance, beta-lactamases, carbenemasas.

Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública.

**Recibido:** 24 de abril 2024

**Aceptado:** 21 de mayo 2024

#### Correspondencia

Celia M. Alpuche Aranda  
celia.alpuche@insp.mx

**Este artículo debe citarse como:** Alpuche-Aranda CM, Echániz-Avilez G. Resistencia antimicrobiana y su impacto en enfermedades infecciosas en la edad pediátrica. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (3): 240-251.



## El impacto global de la resistencia Antimicrobiana (RAM)

El tratamiento antibiótico ha tenido un gran impacto en disminuir la morbilidad y mortalidad producida por infecciones susceptibles de ser tratadas, disminuyen el tiempo de enfermedad y las potenciales complicaciones graves que pudieran presentarse.<sup>1</sup> El éxito del descubrimiento y desarrollo de los antimicrobianos es un parteaguas en la medicina moderna, ya que se considera que existe un antes y un después del inicio del uso clínico de antibióticos en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Sin embargo, desde el inicio del uso clínico de antibióticos a finales de la primera mitad del siglo XX, se identificó que había especificidad de los antibióticos para ejercer su acción contra las diferentes bacterias de manera natural (resistencia intrínseca) y aún más, que bacterias que por especie eran previamente sensibles al efecto de un antibiótico, a través del tiempo aparecían como resistentes a los mismos (resistencia adquirida).<sup>1,2</sup>

Algunas especies y géneros bacterianos han desarrollado RAM a ciertos antibióticos de manera más rápida como fue el caso de la resistencia a penicilinas por la producción de penicilinasas por los *Staphylococcus spp* (REF), mientras que otros se han tardado varias décadas en evidenciar estos mecanismos de RAM, como la disminución de susceptibilidad y resistencia a penicilina por la alteración en PBPs como es el caso de *Streptococcus pneumoniae*,<sup>1-3</sup> entre otros.

La realidad es que la RAM se ha desarrollado de manera continua ante cada familia de antibióticos que han surgido en el ámbito clínico y esto se ha hecho más evidente desde la última década del siglo pasado y en los años que van de este siglo XXI.

Estimaciones realizadas describen cerca de 700,000 muertes anuales en el mundo debido a

infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos y 200,000 de estos son en recién nacidos.<sup>4,5</sup> En Estados Unidos de América se estiman 50,000 muertes anuales asociadas a RAM.<sup>6</sup>

Las infecciones por bacterianas resistentes a antibióticos, y particularmente las que son resistentes a diversos tipos de antibióticos conocidas como multidrogo resistentes (MDR) o extensamente resistentes (XDR), se identifican desafortunadamente cada vez con mayor frecuencia. De esta manera, la RAM se ha asociado a una mayor mortalidad, incrementa las estancias hospitalarias y por lo tanto mayores costos de atención médica.<sup>7,8</sup>

Las infecciones bacterianas asociadas a RAM afectan con mayor frecuencia a poblaciones más vulnerables como las edades en los extremos de la vida, individuos inmunocomprometidos y personas con enfermedades crónicas, es decir, aquellas más susceptibles a tener infecciones bacterianas graves. Las infecciones por bacterias MDR o XDR son más frecuentes en las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS). Sin embargo, aún en el espectro de infecciones comunitarias, que pueden afectar a cualquier persona dependiendo del grupo de edad, como es el caso de otitis media, sinusitis, algunos casos de diarrea aguda o neumonías, que en algún momento requieren tratamiento antibiótico, se han visto afectadas por el surgimiento de bacterias con RAM a los antibióticos de usos común.<sup>7,8</sup>

Los determinantes de la aparición y diseminación de RAM, podemos resumirlo en tres eventos: 1) el molecular (genético), debido a las características propias de los microorganismos en este caso de las bacterias, por su gran plasticidad para modificar su material genético o adquirir información genética de manera horizontal, dentro de la cual se puede encontrar información para RAM; 2) el ecológico, que es la presión de selección ejercida por la variedad y cantidad de antibióticos que las bacterias

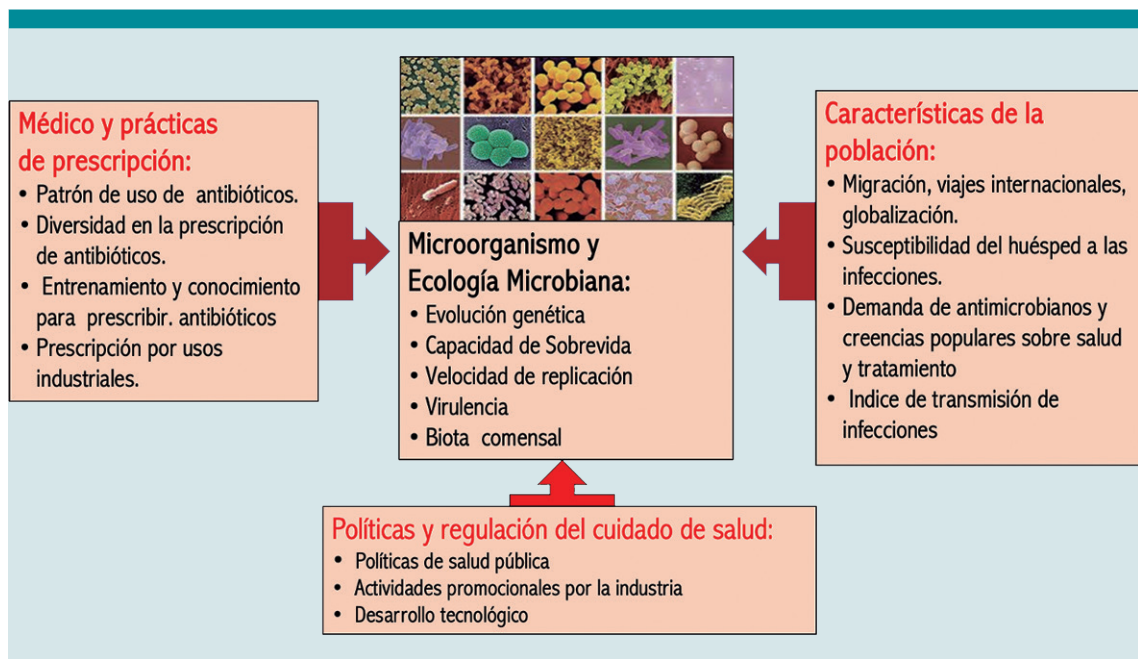


detectan en el ambiente en que se encuentran, donde se encuentra los patrones de uso de antibióticos incluyendo las prescripción clínica y los usos industriales; 3) el epidemiológico, que consiste en las condiciones que favorecen la presencia de RAM en un bacteria con capacidad de producir infección clínica y de diseminarse y las que favorecen la selección y diseminación de RAM, incluyendo las prácticas y conocimientos sobre prescripción de antibióticos de todos los involucrados en esta competencia, como médicos, veterinarios, odontólogos; la legislación o control en el uso industrial de antibióticos como promotores de crecimiento en ganadería o agricultura. También influye si se cuenta o no con programas de control de infecciones o la disponibilidad o no de programas de uso racional de antibióticos.<sup>9,10</sup> **Figura 1**

El avance y el impacto de RAM ha sido tal, que grupos clínicos, académicos y organiza-

ciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), lo considera un problema de salud pública mundial. La OMS dedicó el día mundial de la salud en 2011 con un llamado a sus estados miembros a sistematizar la lucha contra la resistencia bacteriana con el lema “si no hay acción ahora no hay cura mañana”.<sup>11</sup>

Como consecuencia, se han propuesto planes globales de vigilancia y combate a RAM pidiendo a los estados miembros que los desarrollen e implementen en sus países.<sup>11</sup> México ha generado un plan oficial de combate a la resistencia bacteriana publicado en el Diario oficial de la Federación en 2018,<sup>12</sup> con una actualización en 2022.<sup>13</sup> No obstante, hasta la actualidad, no contamos con un programa operativo nacional oficial de prevención y control de RAM en México, ni de vigilancia tanto de RAM como de uso de antimicrobianos.



**Figura 1.** Determinantes para la aparición y diseminación de resistencia bacteriana. Adaptado de Harbarth M., Samore MH, EID, 2005:11;794-801.

### El impacto de la resistencia Antimicrobiana en las infecciones bacterianas de la edad pediátrica

La prescripción de antibióticos es muy común en la edad pediátrica, de hecho, son los medicamentos que más se prescriben en este grupo de edad, tanto en infecciones comunitarias como en los casos de hospitalizaciones. Se considera que entre el 20 a 50% de estas prescripciones no son necesarias o son prescritas de manera inadecuada.<sup>14,15</sup>

Estudios utilizando un análisis de prevalencia puntual de antibióticos en hospitales de diversas partes del mundo encontraron una prescripción muy alta de antibióticos de amplio espectro en niños: ceftriaxona en Europa del Este, 31,3%; en Asia, 13,0%, y el sur de Europa del Sur 9,8%; cefepima en América del Norte en 7,8%; y meropenem América Latina en 13,1%. En recién nacidos el uso de antibióticos de amplio espectro fue alarmante en recién nacidos con un 34% global, con variaciones por región 14,2% en África y hasta 68,0% en América Latina. Otro de los hallazgos importantes en esta encuesta fueron la profilaxis quirúrgica prolongada en un 78% en Europa y el 84% América Latina.<sup>16</sup>

El perfil de prescripción de antimicrobianos en niños tiene ciertas diferencias con la prescripción en adultos como es el caso de no poder usar quinolonas o tetraciclinas hasta después de los 12 años de edad, pero otros antibióticos como amoxicilina/clavulanato y macrólidos son utilizados en exceso en la edad pediátrica. También existen algunas particularidades en los perfiles de RAM entre la edad pediátrica y la edad adulta.<sup>17</sup>

La carga de enfermedad por bacterias- RAM en la edad pediátrica se considera un problema de considerable aumento en las últimas décadas a nivel mundial, particularmente en infecciones graves como sepsis, meningitis, o por IAAS.<sup>18</sup>

Un estudio realizado en 2015, por la Red Europea de Vigilancia de Resistencia Bacteriana

(EARS-NET, por las siglas en inglés), estimó carga de enfermedad por infecciones causadas por ocho especies bacterianas aisladas en hemocultivos y de cultivos líquido ceforraquídeo. Las combinaciones de bacterias y resistencia a los antibióticos incluidas fueron *Acinetobacter spp.* resistente a la colistina, resistente a los carbapenémicos o resistente a múltiples fármacos; *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina; *Escherichia coli* resistente a colistina, resistente a carbapenémicos o resistente a cefalosporinas de tercera generación; *Klebsiella pneumoniae* resistente a colistina, resistente a carbapenémicos o resistente a cefalosporinas de tercera generación; *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina, resistente a carbapenémicos o resistente a múltiples fármacos; *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA); y *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y a los macrólidos. Se incluyeron los cinco tipos de infección: infecciones del torrente sanguíneo (ISB), infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, infecciones del sitio quirúrgico y otras infecciones. Este estudio revela que la mayor carga de enfermedad atribuible a infecciones por estas bacterias RAM en la Unión Europea se encuentra en los niños pequeños y los adultos mayores y con mayor frecuencia relacionados a IAAS.<sup>19</sup>

Otro estudio estimó la carga de enfermedad por infecciones bacterianas RAM en la región de las Américas de la OMS.<sup>20</sup> En este estudio la mortalidad por RAM entre los recién nacidos fueron las más altas observadas entre todos los grupos de edad en varios países, como República Dominicana, Guyana, Haití, Jamaica, Surinam y Venezuela.

De manera similar a la población general la población pediátrica más expuesta a infecciones causadas por bacterias RAM, serán los recién nacidos o lactantes pequeños en particular aquellos con enfermedades de base que los hace más susceptibles a las infecciones, como son las

malformaciones congénitas como las cardíacas y neumopatías o en general lo que predispone a mayores hospitalizaciones y potenciales IAAS, o los inmunocomprometidos.<sup>16, 21</sup>

Entre los retos que la práctica pediátrica ha enfrentado asociada a RAM podemos citar dos casos emblemáticos:

### **Infecciones por *Streptococcus pneumoniae*.**

Se trata de microorganismo que principalmente causa infecciones adquiridas en la comunidad, con amplio espectro clínico. Es causa común de infecciones pediátricas que se tratan ambulatoriamente como otitis, sinusitis<sup>22</sup> o infecciones sistémicas más graves, como neumonías, meningitis y bacteriemias. (Lynch JP, Zhanel GG. Esta bacteria históricamente se ha considerado una de las causas más importantes de mortalidad en niños menores de 5 años.<sup>23-26</sup> Así mismo, las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* son una causa importante de uso de antibióticos a cualquier edad y más en la edad pediátrica.<sup>27,28</sup>

A pesar de que RAM en *S. pneumoniae* fue detectada como disminución de susceptibilidad a la penicilina desde 1967, fue casi dos décadas después cuando se observó el incremento mayor de aislamientos de resistentes a betalactámicos, macrólidos y otros antibióticos. En total, hay más de 2 millones de infecciones por *S. pneumoniae* cada año en los Estados Unidos, lo que resulta en más de 6.000 muertes y 4.000 millones de dólares en costes totales. En más del 30% de las infecciones, las bacterias son resistente a uno o más antibióticos clínicamente relevantes.

La vacunación con la vacuna conjugada con 7, 10, o 13 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en diversas partes del mundo, ha demostrado la capacidad de disminuir las infecciones graves por esta bacteria hasta en un 70%, pero aún se presentan infecciones por serotipos vacunales en niños no vacunados o con vacunación incompleta. También se ha demostrado la selección

de serotipos no contenidos en estas vacunas que causan infecciones.<sup>28</sup> El uso de vacuna contra *S. pneumoniae* ha tenido un efecto en evitar diseminación de serotipos contenidos en la vacuna de cepas de *S. pneumoniae* RAM-

En el reporte de retos de RAM en los Estados Unidos de 2019 (REF), se describe que las infecciones por *S. pneumoniae* a cualquier edad en los Estados Unidos, producen más de 6,000 muertes y hasta en el 30% de las infecciones con aislamientos, se identifica resistencia a uno o más antibióticos clínicamente relevantes como son betalactámicos incluyendo cefalosporinas de tercera generación, macrólidos, Sulfametoxazol-trimetoprim y tetraciclinas.<sup>6,29</sup> La magnitud de RAM en *S. pneumoniae* varía por tipo de antibióticos y por región geográfica.

Desde luego, el incremento de RAM en *S. pneumoniae* ha tenido repercusiones clínicas, al llegar a fallas de tratamiento en todo el espectro de enfermedad siendo esto de mayor implicación en el caso de infecciones graves como meningitis y bacteriemias. En 2008, se evaluaron y cambiaron los puntos de corte dependiendo si se usaría penicilina como tratamiento ambulatorio (oral) o sistémico (parenteral). Es decir, se definían puntos de corte si la cepa de *S. pneumoniae* era aislada de un caso meningíeo o no meningíeo. De esta forma el valor de corte para definir resistencia intermedia cambió de  $\leq 1$   $\mu\text{g/mL}$  a 4  $\mu\text{g/mL}$ ; y el de resistente cambió de  $\geq 2$   $\mu\text{g/mL}$  a  $\geq 8$   $\mu\text{g/mL}$ , porque los puntos de corte anteriores basados en las concentraciones alcanzables de penicilina en el líquido cefalorraquídeo no se correlacionaban con un resultado clínico subóptimo en pacientes con infecciones neumocócicas invasivas no meningíeas.<sup>30</sup>

Desde el punto de vista de tratamiento empírico inicial, el incremento de resistencia de *S. pneumoniae* a penicilinas modifica el tratamiento de infecciones tan comunes como otitis media aguda en la edad pediátrica, ya que si en la región

geográfica la prevalencia de resistencia era > a 10% se recomendó subir la dosis de amoxicilina de 40/Kg/día, hasta 80 a 90/Kg/día.<sup>31</sup> En el caso de infecciones más graves como meningitis más allá del período neonatal, el incremento de prevalencia de cepas de *S. pneumoniae* con disminución de susceptibilidad a penicilina (CIM de 0,1–1,0 µg/ mL) o altamente resistente a la penicilina (CIM superior a 1,0 µg/ml) ha llevado a iniciar tratamiento antibiótico empírico con una combinación de antibióticos de muy amplio espectro como es el caso de vancomicina más cefotaxima o ceftriaxona.<sup>32,33</sup>

En el caso de México, el grupo de la Dra. Echániz y col<sup>34</sup> realizaron un análisis de 569 cepas aisladas de líquido cefalorraquídeo de pacientes pediátricos con diagnóstico de meningitis reportadas por el sistema de vigilancia para las cepas de *Streptococcus pneumoniae* de GIVEBPVac (Grupo Interinstitucional para la Vigilancia de Bacterias Prevenibles por Vacunación) y muestra un aumento en los niveles de resistencia para penicilina, cefotaxima, eritromicina y trimetoprim/sulfametoxazol en el periodo posterior a la introducción de la vacuna conjugada contra 13 serotipos (VCN13). Este análisis incluye el periodo prevacunal (1993-2007) anterior a la introducción de las vacunas conjugadas, el período vacunal (2008-2011) en el cual se introdujo la primera vacuna conjugada VCN7 en el Programa Universal de Vacunación (PUV) y el período post VCN13 (2012-2023) que incluye la etapa posterior a la introducción en el PUV de la VCN13 que se realizó en el año 2011 con dos dosis primarias a los 2 y 4 meses de edad y un refuerzo al año. Ninguna cepa presenta resistencia a vancomicina.

Los serotipos capsulares de *S. pneumoniae* que mostraron la mayor proporción de resistencia a la penicilina (como indicador de resistencia a los beta-lactámicos) fueron: 19A (23.8%), 23B (14.9%), 15B (8.9%), así como 19F, 23A, 24F y 35B con 4.9% cada uno. El incremento en la

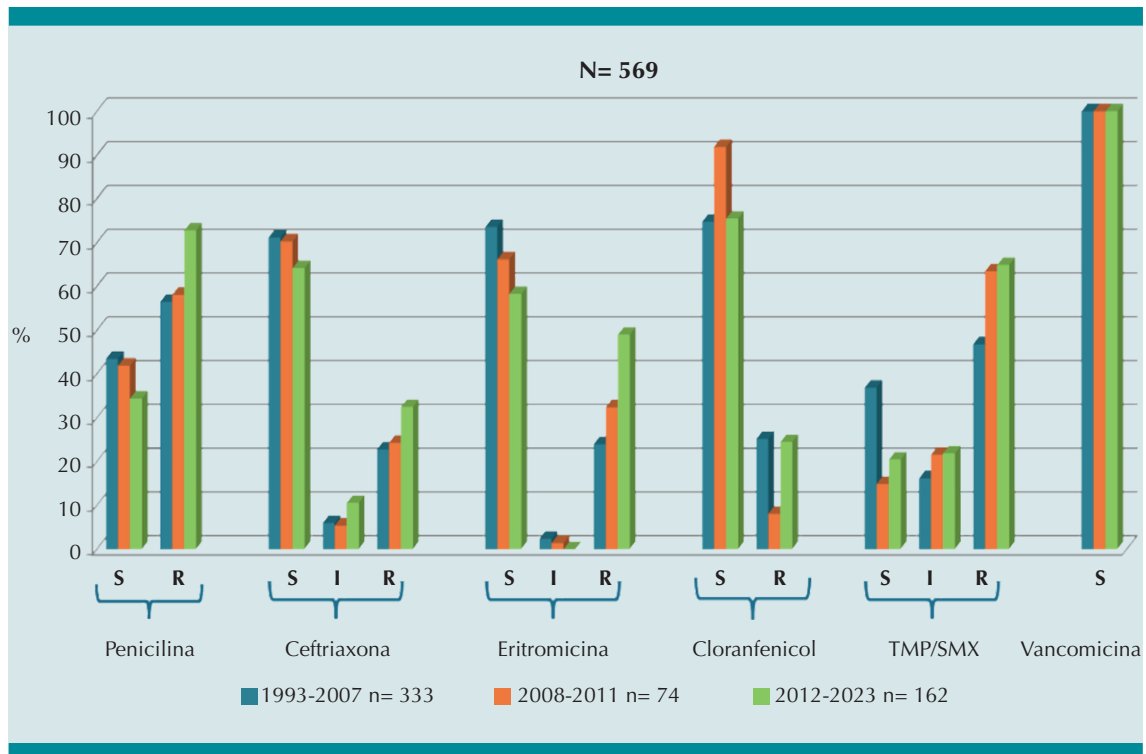
resistencia a penicilina en la etapa posterior a la introducción de las vacunas conjugadas se debió principalmente a la selección del complejo clonal 320 del serotipo 19A distribuido ampliamente en diversas partes del mundo. **Figura 2**

De esta forma, la RAM en *S. pneumoniae* ha tenido un significativo impacto clínico en el tratamiento de infecciones en pediatría, lo que obliga a continuar con la vigilancia estricta de la disminución de serotipos, genotipos de esta bacteria y el perfil de sustentabilidad a antimicrobianos.

**Enterobacteriaceae productoras de betalactamasas de espectro extendido.** La producción de enzimas betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se considera el principal mecanismo de resistencia a las cefalosporinas de tercera, cuarta generación y monobactámicos. De todas las enterobacteriaceae, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae* son de las principales especies productoras de BLEEs con mayor impacto clínico.<sup>35,36</sup> Lo preocupante es que es frecuente que estas enterobacteriaceae productoras de BLEEs se asocien con resistencia a tres o más familias de antibióticos y son consideradas MDR. Lo más común es encontrar estas bacterias causando IAAS y muchas veces se identifican causando brotes hospitalarios con devastadoras consecuencias.<sup>35-37</sup>

La Red Nacional de Seguridad de la Atención Médica de los Centros de Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos de Norteamérica (EUA) ha reportado que el 4% de las bacterias identificadas en IAAS fueron *E. coli* o *Klebsiella spp* productoras de BLEEs.<sup>37,38</sup> Este tipo de infecciones incrementa las estancias hospitalarias, los costos de hospitalización y la mortalidad.<sup>39,40</sup>

Un reporte de la Red de Vigilancia (TSN) de más de 300 laboratorios de EUA analizó 368,398 aislamientos de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mi-*



**Figura 2.** Susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *S. pneumoniae* aisladas de líquido cefalorraquídeo de pacientes pediátricos con meningitis por etapa vacunal (1993-2023). S= Susceptible; I= Intermedia; R= Resistente; TMP/SMX = trimetoprim/sulfametoxazol. Tomado de GIVEBPVac. <https://www.insp.mx/lineas-de-investigacion/medicamentos-en-salud-publica/sireva.html>.

*rabiles*, identificados como causando infecciones en niños y adolescentes menores de 18 años, entre enero de 1999 y diciembre de 2011. De estos el 1,97% (7255) se identificaron como resistentes a cefalosporinas de espectro extendido y el 0,47% (1734) como productores de BLEE y la prevalencia aumentó, respectivamente, del 1,39% y el 0,28% en 1999-2001 al 3% y el 0,92% en 2010-2011. La mayor proporción de aislamientos fue en el grupo de edad de 1 a 5 años. *E. coli* fue la bacteria identificada con mayor frecuencia como productora de BLEE en 65,2%. Entre las BLEE positivas el 74% era resistente a tres o más clases de antibióticos.<sup>41</sup> Poco más de 300,000 fueron casos ambulatorios, el resto eran ingresos hospitalarios y de estos, 6,690 se encontraban en Unidades de Cuidados

Intensivos (UCI); la gran mayoría de los aislamientos fueron de muestras de orina.

Por otra parte, el programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY en Europa, América del Norte y América del Sur (1997-2002) informó que entre niños menores de un 1 año y otro grupo de 1-12 años, la prevalencia de aislados de *Klebsiella spp.* productoras de BLEE de bacteremias fue del 41,7% y 31,3%, respectivamente.<sup>42</sup>

Una revisión sistemática sobre bacteremias causadas por enterobacteriaceas productoras de BLEEs en menores de 19 años, encontró que la prevalencia fue de 9% con un aumento anual de 3.2%. La prevalencia fue mayor en neonatos con un 11%. La mortalidad en recién nacidos



fue del 36 % [IC del 95 %, en comparación con el 18 % [IC del 95 % (15, 22)] entre todos los demás neonatos con bacteremias (P = 0,01).<sup>43</sup>

En México, se ha reportado diversos estudios sobre la elevada prevalencia de enterobacteriaceas productoras de BLEEs como causa de infecciones graves en su mayoría asociadas a IAAS en la edad pediátrica. En un estudio de vigilancia de IAAS, de bacteremias e infecciones urinarias, en un período de 22 meses (2000-2002) en un Hospital General en México, se identificaron 89 casos independientes en los que se pudo aislar *K. pneumoniae*. El 51.2% (49) de los casos ocurrieron en la UCI neonatales (UCIN) y de estos el 72% fueron bacteremias. El 62,2% de las cepas fueron resistentes a cef tazidima, cefotaxima y aztreonam y poco más del 60% fueron MDR. Todos los aislamientos fueron sensibles a carbapenemes.<sup>44</sup> En 2001 se reportaron dos brotes de bacteremias en UCIN de dos diferentes Hospitales Generales, uno de la Ciudad de México<sup>45</sup> y otro de provincia,<sup>46</sup> producidos por *K. pneumoniae* productora de BLEE y MDR, la letalidad fue muy elevada de casi el 60%. Múltiples estudios han descrito la alta prevalencia de 40% o más de producción y caracterización de BLEEs en aislados de enterobacterias como *E. coli*, y *K. pneumoniae* en IAAS y en México, aunque no todos los estudios describen el impacto en la edad pediátrica.<sup>47, 50</sup>

Por otra parte, el reporte de 2023, de la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica de México<sup>51</sup> describe que bacterias como *E. coli*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae* son los aislamientos más frecuentes identificados como causa de IAAS en general en nuestro país (**figura 3**).

Cada vez con más frecuencia hay reportes de identificación de portadores de enterobacteriaceas productoras de BLEEs , como fue el caso de Suecia donde identificaron una prevalencia de niños sanos portadores gastrointestinales de estas bacterias, que incremento 2.6% en 2010 a

16.8% en 2016.<sup>52</sup> Otro estudio realizado en EUA identifico en 5% de niños sanos de 4 a 14 años, portadores gastrointestinales (n=519) Enterobacteriaceae productoras de BLEEs.<sup>53</sup>

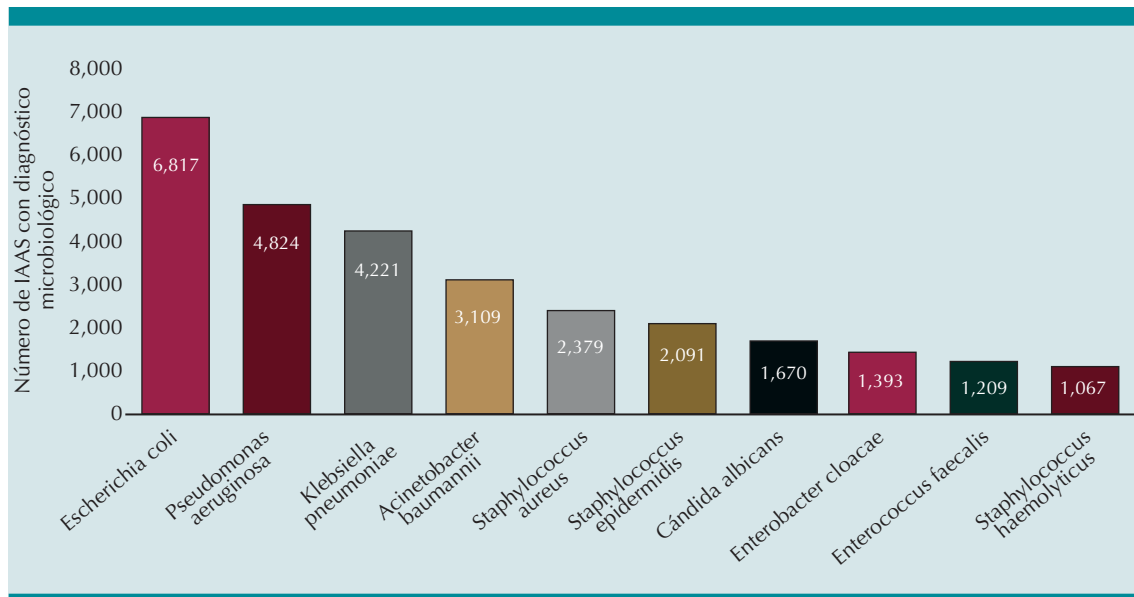
Lo interesante de todos los estudios previos, además de describir la alta prevalencia de producción de BLEEs es la asociación con un perfil MDR con susceptibilidad conservada a carbapenemes. En consecuencia, se ha generalizó la amplia utilización de imipenem y meropenem en esquemas empíricos de inicio en sospecha de sepsis particularmente en IAAS incluyendo en la edad pediátrica de predominio en las UCIN. Esto, ha contribuido a la selección de Enterobacteriaceas productoras de carbapenemasas, desafortunadamente con un perfil XDR, que implica un grave impacto en el tratamiento de infecciones por lo general causando situaciones críticas.<sup>54-56</sup>

En México se han reportado casos de aislamientos de Enterobacteriaceas productoras de carbapenemasas con perfil XDR, de predominio en infecciones por *Acinetobacter baumannii* en pacientes adultos, pero también se ha reportado en poblaciones pediátricas y en *K. pneumoniae*.<sup>57-60</sup>

## ¿QUÉ PODEMOS HACER?

Como bien indica la OMS desde la publicación del Plan Global de Acción Sobre la Resistencia a los antimicrobianos en 2015,<sup>2</sup> hay varios pasos que todos los países deben trabajar con planes acción específicos: 1) mejorar la conciencia y la comprensión con respecto a la resistencia a los antimicrobianos a través de una comunicación, educación y formación efectivas; 2) reforzar los conocimientos y la base científica a través de la vigilancia y la investigación; 3) reducir la incidencia de las infecciones con medidas eficaces de saneamiento, higiene y prevención; 4) utilizar de forma óptima los medicamentos antimicrobianos en la salud humana y animal;





**Figura 3.** Principales microorganismos aislados causantes de IAAS, notificados en la plataforma de la RHOVE, México, 1ro de enero al 31 de diciembre de 2022. Tomado de: Boletín Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) 2022. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología.

5) preparar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de todos los países, y aumentar la inversión en nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones.

México ha retomado estas propuestas en los acuerdos publicados sobre combate a la resistencia bacteriana,<sup>12,13</sup> sin embargo, es necesario desarrollar programas específicos que coordinen las acciones que se deben emprender a nivel federal, estatal y municipal e inclusive institucional e individual. Estas acciones deben tener blancos objetivo tanto para tomadores de decisiones en todos los niveles, personal médico y otros profesionales involucrados en la prescripción de antibióticos (veterinarios, odontólogos) pero también mejorar la regulación del uso de antibióticos en la industria. No se puede olvidar que el abordaje de este problema de RAM debe ser multisectorial y la comunicación clara con la población es estratégica.

Es fundamental, la creación oficial de Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA)<sup>61</sup> en las instituciones, las cuales deben ser diseñados de acuerdo a las características de cada institución y apoyados por las autoridades, como parte esencial de la operación. Existen diversas herramientas que apoyan como estructurar programas de optimización del uso de antimicrobianos que pueden adaptarse a condiciones locales, entre ellos, manuales de la OMS sobre programas de optimización de los antimicrobianos en instituciones sanitarias de los países de ingresos bajos y medios,<sup>62</sup> o estar conscientes de la clasificación AWaRe de la OMS<sup>63</sup> que nos permite identificar cuáles son los antibióticos de **Acceso** para mayor uso rutinario, con cuales hay que tener **Precaución** en la prescripción y por último aquellos antibióticos que debemos **Reservar** para tratamientos muy específicos. De esta forma los prescriptores pueden utilizar guías de este tipo que orienten la calidad de la prescripción. Para mantener la gran utilidad clínica

de los antibióticos todos debemos contribuir con acciones claras de prevención.

## REFERENCIAS

- World Health Organization. Antimicrobial Resistance. 21 November 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Acceso 5 de marzo 2024.
- World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, 2015. [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763\\_eng.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1). Acceso 5 de marzo de 2024.
- Bengtsson-Palme, J., Kristiansson, E., and Larsson DGJ. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 2018;42: 68–80. doi: 10.1093/femsre/fux053
- The World Health Organization. The fight against Antimicrobial Resistance requires a focus on gender. Overview, How can a gender focus accelerate the fight against AMR? 22 March 2022. <https://www.who.int/europe/publications/item/WHO-EURO-2021-3896-43655-61363>
- Romandini A, Pani A, Schenardi PA, Pattarino GAC, De Giacomo C, Scaglione F. Antibiotic Resistance in Pediatric Infections: Global Emerging Threats, Predicting the Near Future. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Apr 6;10(4):393. doi: 10.3390/antibiotics10040393. PMID: 33917430; PMCID: PMC8067449
- Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>. Acceso marzo 5 2024.
- O'Neil, J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations / the Review on Antimicrobial Resistance. December 2014. [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf). Acceso marzo 5 2024.
- Fanelli, U.; Chiné, V.; Pappalardo, M.; Gismondi, P.; Esposito, S. Improving the quality of hospital antibiotic use: Impact on multidrug-resistant bacterial infections in children. *Front. Pharmacol.* 2020;11:745.
- Stephan Harbarth\* and Matthew H. Samore† Antimicrobial Resistance Determinants and Future Control Emerging Infectious Diseases EID, 2005;11;794-801.
- McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983;5:1033–48.
- World Health Day 201, Urgent action necessary to safeguard drug treatments, 7 April 2011. <https://www.who.int/news/item/07-04-2011-world-health-day-2011>. Acceso 22 de marzo de 2024).
- Diario Oficial de la Federación, SEGOB. ACUERDO por el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos. 5 de junio del 2018, [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5525043&fecha=05/06/2018#gsc.tab=0](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5525043&fecha=05/06/2018#gsc.tab=0). Acceso 1 de marzo de 2024
- Diario Oficial de la Federación, SEGOB. ACUERDO que modifica el Anexo Único del diverso por el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos, publicado el 5 de junio de 2018. [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5670896&fecha=09/11/2022#gsc.tab=0](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5670896&fecha=09/11/2022#gsc.tab=0). Acceso 1 de marzo de 2024.
- Tersigni, C., Venturini, E., Montagnani, C., Chiappini, E., de Martino, M., & Galli, L. (2019). Antimicrobial stewardship in children: more shadows than lights? *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 17(11), 871–876. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1686355>
- Araujo da Silva AR, Albernaz de Almeida Dias DC, Marques AF, Biscaia di Biase C, Murni IK, Dramowski A, Sharland M, Huebner J, Zingg W. Role of antimicrobial stewardship programmes in children: a systematic review. *J Hosp Infect.* 2018 Jun;99(2):117-123. doi: 10.1016/j.jhin.2017.08.003. Epub 2017 Aug 12. PMID: 28807835.
- Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H; ARPEC project group. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Apr;71(4):1106-17. doi: 10.1093/jac/dkv418. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26747104.
- Aguilera-Alonso D, It Is time for pediatric antimicrobial stewardship programs. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2021;39(3):113–114.
- Pana ZD, El-Shabrawi M, Sultan MA, Murray T, Alam A, Yewale V, Dharmapalan D, Klein JD, Haddad J, Thacker N, Pulungan AB, Hadjipanayis A. Fighting the hidden pandemic of antimicrobial resistance in paediatrics: recommendations from the International Pediatric Association. *BMJ Paediatr Open.* 2023 Jul;7(1):e002084. doi: 10.1136/bmjpo-2023-002084. PMID: 37500294; PMCID: PMC10387713.
- Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, et al; Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019 Jan;19(1):56-66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30409683; PMCID: PMC6300481
- Antimicrobial Resistance Collaborators. The burden of antimicrobial resistance in the Americas in 2019: a cross-country systematic analysis. *The Lancet Regional Health - Americas* 2023;25:100561 Published Online 8 August 2023 <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100561>
- Domo, D., & Woogeng IN. Surveillance of the Impact of Antimicrobial Resistant infections in Immunosuppressed Children's therapy: A systematic review. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2023.04.14.23288454>.

22. Wald ER. Acute Otitis Media and Acute Bacterial Sinusitis. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(S4):S277–S283. doi: 10.1093/cid/cir042.
23. *Streptococcus pneumoniae*: Epidemiology, Risk Factors, and Strategies for Prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30:189-209. doi: 10.1055/s-0029-1202938.
24. Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:144–154. doi: 10.1016/S1473-3099(04)00938-7.
25. Walker CLF, Rudan I, Liu L. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013;381:1405–1416. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60222-6
26. Andrejko K, Ratnasiri B, Hausdorff, WP. Et al. Antimicrobial resistance in paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates amid global implementation of pneumococcal conjugate vaccines: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Microbe*. 2021 Sep; 2(9): e450–e460. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00064-1.
27. Buckley BS, Henschke N, Bergman H. Impact of vaccination on antibiotic usage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:1213–1225. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.030.
28. Lewnard, J.A., Lo, N.C., Arinaminpathy, N. et al. Childhood vaccines and antibiotic use in low- and middle-income countries. *Nature* 581, 94–99 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2238-4>.
29. Andrejko K, Ratnasiri B, Hausdorff WP, et al. Antimicrobial resistance in paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates amid global implementation of pneumococcal conjugate vaccines: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Microbe*. 2021 Sep; 2(9): e450–e460. Published online 2021 Sep. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00064-1
30. Centers for Disease Control and Prevention Effects of new penicillin susceptibility breakpoints for *Streptococcus pneumoniae*—United States, 2006–2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2008;57:1353-1355.
31. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, et al; Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(8):e72-e112. doi: 10.1093/cid/cir1043. Epub 2012 Mar 20. PMID: 22438350.
32. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 1;39(9):1267-84. doi: 10.1086/425368. Epub 2004 Oct 6. PMID: 15494903.
33. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, Leib SL, Mourvillier B, Ostergaard C, Pagliano P, Pfister HW, Read RC, Sipahi OR, Brouwer MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062097.
34. GIVEBPVac. <https://www.insp.mx/lineas-de-investigacion/medicamentos-en-salud-publica/sireva.html>.
35. Jacoby GA, Medeiros A. More extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:1697–704.
36. Jacoby GA. Extended spectrum beta-lactamases and other enzymes provided resistance to oximino-beta lactams. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:875–87. doi: 10.1016/S0891-5520(05)70395-0
37. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas and the Western Pacific Region. *Clin Infect Dis* 2001;32(Suppl 2): S94–S103. doi: 10.1086/320182 .
38. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, Kallen A, Limbago B, Fridkin S; National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Jan;34(1):1-14. doi: 10.1086/668770. Epub 2012 Nov 27. PMID: 23221186.
39. Stone PW, Gupta A, Loughrey M, Della-Latta P, Cimiotti J, Larson E, Rubenstein D, Saiman L. Attributable costs and length of stay of an extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003 Aug;24(8):601-6. doi: 10.1086/502253. PMID: 12940582.
40. Ramphal R. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: Current data. *Clin Infect Dis* 2006; 42(suppl 4): S164–72. doi: 10.1086/500663
41. Logan LK, Braykov NP, Weinstein RA, Laxminarayan R; CDC Epicenters Prevention Program. Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing and Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae in Children: Trends in the United States, 1999–2011. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014 Dec;3(4):320-8. doi: 10.1093/jpids/piu010. Epub 2014 Mar 19. PMID: 26625452.
42. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2002). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;50: 59–69. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2004.05.003.
43. Flokas ME, Karanika S, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-Producing Enterobacteriaceae in Pediatric Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(1): e0171216. doi:10.1371/journal.pone.0171216.
44. Alcantar-Curiel D, Tinoco JC, Gayosso C, Carlos A, Daza C, Perez-Prado MC, Salcido L, Santos JJ, Alpuche-Aranda CM. Nosocomial bacteremia and urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* with plasmids carrying both SHV-5 and

- TLA-1 genes. Clin Infect Dis. 2004 Apr 15;38(8):1067-74. doi: 10.1086/382354. Epub 2004 Mar 24. PMID: 15095209.
45. Gonzalez-Vertiz A, Alcantar-Curiel D, Cuahtli M, Daza C, Gayosso C, Solache G, Horta C, Mejia F, Santos JI, Alpuche-Aranda C. Multiresistant extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* causing an outbreak of nosocomial bloodstream infection. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001 Nov;22(11):723-5. doi: 10.1086/501854. PMID: 11842996.
  46. Martinez-Aguilar G, Alpuche-Aranda CM, Anaya C, Alcantar-Curiel D, Gayosso C, Daza C, Mijares C, Tinoco JC, Santos JI. Outbreak of nosocomial sepsis and pneumonia in a newborn intensive care unit by multiresistant extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: high impact on mortality. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001 Nov;22(11):725-8. doi: 10.1086/501855. PMID: 11842997.
  47. Silva J, Gatica R, Aguilar C, Becerra Z, Garza-Ramos U, Velázquez M, Miranda G, Leaños B, Solórzano F, Echániz G. Outbreak of infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Mexican hospital. J Clin Microbiol. 2001 Sep;39(9):3193-6. doi: 10.1128/JCM.39.9.3193-3196.2001. PMID: 11526149; PMCID: PMC88317.
  48. Silva J, Aguilar C, Becerra Z, Lopez-Antunano F, García A R. Extended- spectrum beta-lactamase in clinical isolates of enterobacteria in México. Microb Drug Resist **1999**; 5(3):189–93.
  49. Miranda-Romero, AL., Silva-Sanchez, J., Garza-Ramos, U. Molecular characterization of ESBL-producing *Escherichia coli* isolates from hospital- and community-acquired infections in NW Mexico. Diagn Microbiol Infect Dis. 2017;87(1):49–52. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.10.006>
  50. Barrios H, Garza-Ramos U, Mejia-Miranda I, Reyna-Flores F, Sánchez-Pérez A, et al; Bacterial Resistance Consortium. ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: The most prevalent clinical isolates obtained between 2005 and 2012 in Mexico. J Glob Antimicrob Resist. 2017 Sep;10:243-246. doi: 10.1016/j.jgar.2017.06.008. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28739224.
  51. Boletín Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) 2022. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Boletín Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) 2022. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Acceso 8 de abril de 2024.
  52. Kaarme J, Riedel H, Schaal W, Yin H, Nevés T, Melhus Å. Rapid Increase in Carriage Rates of Enterobacteriaceae Producing Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases in Healthy Preschool Children, Sweden. Emerg Infect Dis. 2018 Oct;24(10):1874-1881. doi: 10.3201/eid2410.171842. PMID: 30226162; PMCID: PMC6154144.
  53. Islam S, Selvarangan R, Kanwar N, McHenry R, Chappell JD, Halasa N, Wikswo ME, Payne DC, Azimi PH, McDonald LC, Gomez-Duarte OG. Intestinal Carriage of Third-Generation Cephalosporin-Resistant and Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Healthy US Children. J Pediatric Infect Dis Soc. 2018 Aug 17;7(3):234-240. doi: 10.1093/jpids/pix045. PMID: 28992133; PMCID: PMC5820225.
  54. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. The Journal of Infectious Diseases. 2017;215(suppl\_1):S28-S36. doi:10.1093/infdis/jiw282.
  55. Chiotos K., Tamma PD., Flett KB., Multicenter study of the risk factors for colonization or infection with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in children. Antimicrob Agents Chemother, 2017;61:e01440-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01440-17>.
  56. Logan, LK. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Emerging Problem in Children. Clinical Infectious Diseases, 2012;55 (6), 15:852-859, 859 <https://doi.org/10.1093/cid/cis543>
  57. Torres-Gonzalez, P., Cervera-Hernandez, ME., Niembro-Ortega, MD., et al. Factors Associated to Prevalence and Incidence of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Fecal Carriage: A Cohort Study in a Mexican Tertiary Care Hospital. PLoS ONE, 2015;10(10): e0139883. doi:10.1371/journal.pone.0139883
  58. Alcantar-Curiel MD., Garcia-Torres LF., Gonzalez-Chavez MI., Morfin OR, Gayosso Vazquez C. et al. Molecular Mechanisms Associated with Nosocomial Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Mexico. Archives of Medical Research, 2014;45:53e560. DOI:10.1016/j.arcmed.2014.10.006.
  59. Cruz-López F., Rincón-Zuno J., Morfin-Otero R., Rodríguez-Noriega Eduardo, Corte-Rojas RE., Feliciano-Guzman JM., et al. Drug Resistance Analysis of Pathogens Isolated from Pediatric Patients in Mexico, J Pediatr Infect Dis **2023**;18(06): 273-282 DOI: 10.1055/s-0043-1771528.
  60. Bocanegra-Ibarias P, Garza-González E, Padilla-Orozco M, Mendoza-Olazarán S, Pérez-Alba E, et al The successful containment of a hospital outbreak caused by NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST307 using active surveillance. PLoS One. 2019 Feb 13;14(2):e0209609. doi: 10.1371/journal.pone.0209609. PMID: 30759100; PMCID: PMC6373926.
  61. Organización Panamericana de la Salud. Es fundamental la implementación de Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA). 17 de Noviembre de 2021. <https://www.paho.org/es/noticias/17-11-2021-es-fundamental-implementacion-programas-optimizacion-antimicrobianos-proa>.
  62. World health Organization. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A WHO practical toolkit. 2020. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/335947/9789240003057-spa.pdf?sequence=1>. Acceso 8 de abril de 2024.
  63. World health Organization. Guía AWaRe (Acceso, Precaución y Reserva) de la OMS para el uso de antibióticos. Infografías en Anexo web. 2022. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/375875/WHO-MHP-HPS-EML-2022.02-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acceso 8 de abril de 2024.

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i3.2786>

## Abordaje inicial de hematuria en pediatría

### Initial approach to hematuria in children.

Ana Cecilia Navarro Ramírez,<sup>1</sup> Lilian Reyes Morales,<sup>1</sup> Ximena Cortés Núñez,<sup>1</sup> Ma. Cristal García Nájera,<sup>1</sup> Aurora Bojórquez Ochoa,<sup>1</sup> Edna Idalia Osorio Contla,<sup>1</sup> Ana Zoé Sarmiento Baeza<sup>2</sup>

#### INTRODUCCIÓN

La hematuria es la presencia de sangre en la orina y una de las consultas nefrológicas más alarmantes para los padres. Puede presentarse como macroscópica (visible a simple vista) en la que se requiere únicamente de 1 ml de sangre por cada litro de orina para lograr esa tonalidad rojiza, o puede ser detectada sólo microscópicamente. Ambas presentaciones pueden originarse desde el riñón y son conocidas como: *glomerular*, ya que debe atravesar la membrana de filtración en el glomérulo; o *no glomerular*, proveniente desde el resto de la anatomía hacia la vía urinaria.<sup>1</sup>

#### Aspectos epidemiológicos

La incidencia estimada de hematuria macroscópica es de 1.3 por 1,000 niños y la prevalencia de hematuria microscópica oscila entre 0.15 y 2%.<sup>2</sup> Se puede presentar en todas las edades y no hay predominio de sexo. La edad de presentación es otro dato clave para sospechar la causa específica, ya que los eventos de infección de vías urinarias de etiología viral suelen ser más comunes en la población pediátrica.

#### ¿QUÉ HACER ANTE UNA CONSULTA DE HEMATURIA?

El primer paso es confirmar la presencia de sangre y descartar que sean falsos positivos u otras causas de orina rojiza (**Cuadro 1**). Si bien se puede obtener una idea inicial de estos datos con una tira reactiva,

<sup>1</sup> Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Pediatría.

<sup>2</sup> Universidad Popular del Estado de Tlaxcala.

**Recibido:** 14 de agosto 2023

**Aceptado:** 25 de abril 2024

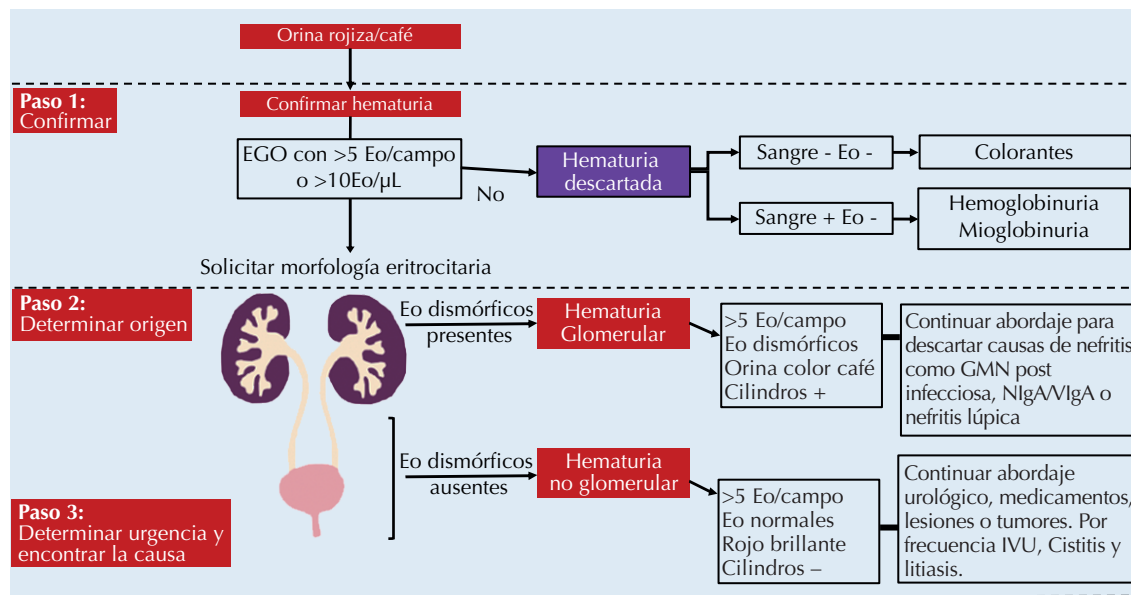
#### Correspondencia

Ana Cecilia Navarro Ramírez  
ac.navarror@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Navarro-Ramírez AC, Reyes-Morales L, Cortés-Núñez X, García-Nájera MC, Bojórquez-Ochoa A, Osorio-Contla EI, Sarmiento-Baeza. Abordaje inicial de hematuria en pediatría. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (3): 252-256.



Cuadro 1. Diagrama propuesto de abordaje de Hematuria en pediatría



EGO: examen general de orina; Eo: Eritrocitos; NlgA: Nefropatía por IgA; VlgA: Vasculitis por IgA; IVU: Infección de vías urinarias.

es necesario realizar siempre un examen general de orina (EGO) y ver el sedimento urinario al microscopio. A continuación, mencionamos los estudios necesarios y qué ver en cada uno de ellos.

### Tira reactiva de orina

Ésta se realiza con una tira especial empapada de orina, dejándola secar durante unos minutos. Se detecta la presencia de eritrocitos (cualitativa) y de pigmentos como hemoglobina o mioglobina.<sup>1</sup> La tira de orina es muy sensible, ya que detecta un mínimo de 2 - 5 eritrocitos por campo, equivalente a 10/μL, con un color verde-azul que se genera de la reacción de oxidación de un sustrato cromogénico llamado "tetramethylbenzidin" por la actividad de peroxidasa de la hemoglobina.<sup>3</sup>

Esta prueba presenta múltiples falsos positivos como pigmentos, ácido ascórbico o hipoclorito de sodio, que puede mostrar reacción positiva. Ante una tira reactiva de orina positiva para

sangre, deberá confirmarse el diagnóstico con un examen general de orina.

### EGO y sedimento urinario

El examen general de orina es un estudio esencial en el abordaje de enfermedades renales y tan importante que podría ser conocida como la "biopsia renal" inicial en toda patología renal. La definición de hematuria es > 5 eritrocitos por campo, equivalente a 10/μL.

**El segundo paso** es determinar el origen en el tracto urinario superior o inferior. Para esto observamos la forma de los eritrocitos del sedimento urinario ante el microscopio, o algunos laboratorios es necesario solicitar un estudio de morfología eritrocitaria por separado al EGO. Si existe *dismorfia eritrocitaria* (contornos distorsionados o incluso fragmentados) quiere decir que pasaron a través de la membrana glomerular y sufrieron ruptura o alteraciones en la forma de su membrana, clasificando la hematuria como



**glomerular** explicando alteración en la integridad del glomérulo. Si son de forma normal, descartamos origen renal y seguramente será proveniente de **la vía urinaria**.<sup>4,5</sup>

La dismorfia eritrocitaria puede ser confusa y variable en el sedimento urinario. Detectar acantocitos >5% es definitivamente causa glomerular, pero pueden presentarse otro tipo de dismorfias eritrocitarias con umbrales cuantitativos poco claros como los vacuolados, vacíos, en anillo o espiculados (**Cuadro 2**). En este caso encontrar >25% de formas dismórficas por campo tienen el 96% de especificidad y 94.6% de valor predictivo positivo para glomerulonefritis, pero baja sensibilidad del 20%.<sup>6,7,8</sup>

Además de la morfología eritrocitaria en sedimento urinario, el color y tono rojizo puede orientar el origen, ya que la orina color "cola" o agua de jamaica generalmente proviene de causas renales, así como roja brillante o rosa de vía urinaria. Otros datos es la presencia de cilindros y proteinuria en origen glomerular y coágulos en origen urinario.<sup>9</sup>

Una vez determinado el origen de la hematuria, **el paso 3** es empezar el abordaje para encon-

trar la causa de manera dirigida. En pediatría, serán más frecuente las causas no glomerulares (**Cuadro 1**), y la primera causa es la presencia de infección de vías urinarias (IVU) o cistitis.



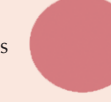







Se requieren estudios básicos, siempre orientados a la clínica y causas comunes resumidas en el **Cuadro 1** Los puntos a enfatizar en exploración física (EF) son la presencia de edema, hipertensión arterial, púrpura, hipoacusia y hemoptisis, que orientan a causas glomerulares, así como historia de síntomas respiratorios, fiebre, síntomas de irritabilidad urinaria, masas abdominales, antecedente de ejercicio extremo o dolor que pueden guiar a causas no glomerulares.

Los estudios diagnósticos se deberá solicitar guiados siempre en la clínica, sin embargo, de manera general es recomendable solicitar una química sanguínea, EGO y urocultivo, imagen (ultrasonido renal o tomografía según sea el caso) y perfil inmunológico si se sospechan patologías glomerulares.

### Causas no glomerulares

La hematuria macroscópica o microscópica con *piuria* (la presencia de leucocitos en orina) a

**Cuadro 2.** Morfología eritrocitaria en sedimento urinario

Eritrocitos con morfología normal		Eritrocitos dismórficos	
Normal		Estrellados	
Fantasmas		Septados	
Monodiverticulares		Anulares	
		Vacíos	
		Polidiverticulares	
		Espiculados	
		Mixtos de los anteriores	

(Modificada de Dalet F. Sedimento urinario. Tratado y Atlas, 1ra Edición. Madrid. Safel; 2000<sup>®</sup>)

menudo se encuentra en el contexto de una IVU, además del cuadro clínico clásico de cistitis o pielonefritis aguda. Puede ser viral (adenovirus y virus BK), o bacteriana y se debe confirmar con un urocultivo para orientar el tratamiento antibiótico si es pertinente.

La hematuria microscópica también puede ser el resultado de una lesión estructural del tracto urinario secundaria a litos o hipercalciuria, con lo que solicitar el perfil de litiasis y determinar calcio, ácido úrico, fósforo en orina es importante. Algunos medicamentos como anti-inflamatorios no esteroideos, ciclofosfamida, anticoagulantes, pueden causar hematuria al lesionar el epitelio urinario. No hay que olvidar la sospecha de Tumor de Wilms en lactantes o sospecha de lesiones por trauma o abuso sexual, en ambos casos la EF es clave para detectar nefromegalia o datos de trauma.

### Causas glomerulares

Las causas de hematuria glomerular son aquellas que producen afección en el glomérulo en cualquiera de sus componentes: mesangio, membrana glomerular, endotelio o epitelio. De acuerdo con la clínica, laboratorios y hallazgos en la biopsia renal nos podemos guiar en las posibles causas. Las más comunes son Nefropatía por IgA (NIgA) que presenta un cuadro cíclico de hematuria, posiblemente relacionado con episodios de infección. La presentación sistémica de una NIgA es la Vasculitis por IgA o antes conocida como Púrpura de Henoch-Schönlein (HSP) con afección abdominal, cutánea y neurológica, además de la presentación renal. Es importante recordar la glomerulonefritis post estreptocócica y el Síndrome de Alport como causas a descartar.

### ¿En qué momento referir a un especialista?

Ya confirmada la hematuria en el paciente, se debe decidir cuándo referir para continuar

el abordaje y ofrecer tratamiento de acuerdo con la etiología. Es recomendable primero descartar IVU o cistitis, ya que es la primera causa y el tratamiento puede ser sencillo en el consultorio pediátrico. Será necesario repetir el EGO para confirmar que la hematuria se resolvió al remitir ésta. Todas las demás causas requieren referencia al especialista, sin embargo, ya se podrá realizar ésta a nefrología, urología u oncología según sea el origen de la hematuria.

Otro punto importante es identificar la necesidad de urgencia (**Cuadro 3**). La mayor parte de pacientes que consultan por hematuria suelen llegar al departamento de urgencias, ya que el cuadro es aparatoso y preocupante, sin embargo, solo en ocasiones muy puntuales se requiere ingreso hospitalario inmediato.

### CONCLUSIÓN

La hematuria es una manifestación común y una consulta alarmante en el ámbito pediátrico. Proponemos este sencillo diagrama de abordaje inicial para facilitar la identificación de las causas más comunes en la consulta pediátrica y proporcionar las herramientas necesarias al pediatra para explicar las múltiples etiologías y datos de alarma a los padres, para realizar una referencia oportuna para el tratamiento.

**Cuadro 3.** Datos de alarma e inmediata referencia a nefrología pediátrica en el contexto de hematuria

Hematuria MÁS proteinuria $\geq 2++$
Cualquier elevación de la creatinina sérica (lesión renal aguda) con o sin alteración electrolítica
Datos de sobrecarga hídrica, edema o disminución del volumen urinario
Hipertensión arterial sistémica

(Cuadro del autor).

## REFERENCIAS

1. Vedula R, Iyengar AA, Approach to Diagnosis and Management of Hematuria. *Indian J Pediatr.* 2020; 87(8): 618–624
2. Kallash, M., Rheault, M. N. Approach to persistent microscopic hematuria in children. *Kidney360.* 2020; 1(9):1014–1020.
3. Nasir N, Raji S, Mustafa F, Rizvi TA, Al Natour Z, Hilal-Alnaqbi A, Al Ahmad M. Electrical detection of blood cells in urine. *Heliyon.* 2019; 27,6 (1): e03102.
4. Horváth, O., Szabo, A., Reusz, G. How to define and assess the clinically significant causes of hematuria in childhood. *Pediatric Nephrology.* 2023; 38(8): 2549–2562.
5. Esparragoza, J. P., Ramos, J. M. Protocolo diagnóstico de la hematuria. *Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado.* 2019; 12 (80): 4745-4748
6. Saleem MO, Hamawy K. Hematuria. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534213/>
7. Saha M, Massicotte-Azarniouch D., Reynolds M., Mottl A., Falk R., Charles J. Derebail V. Glomerular Hematuria and the Utility of Urine Microscopy: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2023, 80(3):383-392.
8. Dalet F. Sedimento urinario. Tratado y Atlas, 1ra Edición. Madrid. Safel; 2000)
9. Massengill Susan. Hematuria. *Pediatrics in Review* 2008, 29(10): 342-347

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i3.2847>

## Cómo se calcula la fecha de caducidad de los medicamentos

### How the expiry date of medications is calculated.

José Eduardo Perusquia García

La fecha de caducidad se define como aquella que indica el fin del periodo de vida útil del medicamento o remedio herbolario<sup>1</sup> y es el último día en que el fabricante garantiza su potencia y seguridad.<sup>2</sup> Ésta se calcula durante su desarrollo, una vez que se ha definido la fórmula final, a través de los llamados estudios de estabilidad.<sup>1,3</sup>

El indicador tradicional de que un medicamento ha alcanzado la vida útil ha sido la cantidad de fármaco en el producto y se refiere al tiempo en el cual este consigue el 90%<sup>2</sup> de lo indicado en la etiqueta; cuando el medicamento contiene más de un fármaco, se considera como fecha de caducidad el tiempo que tarda el primero de ellos en alcanzar esta cantidad. Sin embargo, a fin de garantizar la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos se requiere que se consideren más criterios, los cuales se conocen como **especificaciones de estabilidad** y comprenden, además de las cantidades de fármacos en el producto:

1. **Funcionalidad de la fórmula.** Es decir, que el medicamento mantenga su perfil farmacocinético, su biodisponibilidad y su eficacia durante todo el periodo de vida útil.
2. **Contenido de sustancias relacionadas.** Tanto las sustancias de degradación como las impurezas deben estar dentro de límites aceptables. Los fármacos tienden a degradarse químicamente durante el almacenamiento, debido a las interacciones

Consultant for the pharmaceutical industry.

**Recibido:** 20 de noviembre 2023

**Aceptado:** 02 de febrero 2023

#### Correspondencia

José Eduardo Perusquia García  
perusqued@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Perusquia-García JE. Cómo se calcula la fecha de caducidad de los medicamentos. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (3): 257-262.

fisicoquímicas de los componentes de la fórmula con el principio activo y factores como la luz, la temperatura y la humedad ambiental. Por ejemplo, el ácido acetil-salicílico se degrada en ácido salicílico y otros compuestos;<sup>4</sup> el principal compuesto de degradación de la atorvastatina es la atorvastatina lactona,<sup>4</sup> mientras que el para-aminofenol es el principal compuesto de degradación del paracetamol;<sup>5</sup> por su parte, la gabapentina se degrada principalmente en gabapentina lactama.<sup>6</sup> Estas sustancias, además de no ejercer el efecto terapéutico deseado del medicamento, pueden ser nocivas al organismo y no siempre están disponibles sus estudios de toxicidad.

3. **Carga microbiana.** Los medicamentos pueden contener microorganismos provenientes de las materias primas, los equipos de producción, el medio ambiente o el personal de producción. Una carga microbiana que rebasa el límite de especificación altera las propiedades de medicamentos estériles y no estériles y, en consecuencia, su vida útil; en algunos casos, afecta la salud del paciente.<sup>7</sup>
4. **Estética** (aspecto) del producto. El aspecto del producto, aunque en ocasiones no afecta su eficacia y seguridad, transmite al usuario la percepción de ser confiable. Por lo anterior, una suspensión que tarda en reconstituirse (fenómeno conocido como *caking*<sup>8</sup>), el cambio en el tono o turbidez de una solución, una tableta que cambia de blanco a amarillento o una crema que se ve *separada*, son aspectos que se consideran para establecer la fecha de caducidad.
5. **Condiciones de almacenamiento.** Los estudios de estabilidad se realizan con base en guías estandarizadas. La norma oficial mexicana<sup>1</sup> (NOM) está basada en

guías internacionales, principalmente las de la OMS y del Consejo Internacional de Armonización (*International Council of Harmonization, ICH*).<sup>9</sup> Las guías y la NOM establecen condiciones de almacenamiento y tiempos de análisis para cada tipo de medicamento, así como criterios de aceptación para demostrar, con evidencia científica, un periodo de vida útil.

6. **Polimorfismo.** Es una propiedad de las moléculas de un mismo compuesto para formar cristales de diferente geometría. Estas geometrías (hábito cristalino) propician diferencias en la solubilidad y las estabilidades física y química,<sup>10</sup> entre otras propiedades, lo cual afecta la farmacocinética, la biodisponibilidad y el tiempo de vida útil del medicamento. Bajo ciertas condiciones, el hábito cristalino de algunos fármacos puede cambiar a lo largo del tiempo.

Además de las anteriores, existen otras especificaciones que deben tomarse en cuenta, las cuales están en función de cada fórmula y se definen desde la etapa de desarrollo del medicamento. El conjunto de estas especificaciones son las que determinan la fecha de caducidad.

En México, para indicar el tiempo de vida útil en la etiqueta de un medicamento, debe contarse con la aprobación de la Comisión Federal para la Prevención contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). De manera general, los periodos de vida útil son de 24 meses; sin embargo, dependiendo del tipo de medicamento, pueden ser menores. Los periodos de vida útil más cortos tienden a ser los de medicamentos de origen biológico (por ejemplo, vacunas, biotecnológicos o probióticos), algunos de los cuales requieren refrigeración, congelación o ultracongelación.

Para medicamentos alopáticos, los líquidos y semisólidos pueden presentar caducidades menores que los sólidos (tabletas, cápsulas o polvos para suspensión)<sup>2</sup>. El periodo máximo de vida útil que en México puede asignarse a un medicamento es de cinco años<sup>1</sup>, siempre y cuando sea aprobada la información técnica por COFEPRIS.

De acuerdo con la NOM, los estudios de estabilidad se realizan en el mismo empaque (sistema contenedor-cierre) que se utiliza para su almacenamiento y distribución<sup>1</sup>. Las etiquetas deben indicar las condiciones de almacenamiento de los medicamentos y se realizan principalmente tres estudios:

1. **Estabilidad de anaquel.** Se mantiene el medicamento en su empaque sin abrir.
2. **Estabilidad en uso.** Cuando requiere mezclarse con otro medicamento o sustancia (por ejemplo, inyectables o polvos para suspensión), se realiza un estudio de estabilidad de la mezcla obtenida. Este estudio también se realiza para empaques multidosis (por ejemplo, para suspensiones, soluciones o botellas de tabletas o cápsulas), abriendo y cerrando el empaque simulando la manipulación cuando es administrado.
3. **Fotoestabilidad.** Demostrar el efecto de la exposición a la luz sobre el medicamento.

Las condiciones de almacenamiento que se indican en las etiquetas de los medicamentos son las mismas que han sido utilizadas en los estudios de estabilidad, las cuales se muestran en el **Cuadro 1**.

En los Estados Unidos, existe el **Programa de Extensión de Vida de Anaquel** (*Shelf-Life Ex-*

**Cuadro 1.** Condiciones para realizar estudios de estabilidad de anaquel en México

Tipo de almacenamiento	Condiciones de almacenamiento <sup>(b)</sup>
Temperatura ambiente <sup>(a)</sup>	25°C ± 2°C   60% ± 5% HR <sup>(c)</sup> 30°C ± 2°C   65% ± 5% HR <sup>(c)</sup>
Refrigeración	5°C ± 3°C
Congelación	-20°C ± 5°C

<sup>(a)</sup> Cada laboratorio puede seleccionar cuál de estas dos condiciones utilizar.

<sup>(b)</sup> En el caso de que el medicamento requiera condiciones de almacenamiento diferentes, el laboratorio debe justificar técnicamente la razón.

<sup>(c)</sup> Humedad relativa ambiental.

*tension Program, SLEP*) que surgió como un acuerdo intrainstitucional entre el Departamento de Defensa y la FDA para extender la vida útil de medicamentos a punto de caducar.<sup>11</sup> A partir de este momento, se han realizado múltiples estudios de esta naturaleza.<sup>2,11,12,13</sup> Sin embargo, la estabilidad varía de un producto a otro debido a que las fórmulas son diferentes,<sup>11</sup> por lo cual no es válido extrapolar resultados de un medicamento a otros aunque contengan el mismo fármaco o dosis; es decir, los estudios para extender la fecha de caducidad deben realizarse para cada fórmula.

Mantener la estabilidad de los medicamentos en casa es responsabilidad del usuario, por lo que es importante orientar al paciente con recomendaciones sencillas y prácticas. Perusquia<sup>14</sup> presenta una serie de recomendaciones para el manejo de medicamentos de forma segura en casa.

Finalmente, hay que destacar que la recomendación de uso de un medicamento debe basarse en la seguridad del paciente, lo cual se logra combinando la evidencia científica disponible del producto y el principio *primum non nocere*.



### Versión en inglés:

The expiry date is defined as the *date that indicates the end of the shelf-life of the medication or herbal remedy*<sup>1</sup> and is the last day on which the manufacturer guarantees its potency and safety<sup>2</sup>. It is calculated during the formula drug development, once the final formula has been defined, through so-called **stability studies**<sup>1,3</sup>.

The **traditional** indicator that a medication has reached shelf-life has been the amount of active pharmaceutical ingredient (API, drug substance) in the product and refers to the time in which it reaches 90%<sup>2</sup> of what is indicated on the label; when the medication contains more than one API, the expiration date is considered to be the time it takes for the first of the APIs to reach this amount.

However, in order to ensure the quality, safety and efficacy of medications, further criteria need to be considered, which are known as **stability specifications** and include, in addition to the quantity of API(s) in the product:

1. **Functionality of the formulation**, i.e., that the medication maintains its pharmacokinetic profile, bioavailability, and efficacy throughout the shelf-life.
2. **Content of related substances**. Both the degradation substances and the impurities must meet acceptable limits. APIs tend to degrade chemically during storage, due to the physicochemical interactions of the components of the formula with the API and factors such as light, temperature and relative humidity. For example, acetylsalicylic acid is degraded into salicylic acid and other compounds<sup>4</sup>; the main degradation compound of atorvastatin is atorvastatin lactone,<sup>4</sup> while para-aminophenol is the main degradation compound of acetaminophen<sup>5</sup>, and gabapentin is mainly degraded into gabapentin lactam<sup>6</sup>. These substances, in addition to not exerting the desired therapeutic effect of the drug, can be harmful to the body and toxicity studies are not always available.
3. **Bioburden**. Medications may contain microorganisms from raw materials, production equipment, the environment or production personnel. A microbial load that exceeds the specification limit alters the properties of sterile and non-sterile medications, and consequently, their shelf-life; in some cases, it affects the patient's health<sup>7</sup>.
4. **Aesthetics** (appearance) of the product. The appearance of the product, although sometimes does not affect its efficacy nor safety, conveys to the user the perception of being reliable. Therefore, a suspension that takes time to reconstitute (a phenomenon known as *caking*<sup>8</sup>), a change in the tone or turbidity of a solution, a tablet that changes from white to yellowish or an ointment that looks *separated*, are aspects which must be considered to establish the expiration date.
5. **Storage conditions**. Stability studies are conducted based on standardized guidelines. The Official Mexican Standard<sup>1</sup> (NOM) is based on international guidelines, mainly WHO's and the *International Council of Harmonization (ICH's)*.<sup>9</sup> These guidelines and the NOM establish storage conditions and analysis timepoints for each type of medication, as well as acceptance criteria to demonstrate, with scientific evidence, a shelf-life period.
6. **Polymorphism**. It is a property of molecules of the same compound to form

crystals of different geometry. These geometries (**crystalline habit**) lead to differences in solubility and in physical and chemical stability<sup>10</sup>, among other properties, which affect the pharmacokinetics, bioavailability, and shelf-life of the medication. Under certain conditions, the crystalline habit of some drugs may change over time.

In addition to the above, there are other specifications that must be considered, which are based on each formula and are defined from the development stage of the drug. Together, these specifications are what determine the expiry date.

In Mexico, in order to indicate the shelf-life in the label of a medication, it must be previously approved by the Federal Commission for the Prevention against Sanitary Risks (COFEPRIS). In a general way, the shelf-life periods are 24 months; however, depending on the type of medication, they may be lower than that. The shortest shelf-life periods tend to be those of medications of biological origin (e.g., vaccines, biotechnology products, or probiotics), some of which require refrigeration, freezing or deep-freezing. For allopathic medications, liquids and semi-solids may have shorter shelf-life than solids (tablets, capsules, or powders for suspension)<sup>2</sup>. The maximum shelf-life period that can be assigned to a medication in Mexico is five years<sup>1</sup>, as long as the technical information is approved by COFEPRIS.

According to the NOM, stability studies are performed in the same packaging (**container-closure system**) that is used for storage and distribution<sup>1</sup>. Labels must indicate the storage conditions of medications and three main studies are carried out:

1. **Shelf-life study.** The medication is kept in its unopened package.

2. **In-use Stability.** When it needs to be mixed with another API or substance (e.g., injectables or powders for suspension), a stability study of the mixture obtained is performed. This study is also performed for **multi-dose** packaging (e.g., for suspensions, solutions, or bottles of tablets or capsules), opening and closing the package simulating handling when administered.
3. **Photostability.** Demonstrate the effect of light exposure on the drug.

The storage conditions indicated on the labels of the medications are the same as those used in the stability studies, which are shown in **Table 1**.

In the United States, there is the **Shelf-Life Extension Program (SLEP)** through an intra-agency agreement between the Department of Defense and the FDA to extend the shelf life of product nearing expiry<sup>11</sup>. Since then, multiple studies of this nature have been conducted<sup>2,11,12,13</sup>. However, stability varies from one product to another due to the fact that the formulas are different<sup>11</sup>, so it is not valid to extrapolate results from one medication to others even if they contain the same API or dose; that is, studies to extend the expiration date must be performed for each formula.

**Table 1.** Conditions for conducting shelf stability studies in Mexico

Storage Type	Storage conditions <sup>[b]</sup>
Room temperature <sup>[a]</sup>	25°C ± 2°C   60% ± 5% RH <sup>[c]</sup>
	30°C ± 2°C   65% ± 5% RH <sup>[c]</sup>
Refrigeration	5°C ± 3°C
Freezing	-20°C ± 5°C

<sup>[a]</sup> Each laboratory can select which of these two conditions to use.

<sup>[b]</sup> In the event that the medicinal product requires different storage conditions, the laboratory must technically justify the reason.

<sup>[c]</sup> Ambient relative humidity.

Maintaining the stability of medications at home is the responsibility of the user, so it is important to guide the patient with simple and practical recommendations. Perusquia<sup>14</sup> presents a number of recommendations for the safe handling of medications at home.

Finally, it should be noted that the recommendation for the use of a medication must be based on patient safety, which is achieved by combining the available scientific evidence of the product and the principle *primum non nocere*.

## REFERENCIAS

1. NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios, Diario Oficial de la Federación, 7 de junio de 2016.
2. Gikonyo, D, Gikonyo, A, Luvayo, D, Ponoth, P, Drug expiry debate: the myth and the reality, Afri Health Sci. 2019; 19(3): 2737-2739.
3. Chow, SC, Statistical Design and Analysis of Stability Studies, Chapman & Hall/CRC, USA, 2007.
4. Sherikar O, Mehta, P, Comprehensive Assessment of Degradation Behavior of Aspirin and Atorvastatin Singly and in Combination by Using a Validated RP-HPLC Method, Sci Pharm. 2013;81:195-210.
5. Gilpin RK, Zhou W, Studies of the Thermal Degradation of Acetaminophen Using a Conventional HPLC Approach and Electrospray Ionization–Mass Spectrometry, J Chromatogr Sci, 2004, 42:15-20.
6. Zong Z, Desai SD, Kaushal AM, Barich DH, Huang HS, Munson EJ, et al, The Stabilizing Effect of Moisture on the Solid-State Degradation of Gabapentin, AAPS Pharm. Sci Tech, 2011, 12(3): 924-931.
7. Dao, H, Lakhani, P, Police, A, Kallakunta, V, Ajarapu, SS, Wu, KW, et al, Microbial Stability of Pharmaceutical and Cosmetic Products, AAPS Pharm. Sci. Tech., 2018, 19: 60–78.
8. Swarbrick, J, Boylan, JC, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2 Ed, Marcel Dekker, USA, 2002, p. 2658.
9. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline. Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2), 6 February 2003.
10. Raza, K, Kumar, P, Ratan, S, Malik, R, Arora, S, Polymorphism: The Phenomenon Affecting the Performance of Drugs, SOJ Pharm Pharm Sci, 2014, 1(2): 1-10.
11. Khan, SR, Kona, R, Faustino, PJ, Gupta, A, Taylor, JS, Porter, DA, Khan, M, United States Food and Drug Administration and Department of Defense Shelf-Life Extension Program of Pharmaceutical Products: Progress and Promise, J Pharm. Sci., 2014, 103:1331–1336.
12. Drugs Past Their Expiration Date, The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2015, 57(1483): 164-165.
13. Lyon RC, Taylor JS, Porter DA, Prasanna HR., Hussain AS, Stability Profiles of Drug Products Extended beyond Labeled Expiration Dates, J. Pharm. Sci., 2006, 95(7), 1549-1560.
14. Perusquia, E, @eduardoperusquia1844, 2 October 2019, Manejo seguro de medicamentos en casa, [https://youtu.be/m2\\_AQq2n7Ck?si=namuNwrCxEQLAYcc](https://youtu.be/m2_AQq2n7Ck?si=namuNwrCxEQLAYcc)

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i3.2921>

## El impacto de la vacunación a cincuenta años de la implementación del Programa Ampliado de Vacunación

### The impact of vaccination fifty years after the implementation of the Expanded Program Immunization.

Felipe Aguilar Ituarte

*“154 millones de vidas aproximadamente en los últimos 50 han sido salvadas gracias a las vacunas”*

La vacunación es, sin duda, la intervención de salud pública más impactante para la población pediátrica. En 1974 la Organización Mundial de la Salud (OMS) creó el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), en esos años se estimaba que solo el 5% de los niños tenían acceso a las inmunizaciones de rutina; actualmente, un 84% de la población infantil recibe la vacuna contra Difteria, tos ferina y tétanos, lo que representa un cambio significativo.<sup>1</sup>

En un estudio publicado recientemente se utilizó un conjunto de modelos matemáticos y estadísticos para estimar el impacto en morbilidad y mortalidad global y regional, a partir de la implementación hecha por la OMS del PAI contra 14 patógenos. Este estudio reportó, por cohortes de edad, que, en un escenario hipotético de un mundo sin vacunas, 154 millones de muertes han sido evitadas. De estas, 146 millones corresponden a niños menores de 5 años siendo 101 millones en menores de 1 año y alrededor de 94 millones fueron el resultado de la protección de una sola vacuna: la vacuna que contiene el sarampión.<sup>1</sup>

Recordemos que enfermedades infecciosas de alto impacto como la viruela fueron erradicada y otra como la de la poliomielitis esta

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. El impacto de la vacunación a cincuenta años de la implementación del Programa Ampliado de Vacunación. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (3): 263-264.

por la vía de la disminución y muy cerca de su desaparición y erradicación; de esta última, gracias a su la disponibilidad, se estima que 20 millones de personas hoy día pueden caminar con normalidad, y que, de otro modo, hubieran quedado con secuelas.<sup>1</sup>

Las vacunas incluidos en el PAI y el análisis son: Difteria, tos ferina, tétanos, *Haemophilus influenza* tipo B, hepatitis B, sarampión, neumococo, polio, rotavirus, rubeola, tuberculosis, fiebre amarilla meningococo A y encefalitis japonesa.<sup>1</sup> Otras enfermedades como el cáncer uterino en la mujer, malaria, dengue, otros tipos de meningococo distintos al tipo A, varicela,

influenza, virus sincicial respiratorio y otros seguirán adhiriéndose a los programas de vacunación de los países, disminuyendo la carga de dichas enfermedades y aumentado en impacto hasta hoy documentado.<sup>1</sup>

## REFERENCIA

1. Shattock AJ, Johnson HC, Sim SY, Carter A, Lambach P, Hutubessy RCW, Thompson KM, Badizadegan K, Lambert B, Ferrari MJ, Jit M, Fu H, Silal SP, Hounsell RA, White RG, Mosser JF, Gaythorpe KAM, Trotter CL, Lindstrand A, O'Brien KL, Bar-Zeev N. Contribution of vaccination to improved survival and health: modelling 50 years of the Expanded Programme on Immunization. *Lancet*. 2024 May 2:S0140-6736(24)00850-X. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00850-X. Epub ahead of print. PMID: 38705159.



<https://doi.org/10.18233/apm.v45i3.2937>

## **Carta al editor con relación al artículo: “Síndrome de Alienación Parental: Un Concepto que Actualmente debe ser Considerado en Desuso”**

**Letter to the editor regarding the article:  
“Parental Alienation Syndrome: A Concept  
That Should Currently Be Considered Out of  
Use”.**

Morelia, Michoacán, a 23 de mayo de 2024

Dr. Felipe Aguilar Ituarte  
Editor en Jefe de la Revista Acta Pediátrica de México  
faguilari@pediatria.gob.mx

Estimado Dr. Aguilar, he tenido la oportunidad de leer el artículo: Síndrome de Alienación Parental: Un Concepto que Actualmente debe ser Considerado en Desuso publicado en Acta Pediatr Mex 2023; 44 (2): 167-172. DOI: 10.18233/apm.v44i2.2655 del Dr. Arturo Loredó-Abdalá.

Es muy interesante que en la revista que Ud. atinadamente dirige, acepte publicaciones que manejan diversas facetas del Maltrato Infantil. Este es el caso de las niñas, niños y adolescentes que se encuentran inmersos cuando los padres se separan o divorcian de una manera violenta.

Como señala el autor del artículo, existe a nivel mundial una enorme discrepancia, sobre cuál debe ser el término que los médicos y las

**Este artículo debe citarse como:** Carta al editor con relación al artículo: “Síndrome de Alienación Parental: Un Concepto que Actualmente debe ser Considerado en Desuso”. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (3): 265-266.



autoridades jurídicas deben emplear cuando se señala la existencia de alguna modalidad de Maltrato Infantil, denunciado por uno de los progenitores contra el otro y no poder preciar cual es la terminología aceptada mundialmente.

El término de esta problemática, denominado generalmente alienación parental, al igual que muchos otros en distintas áreas del conocimiento (Casado, 2016), tiene problemas de integridad científica que hemos identificado en algunas publicaciones, cuyas editoriales han tenido dificultades para identificarlas y apegarse a los procedimientos de retractación (COPE, 2019) cuando se les solicita.

Es muy importante que Ud. y sus lectores sepan que a partir de los problemas de integridad científica que identificamos, su servidor y otros colegas decidimos redactar la Declaración de Principios Básicos y conformar el Movimiento Global de Integridad Científica en Alienación Parental ([www.garipa.org](http://www.garipa.org)) con representación en 19 países.

Junto con *Parental Alienation Study Group* ([www.pasg.info](http://www.pasg.info)) hemos realizado seis publicaciones visibilizando los distintos problemas de integridad científica (pueden consultarse en <https://www.copara.net/es/category/publications/>).

Actualmente, conformamos el *Consortium for Parental Alienation Research and Advocacy* / Consorcio para la Defensa e Investigación de la Alienación Parental ([www.copara.net](http://www.copara.net)), mismo que tendrá una participación en la 61 Conferencia Anual de la Asociación de Tribunales de Familia y Conciliación (AFCC) en Boston (<https://www.afccnet.org/61stannualconference>) con una ponencia del Dr. William Bernet y contaremos con un estante.

Es importante señalar que la investigación en materia de la teoría de la alienación parental ha avanzado, a pesar de las publicaciones fraudulentas, así lo señala la última revisión sistemática realizada por la Dra. Harman y colaboradores (2022) quienes identificaron 1,215 publicaciones en los reservorios *PsychInfo*, *Medline*, *WestLaw* y la Biblioteca Biomédica Eskinid, de las cuales 213 son estudios con datos empíricos. De esta manera, los autores concluyen que se ha alcanzado una etapa de crecimiento y florecimiento en el campo.

En resumen, las consideraciones del Dr. Arturo Loredo Abdalá son válidas y sus lectores pueden seguir utilizando el término de Alienación Parental que sustituye el de Síndrome de Alienación Parental, mientras a nivel mundial, se define esta problemática.

Sin otro particular, envío un cordial saludo reiterando nuestras consideraciones.

#### Atentamente:

Alejandro Mendoza Amaro

Presidente del Capítulo Regional Hispano de GARI-PA.

#### REFERENCIAS

1. Casado, M., Patrão M., De-Lecuona, I., Carvalho, A., Araujo, J. (2016). Declaration on Research Integrity in Responsible Research and Innovation. Barcelona-Porto: Edicions de la Universitat de Barcelona. Càtedra UNESCO de Bioètica. Recuperado de: <http://hdl.handle.net/2445/103268>
2. Committee on Publication Ethics, COPE. (2019). Guidelines: Retraction Guidelines. DOI: <https://doi.org/10.24318/cope.2019.1.4>
3. Harman, J. J., Warshak, R. A., Lorandos, D., & Florian, M. J. (2022). Developmental psychology and the scientific status of parental alienation. *Developmental Psychology*, 58(10), 1887–1911. DOI: <https://doi.org/10.1037/dev0001404>

## 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.

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

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

#### ASPECTOS LEGALES Y DERECHOS DE AUTOR

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

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

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

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

#### Especificaciones Particulares de sección:

##### ARTÍCULOS ORIGINALES

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

##### Meta-análisis

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

##### Revisión sistemática

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

##### Estudios experimentales

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

##### Estudios observacionales

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

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

#### CASOS CLINICOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

En esta sección se publican aquellos casos que por su actualidad, tema, diagnóstico, tratamiento y resolución, presenten una línea relevante, poco explorada u original en el ámbito de la pediatría. Se solicita a los autores que además de cumplir con las Guías de Estilo de *Acta Pediátrica de México*, los autores revisen las Guías “CARE” disponibles en [www.CARE-statement.org](http://www.CARE-statement.org)

#### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Se evaluará cualquier artículo de este tipo que sea sometido al comité, pero sólo se publicarán aquellos que por su calidad editorial e importancia en el campo de la pediatría se consideren de valor excepcional. Se solicita a los autores que además de cumplir con las Guías de Estilo de *Acta Pediátrica de México* revise la estructura sugerida:

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

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

#### Cuerpo del artículo:

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

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

Tres propuestas sugeridas:

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

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

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

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

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

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

#### CRITERIOS PEDIÁTRICOS

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

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

#### Criterios pediátricos de Enfermedad:

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

#### Aspecto epidemiológico:

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

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

**Sexo más afectado.**

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

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

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

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

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

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

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

Criterios pediátricos de estándares de atención e infraestructura:

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

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

¿Qué tan frecuente se requiere esta atención / infraestructura?

Principios básicos de la atención / infraestructura.

#### Propuesta de atención/infraestructura:

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

#### Dificultades:

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

#### Puntos a explorar:

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

Criterios pediátricos de interpretación de estudios:

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

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

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

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

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

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

#### Criterios pediátricos de habilidades clínicas:

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

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

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

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

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

**Interpretación de 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.

## Endnotes

1. 1 NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios, Diario Oficial de la Federación, 7 de junio de 2016.
2. 2 Gikonyo, D, Gikonyo, A, Luvayo, D, Ponoth, P, Drug expiry debate: the myth and the reality, *Afri Health Sci.* 2019; 19(3): 2737-2739.
3. 3 Chow, SC, *Statistical Design and Analysis of Stability Studies*, Chapman & Hall/CRC, USA, 2007.
4. 4 Sherikar O, Mehta, P, Comprehensive Assessment of Degradation Behavior of Aspirin and Atorvastatin Singly and in Combination by Using a Validated RP-HPLC Method, *Sci Pharm.* 2013;81:195-210.
5. 5 Gilpin RK, Zhou W, Studies of the Thermal Degradation of Acetaminophen Using a Conventional HPLC Approach and Electrospray Ionization–Mass Spectrometry, *J Chromatogr Sci*, 2004, 42:15-20.
6. 6 Zong Z, Desai SD, Kaushal AM, Barich DH, Huang HS, Munson EJ, et al, The Stabilizing Effect of Moisture on the Solid-State Degradation of Gabapentin, *AAPS Pharm. Sci Tech*, 2011, 12(3): 924-931.
7. 7 Dao, H, Lakhani, P, Police, A, Kallakunta, V, Ajjarapu, SS, Wu, KW, et al, Microbial Stability of Pharmaceutical and Cosmetic Products, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2018, 19: 60–78.
8. 8 Swarbrick, J, Boylan, JC, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2 Ed, Marcel Dekker, USA, 2002, p. 2658.
9. 9 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline. Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2), 6 February 2003.
10. 10 Raza, K, Kumar, P, Ratan, S, Malik, R, Arora, S, Polymorphism: The Phenomenon Affecting the Performance of Drugs, *SOJ Pharm Pharm Sci*, 2014, 1(2): 1-10.
11. 11 Khan, SR, Kona, R, Faustino, PJ, Gupta, A, Taylor, JS, Porter, DA, Khan, M, United States Food and Drug Administration and Department of Defense Shelf-Life Extension Program of Pharmaceutical Products: Progress and Promise, *J Pharm. Sci.*, 2014, 103:1331–1336.
12. 12 Drugs Past Their Expiration Date, *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, 2015, 57(1483): 164-165.
13. 13 Lyon RC, Taylor JS, Porter DA, Prasanna HR., Hussain AS, Stability Profiles of Drug Products Extended beyond Labeled Expiration Dates, *J. Pharm. Sci.*, 2006, 95(7), 1549-1560.
14. 14 Perusquia, E, @eduardoperusquia1844, 2 October 2019, Manejo seguro de medicamentos en casa, [https://youtu.be/m2\\_AQq2n7Ck?si=namuNwrCxEQLAYcc](https://youtu.be/m2_AQq2n7Ck?si=namuNwrCxEQLAYcc)