

# Acta *Pediátrica* de México

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i4>

Volumen 45 Número 4  
julio-agosto, 2024

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

## EDITORIAL

Mínimos históricos de mortalidad infantil: un reto mundial

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Análisis del tiempo de evaluación y aprobación de protocolos de investigación sometidos a los Comités en materia de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría

Electroestimulación transcutánea en la región sacra en pacientes con vejiga urinaria hiperactiva

Patología de la aorta y cardiopatías congénitas en niños y adolescentes con síndrome de Marfan, Loeys-Dietz y Ehlers-Danlos. Serie de casos

## CASOS CLÍNICOS DE INTERÉS ESPECIAL

Síndrome de Wolf-Hirschhorn y facomatosis pigmento vascular: ¿coincidencia o asociación? Reporte de caso

Enfermedad de Kawasaki y falla multiorgánica post COVID-19 en un paciente pediátrico: ¿Se trata de un Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C)?

Linfedema primario por enfermedad de Milroy: diagnóstico clínico a partir de un reporte de caso

## CASO DE SESIÓN ANATOMOCLÍNICA

Adolescente con historia de malformación anorrectal, vejiga neurogénica y trasplante renal, con cuadro eruptivo fulminante

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Mecanismos moleculares y epidemiología de la resistencia a ceftazidima-avibactam: un análisis integral

Anemia de Fanconi, Parte 3. Seguimiento citogenético en médula ósea de pacientes con anemia de Fanconi

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

Guía de práctica clínica mexicana para la prevención de infección por virus sincitial respiratorio en lactantes de alto riesgo

## CRITERIOS PEDIÁTRICOS

Tumores musculoesqueléticos en niños y adolescentes: Criterios de evaluación clínica, radiográfica y referencia

Cómo sospechar la causa de muerte de una niña o un niño menor de dos años que ocurre antes de llegar al hospital

**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 Rebollar

*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*

Dr. Silvestre Frenk<sup>t</sup>, *Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dr. Mario Soto Ramos, *Hosp. Infantil de Especialidades Chihuahua, Chihuahua, México*

MD, Ph. D. Ftos Margarita Terán García, *University of Illinois at Urbana-Champaign, Chicago, Illinois, USA*

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

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

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

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

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

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

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

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

Yra. Dora Luz Vera Serna, *Facultad de Odontología de la UNAM*

**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 Médica**

Dra. Amalia Guadalupe Bravo Lindoro

**Encargado de la Dirección de Enseñanza**

Dr. Aarón Pacheco Ríos

**Dirección de Investigación**

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla

**Dirección de Administración**

Lic. Gregorio Castañeda Hernández

**Dirección de Planeación**

L. E. Agustín Arvizu Álvarez



# Acta Pediátrica de México

Volumen 45, Número 4, julio-agosto 2024

## CONTENIDO

### EDITORIAL

- 267 **Mínimos históricos de mortalidad infantil: un reto mundial**  
*Felipe Aguilar Ituarte*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 269 **Análisis del tiempo de evaluación y aprobación de protocolos de investigación sometidos a los Comités en materia de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría**  
*Alberto Nava Herrera, Isabel Medina Vera, Jesús Antonio Oría Hernández, José Francisco González Zamora*
- 278 **Electroestimulación transcutánea en la región sacra en pacientes con vejiga urinaria hiperactiva**  
*Juan Osvaldo Cuevas Alpuche, Luisa Díaz García, Roberto Jesús Aguilar Anzures, José Antonio Ramos Zúñiga, Fabian Sánchez Sagastegui*
- 286 **Patología de la aorta y cardiopatías congénitas en niños y adolescentes con síndrome de Marfan, Loeys-Dietz y Ehlers-Danlos. Serie de casos**  
*Jesús De Rubens Figueroa, Andrés García Castillo, Carlos González Rebeles, Esther Lieberman Hernández, Luisa Díaz García*

### CASOS CLÍNICOS DE INTERÉS ESPECIAL

- 294 **Síndrome de Wolf-Hirschhorn y facomatosis pigmento vascular: ¿coincidencia o asociación? Reporte de caso**  
*Sofía Sarai González García, Rodrigo Lomelí Valdez, Lorena Sofía Martínez García, Verónica Méndez García, María de la Luz Orozco Covarrubias*
- 301 **Enfermedad de Kawasaki y falla multiorgánica post COVID-19 en un paciente pediátrico: ¿Se trata de un Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C)?**  
*Angie Zonaly Vásquez Chavesta, Jorge Enrique Silva Fiestas, Marco Antonio Aza Santamaria*
- 307 **Linfedema primario por enfermedad de Milroy: diagnóstico clínico a partir de un reporte de caso**  
*Abner Baquedano Ordoñez, Martha Cano Rodríguez, Arístides Barahona Andrade*

## CONTENTS

### EDITORIAL

- 267 **Historical lows in infant mortality: a global challenge**  
*Felipe Aguilar Ituarte*

### ORIGINAL ARTICLES

- 269 **Analysis of the evaluation and approval time of research protocols submitted to the Research Committees of the Instituto Nacional de Pediatría**  
*Alberto Nava Herrera, Isabel Medina Vera, Jesús Antonio Oría Hernández, José Francisco González Zamora*
- 278 **Transcutaneous electrostimulation in the sacral region in patients with overactive urinary bladder**  
*Juan Osvaldo Cuevas Alpuche, Luisa Díaz García, Roberto Jesús Aguilar Anzures, José Antonio Ramos Zúñiga, Fabian Sánchez Sagastegui*
- 286 **Aortic pathology and congenital heart disease in children and adolescents with Marfan, Loeys-Dietz and Ehlers-Danlos syndrome. Case serie**  
*Jesús De Rubens Figueroa, Andrés García Castillo, Carlos González Rebeles, Esther Lieberman Hernández, Luisa Díaz García*

### CLINICAL CASES OF SPECIAL INTEREST

- 294 **Wolf-Hirschhorn syndrome and pigment vascular phacomatosis: coincidence or association? Case report**  
*Sofía Sarai González García, Rodrigo Lomelí Valdez, Lorena Sofía Martínez García, Verónica Méndez García, María de la Luz Orozco Covarrubias*
- 301 **Kawasaki disease and Multiorgan failure syndrome after to exposure from COVID-19 in a pediatric patient: Is it a Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C)?**  
*Angie Zonaly Vásquez Chavesta, Jorge Enrique Silva Fiestas, Marco Antonio Aza Santamaria*
- 307 **Primary lymphedema due to Milroy's disease: clinical diagnosis from a case report**  
*Abner Baquedano Ordoñez, Martha Cano Rodríguez, Arístides Barahona Andrade*

## CASO DE SESIÓN ANATOMOCLÍNICA

- 316 **Adolescente con historia de malformación ano-rectal, vejiga neurogénica y trasplante renal, con cuadro eruptivo fulminante**  
*Eduardo López Corella, Carola Durán McKinster, Juan Osvaldo Cuevas Alpuche, Ximena Cortés Núñez, Julio Maciel Mercado, Karla Santos Jasso*

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 326 **Mecanismos moleculares y epidemiología de la resistencia a ceftazidima-avibactam: un análisis integral**  
*Héctor Emmanuel Acosta Méndez, Jocelin Merida-Vieyra, Gerardo Aparicio-Ozores, María Magdalena Urzua-Abad, Alejandra Aquino-Andrade*
- 343 **Anemia de Fanconi, Parte 3. Seguimiento citogenético en médula ósea de pacientes con anemia de Fanconi**  
*Silvia Sánchez, Pedro Reyes, Marco Antonio Mejía Barrera, Antonio Paz Martínez, Sara Frías*

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

- 369 **Guía de práctica clínica mexicana para la prevención de infección por virus sincitial respiratorio en lactantes de alto riesgo**  
*Sarbelio Moreno Espinosa, Alicia Elizabeth Robledo Galván, Daniel Ernesto Noyola Cherpitel, Moisés Quiles Corona, José Luis Mayorga Butrón, Nancy Evelyn Aguilar Gómez, Irma Alejandra Coronado Zarco, Humberto García Aguilar, Mario Soto Ramos, María Elena Martínez Bustamante, Julio Erdmenger Orellana, Raúl Villegas Silva, Héctor Hernán Ruiz Gutiérrez, Héctor Macías Avilés, Mario Rodríguez Vega*

## CRITERIOS PEDIÁTRICOS

- 413 **Tumores musculoesqueléticos en niños y adolescentes: Criterios de evaluación clínica, radiográfica y referencia**  
*Tomás Zamora, Álvaro Burdiles, María Angélica Wietstruck, Eduardo Botello*
- 419 **Cómo sospechar la causa de muerte de una niña o un niño menor de dos años que ocurre antes de llegar al hospital**  
*Arturo Loredó Abdalá*

## ANATOMOCLINICAL SESSION CASE

- 316 **Adolescent with a history of anorectal malformation, neurogenic bladder and kidney transplant, with fulminant eruptive symptoms**  
*Eduardo López Corella, Carola Durán McKinster, Juan Osvaldo Cuevas Alpuche, Ximena Cortés Núñez, Julio Maciel Mercado, Karla Santos Jasso*

## REVIEW ARTICLE

- 326 **Molecular mechanisms and epidemiological trends of ceftazidime-avibactam resistance: an in-depth analysis**  
*Héctor Emmanuel Acosta Méndez, Jocelin Merida-Vieyra, Gerardo Aparicio-Ozores, María Magdalena Urzua-Abad, Alejandra Aquino-Andrade*
- 343 **Fanconi anemia, Part 2. Cytogenetic monitoring in the bone marrow of patients with Fanconi anemia**  
*Silvia Sánchez, Pedro Reyes, Marco Antonio Mejía Barrera, Antonio Paz Martínez, Sara Frías*

## PUBLIC HEALTH. CHALLENGES IN THE PEDIATRIC FIELD

- 369 **Mexican clinical practice guide for infection prevention due to respiratory syncytial virus in high-risk infants**  
*Sarbelio Moreno Espinosa, Alicia Elizabeth Robledo Galván, Daniel Ernesto Noyola Cherpitel, Moisés Quiles Corona, José Luis Mayorga Butrón, Nancy Evelyn Aguilar Gómez, Irma Alejandra Coronado Zarco, Humberto García Aguilar, Mario Soto Ramos, María Elena Martínez Bustamante, Julio Erdmenger Orellana, Raúl Villegas Silva, Héctor Hernán Ruiz Gutiérrez, Héctor Macías Avilés, Mario Rodríguez Vega*

## PEDIATRICS CRITERIA

- 413 **Musculoskeletal tumors in children. Clinical evaluation and referral**  
*Tomás Zamora, Álvaro Burdiles, María Angélica Wietstruck, Eduardo Botello*
- 419 **How to suspect the cause of death of a girl or boy under two years of age that occurs before arriving at the hospital**  
*Arturo Loredó Abdalá*



<https://doi.org/10.18233/apm.v45i4.2978>

## Mínimos históricos de mortalidad infantil: un reto mundial

### Historical lows in infant mortality: a global challenge.

Felipe Aguilar Ituarte

*“El lugar donde nace un niño no debe determinar si vive o muere”*

*Tedros Adhanom Ghebreyesus*

En la actualidad sobreviven más niños y niñas que nunca, desde el año 2000, la tasa mundial de mortalidad de menores de 5 años ha descendido un 51%; incluso, varios países de ingresos bajos y medianos bajos han superado este descenso, lo que demuestra que es posible progresar cuando se asignan recursos suficientes a la atención primaria de salud, incluida la salud y el bienestar infantil.

En meses pasados (marzo del 2024), el Grupo Interinstitucional de las Naciones Unidas para la estimación de la Mortalidad Infantil informó que el número de niños y niñas que murieron antes de cumplir cinco años alcanzó un mínimo histórico en 202, al descender a 4,9 millones.

Esta pérdida de vidas se debe principalmente a causas que se pueden evitar o tratar, como lo son: nacimientos prematuros, complicaciones durante el parto, neumonías, diarreas, entre otros. Así, muchas vidas podrían haberse salvado con un mejor acceso a una atención primaria de salud de alta calidad que incluyera intervenciones esenciales y de bajo costo, como acceso a las vacunas, disponibilidad de personal sanitario calificado en el momento del nacimiento, apoyo temprano y continuado a la lactancia materna, y diagnóstico y tratamiento de enfermedades infantiles.

Coordinador de la Unidad de Publicaciones médicas, Editor en jefe de la Revista Acta Pediátrica de México.

#### Correspondencia

Felipe Aguilar Ituarte  
aguilarituarte@outlook.com

**Este artículo debe citarse como:** Aguilar-Ituarte F. Mínimos históricos de mortalidad infantil: un reto mundial. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (4): 267-268.

Estas cifras reflejan los múltiples esfuerzos del personal de la salud y parteras que asisten a las madres tratando de proveer condiciones seguras para el nacimiento; así mismo, está el esfuerzo de los trabajadores de la salud que vacunan y protegen a los niños y niñas contra enfermedades mortales pero inmunoprevenibles y de los trabajadores de salud comunitarios que acuden a los hogares para ayudar a las familias y procurar a sus niños y niñas los cuidados oportunos en materia de salud y nutrición.

A pesar de estos avances, aún queda un largo camino por recorrer para poner fin a las muertes infantiles evitables. De los 4,9 millones de vidas perdidas antes de los 5 años, casi la mitad correspondían a recién nacidos. Es necesario invertir en educación, empleo y condiciones laborales dignas para los trabajadores de la salud que prestan servicios de atención primaria, incluidos los trabajadores comunitarios, para generar un impacto benéfico en estos indicadores.

La mortalidad infantil en los países de mayor riesgo podría disminuir sustancialmente si las intervenciones para la supervivencia infantil basadas en la comunidad pudieran llegar a quienes más las necesitan. Este conjunto de mediaciones por sí solo salvaría a millones de niños y niñas y ofrecería una atención más cerca del hogar. La gestión integrada de las enfermedades infantiles con foco al post parto, las infecciones respiratorias agudas, la diarrea, entre otros, deben ser los puntos prioritarios de intervención.

Cabe resaltar que, aunque las cifras muestran signos positivos, hay amenazas y desigualdades

que ponen en peligro la supervivencia infantil en muchas partes del mundo, éstas incluyen: el aumento de la desigualdad y la inestabilidad económica; la aparición de nuevos conflictos o la prolongación de otros; la intensificación de las repercusiones del cambio climático y aún las consecuencias de la COVID-19; todo en conjunto podrían provocar el retroceso de los avances y la pérdida de vidas infantiles.

Los niños y niñas nacidos en los hogares más pobres tienen el doble de probabilidades de morir antes de cumplir los cinco años que los nacidos en los hogares más ricos, mientras que los niños y niñas que viven en entornos frágiles o afectados por conflictos tienen casi el triple de probabilidades de morir antes de cumplir los cinco años que los que viven en otros lugares.

Para el 2030, 59 países no alcanzarán la meta de mortalidad de menores de 5 años de los Objetivos de Desarrollo Sostenible y 64 países no alcanzarán la meta de mortalidad neonatal. Esto se traducirá en que unos 35 millones de niños morirán antes de cumplir los cinco años, por lo que es fundamental mejorar el acceso a servicios sanitarios de calidad para todas las mujeres y todos los niños y niñas, incluso en situaciones de emergencia y en zonas remotas, circunstancia que traerá como consecuencia una disminución de la mortalidad infantil.

## REFERENCIAS

1. <https://www.who.int/es/news/item/13-03-2024-global-child-deaths-reach-historic-low-in-2022---un-report>





<https://doi.org/10.18233/apm.v45i4.2820>

## Análisis del tiempo de evaluación y aprobación de protocolos de investigación sometidos a los Comités en materia de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría

### Analysis of the evaluation and approval time of research protocols submitted to the Research Committees of the Instituto Nacional de Pediatría.

Alberto Nava Herrera,<sup>1</sup> Isabel Medina Vera,<sup>2</sup> Jesús Antonio Oria Hernández,<sup>3</sup> José Francisco González Zamora<sup>4</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Analizar los tiempos asociados al proceso de evaluación y aprobación de protocolos de investigación sometidos a los Comités en materia de investigación para la salud del Instituto Nacional de Pediatría.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio comparativo, longitudinal, observacional, retrospectivo donde se analizó la información de los protocolos sometidos para su evaluación en el periodo de enero a diciembre de 2022. Se recolectó la siguiente información: títulos de los protocolos, fechas de recepción por comités, fechas de evaluación, tipos de dictámenes, fechas de envío de dictamen y fechas de respuesta del investigador.

**RESULTADOS:** Se evaluaron 88 protocolos de los cuales 67 (76.1%) fueron aprobados; de estos, la mayoría se aprobaron en su segunda o tercera revisión (55.2% y 34.3% respectivamente, total 89.5%). La mediana de días entre el sometimiento y aprobación de un protocolo de investigación fue de 47 días (RI: 30-87), con tiempos similares entre el utilizado para emitir un dictamen por los comités y el tiempo que los investigadores utilizaron para solventar sus observaciones (21 días RI: 16-32 vs 25 días RI: 8-56;  $p=0.395$ ), sin observarse diferencias estadísticamente significativas.

**CONCLUSIONES:** El tiempo de aprobación de un protocolo de investigación en la institución analizada, fue una responsabilidad compartida entre los comités y el investigador principal. Consideración importante al establecer programas de apoyo institucional para investigación.

**PALABRAS CLAVE:** Comités de Investigación, Evaluación, Procesos, Protocolos de Investigación.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** Describe the times associated with the evaluation and ruling process of the research protocols submitted to the Committees on research for the health of Instituto Nacional de Pediatría.

**MATERIALS AND METHODS:** A comparative, longitudinal, observational, retrospective study was carried out where the information from the protocols submitted for evaluation in the period from January to December 2022 was analyzed. The following information was collected: titles of the protocols, dates of receipt by committees, evaluation dates, types of opinions, dates of sending the opinion and dates of the researcher's response.

<sup>1</sup> Departamento de Gestión y Apoyo para la Investigación.

<sup>2</sup> Departamento de Metodología de la Investigación.

<sup>3</sup> Laboratorio de Bioquímica Genética.

<sup>4</sup> Centro de Investigación Traslacional. Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

**Recibido:** 09 de octubre 2023

**Aceptado:** 20 de mayo 2024

#### Correspondencia

Alberto Nava Herrera  
alberto.a.nav@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Nava-Herrera A, Medina-Vera I, Oria-Hernández JA, González-Zamora JF. Análisis del tiempo de evaluación y aprobación de protocolos de investigación sometidos a los Comités en materia de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (4): 269-277.

**RESULTS:** 88 protocols were evaluated, of which 67 (76.1%) were approved; of these, the majority were approved on their second or third review (55.2% and 34.3% respectively, total 89.5%). The median number of days between the submission of the protocols and their approval was 47 days (RI: 30-87), of which 21 days (RI: 16-32) correspond to Committees and 25 days (RI: 8-56) to the researchers.

**CONCLUSIONS:** The approval time of a research protocol at the institution analyzed was a shared responsibility between the committees and the principal investigator. Important consideration when establishing institutional support programs for research.

**KEYWORDS:** Research Committees, Evaluation, Processes, Research Protocols.

## INTRODUCCIÓN

La investigación para la salud está regulada a nivel internacional y nacional. En nuestro país, la Ley General de Salud en su Artículo 98 establece que: “En las instituciones de salud, bajo la responsabilidad de los directores o titulares respectivos y de conformidad con las disposiciones aplicables, se constituirán: I. Un Comité de Investigación; II. En el caso de que se realicen investigaciones en seres humanos, un Comité de Ética en Investigación, y III. Un Comité de Bioseguridad”. Adicionalmente la NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio, en su numeral 4.2.2 establece que: “Cuando una institución se encuentre en la categoría b (uso en investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas de laboratorio y enseñanza) o bien en la clasificación c (mixtos), debe conformar un Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (CICUAL) de carácter institucional”.

De la Ley General de Salud se desprende la NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de in-

vestigación para la salud en seres humanos, y a su vez la Guía para la Integración y Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación y el Manual de Integración y Funcionamiento de los Comités de Investigación. En ambos documentos se indica que los Comités cuentan con un periodo no mayor a 30 días naturales a partir de la recepción de un protocolo de investigación para emitir un primer dictamen.

Derivado de lo anterior, surge el interés de analizar los tiempos asociados con el proceso de recepción-evaluación-aprobación de proyectos de investigación en el Instituto Nacional de Pediatría (INP). Esta tarea se realiza mediante la captura de la información derivada del Módulo de Registro y Seguimiento de Proyectos del Sistema Electrónico de Investigación (SEI) del INP, el cual permite analizar el tiempo transcurrido desde la recepción de un protocolo hasta su autorización a través de su paso por las diferentes evaluaciones de los Comités de investigación, hasta llegar a la asignación de un número de registro institucional.

El objetivo de este estudio fue: analizar los tiempos asociados al proceso de evaluación y



aprobación de protocolos de investigación sometidos a los Comités en materia de investigación para la salud del Instituto Nacional de Pediatría

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio comparativo, longitudinal, observacional, retrospectivo, en donde las variables estudiadas fueron los comités y los investigadores. El estudio consistió en la recolección de la información de los protocolos de investigación sometidos a evaluación en el periodo del 1 de enero de 2022 al 31 de diciembre de 2022, con un seguimiento adicional de 90 días (al 31 de marzo de 2023). Este periodo de seguimiento obedece al tiempo con el que cuenta un investigador para dar respuesta a las observaciones emitidas por los Comités.

La información generada por el SEI se incluyó en una base de datos electrónica que incluía el título de los protocolos, investigadores responsables, adscripciones, fechas de recepción por los comités, fechas de evaluación, tipos de dictámenes, fechas de envío de dictámenes y fechas de respuesta del investigador.

Esta información permite dar trazabilidad al proceso de recepción-evaluación-aprobación de cada protocolo recibido por los Comités. Adicionalmente, se puede identificar el número de versiones evaluadas para cada protocolo y los Comités que intervinieron en su evaluación, así como los protocolos que fueron rechazados o aquellos a los que el investigador responsable no dio seguimiento y por lo tanto no llegaron a registrarse. Los datos presentados no incluyen datos sensibles como los nombres de los investigadores responsables ni los títulos de los protocolos con el fin de preservar el anonimato.

Se utilizó el estadístico de Kolmogorov-Smirnov para conocer la distribución de las variables, los datos se expresaron como Mediana (Rango intercuartílico); para comparar los tiempos entre

combinación de comités se utilizó el estadístico de U de Mann Whitney. Se estableció un valor de  $p$  significativo como  $\leq 0.05$ . Los datos se analizaron con SPSS (versión 25, SPSS Inc, Chicago, IL) y las gráficas fueron realizadas en GraphPad Prism (versión 9.0, GraphPad Software, La Jolla California, EE. UU.).

El protocolo fue aprobado (2021/007) por el Comité de Investigación del INP, oficialmente registrado ante COFEPRIS (17CI090031009) y la *Office for Human Research Protections* del NIH (IRB00013675).

## RESULTADOS

### Características de los Investigadores que sometieron protocolos

De enero de 2022 a diciembre de 2022 se evaluaron 88 protocolos de investigación, los cuales fueron sometidos por 55 investigadores; de estos, 29 (52.7%) contaban con adscripción de la Dirección de Investigación y 26 (47.3%) de la Dirección Médica. De los 55 Investigadores principales 28 tenían nombramiento de Investigador en Ciencias Médicas (ICM) con categorías A a la E, 26 adscritos a la Dirección de Investigación y 2 a la Dirección Médica; los 27 restantes correspondieron a personal médico y paramédico, ayudantes de investigador, catedráticos CONAHCYT e investigadores por convenio con la UNAM. Además, 33 de los 55 investigadores (60%) pertenecían al Sistema Nacional de Investigadores (SNI) en todos sus niveles, 26 (78.8%) adscritos a la Dirección de Investigación y 7 (21.2%) a la Dirección Médica (**Cuadro 1**). Por último, de los 55 investigadores que sometieron protocolos a los comités del INP durante el periodo evaluado, 32 de ellos (58.2%) sometieron 1 protocolo, 16 investigadores (29%) sometieron 2 protocolos, 5 investigadores (9.1%) sometieron 3 protocolos, 1 investigador (1.9%) sometió 4 protocolos y otro (1.9%) 5 protocolos.

**Cuadro 1.** Características de los Investigadores que sometieron protocolos

Características	Adscritos a la Dirección de Investigación	Adscritos a la Dirección Médica	Total
<b>Investigador responsable</b>	29 (52.7)	26 (47.3)	55 (100)
<b>Investigador en Ciencias Médicas</b>	26 (92.8)	2 (7.2)	28 (100)
ICM A	1	1	2
ICM B	4	0	4
ICM C	8	0	8
ICM D	11	1	12
ICM E	2	0	2
<b>Otros</b>	3 (11.2)	24 (88.8)	27 (100)
Personal médico y paramédico	0	24	24
Ayudante de Investigador	1	0	1
Catedrático CONAHCYT	1	0	1
Convenio UNAM	1	0	1
<b>Sistema Nacional de Investigadores</b>	26 (78.7)	7 (21.3)	33 (100)
Candidato SNI	2	1	3
SNI 1	16	4	20
SNI 2	6	2	8
SNI 3	2	0	2

ICM: Investigador en Ciencias Médicas; SNI: Sistema Nacional de Investigadores. Los porcentajes se muestran con respecto a los totales de cada categoría.

### Características de los protocolos no aprobados

De los 88 protocolos de investigación sometidos, 67 (76.1%) fueron aprobados, mientras que los 21 restantes (23.9%) no completaron el proceso de evaluación y registro. Los 21 protocolos no aprobados tuvieron las siguientes características: I) 12 (57.1%) y 9 (42.9%) fueron presentados por personal adscrito a la Dirección Médica y a la Dirección Investigación, respectivamente, II) 1 protocolo fue rechazado en su primera evaluación mientras que 19 recibieron dictámenes de evaluación con observaciones, pero el Investigador responsable no concluyó el proceso de registro. Un proyecto fue cancelado por el patrocinador durante el proceso de evaluación. III) De estos 21 protocolos 4 de ellos fueron evaluados sólo por el Comité de Investigación, 6 por el Comité de Investigación y Ética en In-

vestigación, 3 por los Comités de Investigación y Bioseguridad, 1 por los Comités de Investigación y CICUAL, 6 por los Comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad y 1 por los Comités de Investigación, Bioseguridad y CICUAL.

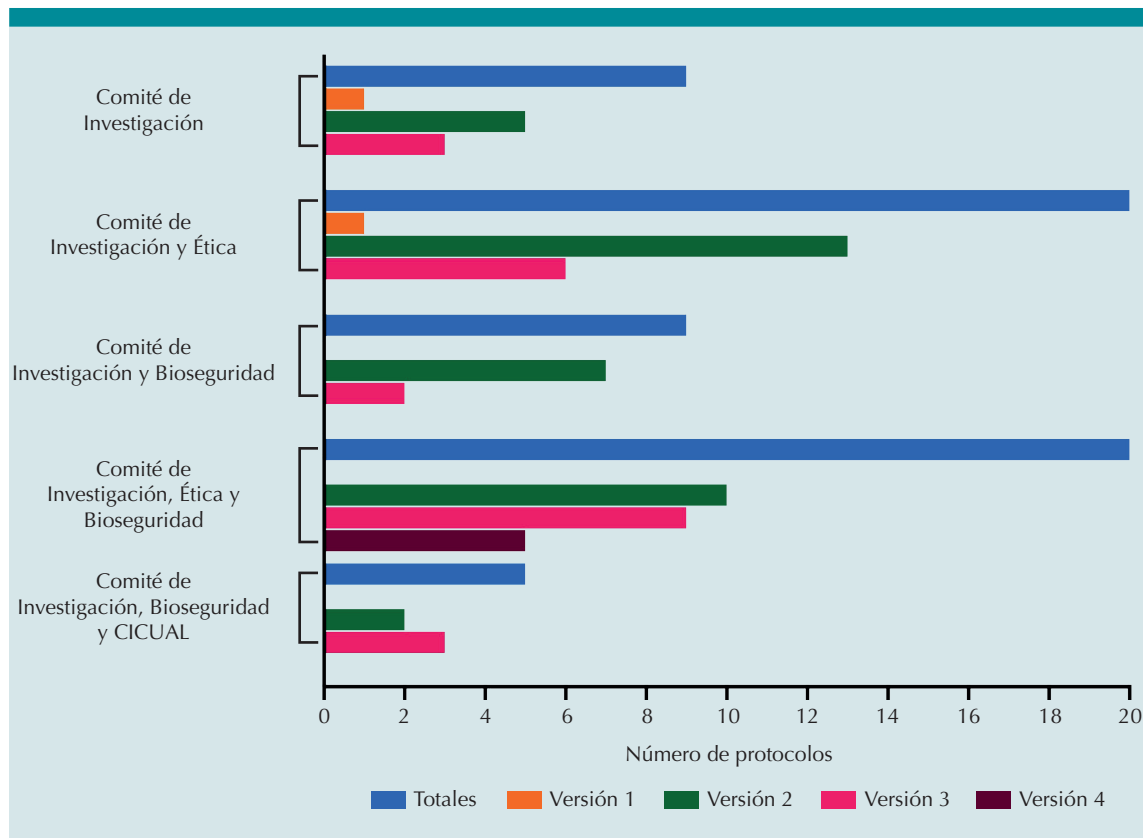
### Protocolos evaluados y aprobados en el periodo de estudio

De los 67 protocolos aprobados en el periodo de estudio, 2 (3%) fueron aprobados en su primera versión de evaluación, 37 (55.2%) en la segunda versión, 23 (34.3%) en la tercera versión y finalmente 5 (7.5%) en la cuarta versión. La distribución de los protocolos aprobados acorde al número de Comités por los que fueron evaluados y la versión en la que fueron aprobados se describe en el siguiente párrafo.

El Comité de Investigación aprobó 9 protocolos, de los cuales 1 fue aprobado en versión 1, 5 en versión 2 y 3 en versión 3. El Comité de Investigación en conjunto con el Comité de Ética aprobaron 20 protocolos con la siguiente distribución, en versión 1, 1 protocolo; en versión 2, 13 protocolos y en versión 3, 6 protocolos. Los Comités de Investigación y Bioseguridad aprobaron 9 protocolos, 7 en su segunda versión y 2 en la tercera. De los 24 protocolos aprobados por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad, 10 lo fueron en su segunda versión, 9 en la tercera y 5 en la cuarta. Por último, de los 5 protocolos evaluados por los Comités de Investigación, Bioseguridad y CICUAL 2 y 3 se aprobaron en su segunda y tercera versión, respectivamente (**Figura 1**).

### Tiempos de evaluación de protocolos por Comités

Se analizó el número de días que transcurrieron entre el sometimiento de los protocolos y su aprobación; en general la mediana fue de 47 días (RI: 30-87), con una mediana de respuesta de los Comités de 21 días (RI:16-32) y del Investigador de 25 días (RI:8-56),  $p=0.395$  (**Figura 2A**). Para los protocolos revisados únicamente por el Comité de Investigación ( $n=9$ ), la mediana fue de 49 días (RI:24-102), divididos de manera muy similar entre los tiempos de respuesta del Comité con 22 días (RI: 15-33) vs. 20 días (RI 7-54) de los investigadores,  $p=0.746$  (**Figura 2B**).



**Figura 1.** Protocolos evaluados y aprobados.

Por otro lado, para los protocolos que fueron aprobados en conjunto por los Comités de Investigación y Ética (n=20), la mediana de aprobación fue de 57 días (RI: 30-98), siendo el tiempo de respuesta de los Comités 19 días (RI: 11-32), tiempo menor que el tiempo de respuesta de los investigadores, 33 días (RI: 15-71),  $p=0.0603$  (**Figura 2C**). Para los protocolos aprobados por los Comités de Investigación y Bioseguridad (n=9), la media del tiempo de respuesta fue de 47 días (RI: 23-86), aunque en este caso, el tiempo de respuesta de los Comités, 29 días (RI: 18-59), fue mayor que el tiempo de respuesta de los investigadores, 8 días (RI: 5-44),  $p=0.0731$  (**Figura 2D**).

Por último, para los protocolos aprobados por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad (n=24), la mediana de tiempo fue de 46 días (RI: 33-78), sin observarse diferencias entre los tiempos de respuesta de los Comités (20 días, RI:17-23) e Investigadores (25 días, RI:11-61), ( $p=0.140$ ; **Figura 2E**). Para los protocolos aprobados por los Comités de Investigación, Bioseguridad y CICUAL (n=5), la mediana en el tiempo de respuesta fue de 49 días (RI 44-107), sin observarse tampoco diferencia entre los tiempos de respuesta de los Comités vs los del Investigador ( $p>0.999$ ; **Figura 2F**).

## DISCUSIÓN

El proceso de sometimiento y aprobación de un protocolo de investigación clínica en México es diferente de otros países. Se requiere la participación de dos o tres comités en materia de investigación para la salud, con funciones superpuestas y que podrían entorpecer la aprobación de un proyecto de investigación.

Durante el 2022, en el Instituto Nacional de Pediatría se sometieron 88 protocolos de investigación, en solo 1 caso el protocolo fue rechazado, lo que pudiera interpretarse como una interrelación favorable entre Comités e

Investigadores. Sin embargo, resulta relevante que 1 de cada 5 propuestas que recibieron un dictamen pendiente de aprobación con modificaciones no terminaron el proceso de sometimiento. Este porcentaje es similar a lo referido por Zavala-González en Tabasco México, quien identificó graves limitaciones de los autores en diseño metodológico o redacción adecuada de un consentimiento informado. Otros autores mexicanos, han descrito que los Comités institucionales no se ajustan a las directrices nacionales o internacionales propuestas por organismos especializados, lo que desmotiva a los Investigadores a continuar con el proceso de sometimiento de un protocolo de investigación.

El proceso de deliberación de un protocolo de investigación por los Comités de Ética en Investigación representa un punto de controversia a nivel internacional. En países de bajos y medianos ingresos, aspectos como la falta de adherencia a guías de evaluación, capacitación inadecuada de los miembros de los Comités, recursos financieros limitados, diversidad en su composición y ausencia de monitores independientes; son barreras que afectan a los Comités y generan críticas de los investigadores. En este Instituto Nacional de Salud identificamos una mediana en el tiempo de aprobación de un protocolo de investigación de 47 días (RI: 30-87), con una mediana de respuesta de los Comités de 21 días (RI:16-32) a partir de la fecha de solicitud de revisión. El resultado es concordante con la normatividad que establece que el primer dictamen emitido por los Comités no debe exceder de 30 días naturales.<sup>4</sup>

Un aspecto poco referido en la literatura es la interrelación de los autores con los Comités. No identificamos reportes nacionales sobre el tiempo de respuesta de los Investigadores para solventar las observaciones de los Comités, ni la interrelación e impacto de los distintos Comités en materia de investigación para la salud en el

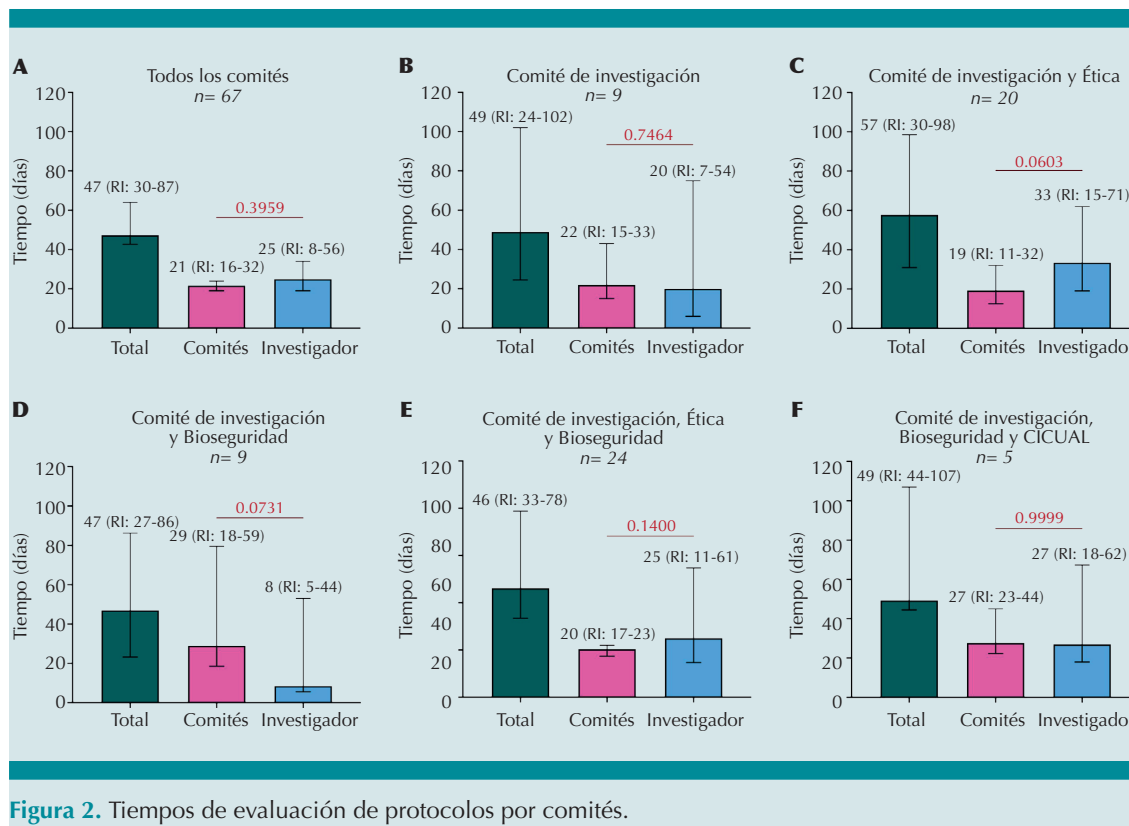


Figura 2. Tiempos de evaluación de protocolos por comités.

proceso de revisión de un protocolo de investigación institucional. En nuestro caso, fueron 5 las combinatorias posibles, la más frecuente incluyó la revisión por los Comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad en 24 protocolos aceptados. No identificamos diferencias significativas en el tiempo de evaluación de las posibles combinatorias, incluso en el tiempo de respuesta a partir de la fecha de solicitud de una revisión. Esto lo atribuimos a la estandarización del proceso de sometimiento que se inició en 2021 con la adecuación del proceso administrativo por parte del Departamento de Gestión y Apoyo para la Investigación, el cual coordina la actividad de los 4 Comités en materia de investigación utilizando una plataforma electrónica de sometimiento, evaluación y seguimiento de los protocolos de investigación.

Observamos que 65 de 67 protocolos requirieron al menos una segunda revisión y 5 protocolos fueron sometidos en 4 ocasiones. En este punto, el tiempo de respuesta del Investigador a los comentarios de los Comités resultó similar al tiempo requerido por los comités para su evaluación 21 días (RI:16-32) vs investigadores 25 días (RI:8-56). El resultado es interesante pues indica una responsabilidad compartida en la aprobación de un proyecto de investigación. En nuestro caso, la mediana de días que tardó la evaluación de protocolos de investigación clínica (44 protocolos) de acuerdo con la evaluación por dos o tres comités, tampoco fue diferente. Este hallazgo, nos hace inferir que las oportunidades de mejora del proceso de aprobación de un protocolo de investigación deben ser enfocadas hacia los dos protagonistas del proceso.

En México, la conducción de una investigación para la salud está a cargo de un profesional de la salud con formación académica y experiencia (Investigador Principal), entendiéndose como profesional de la salud cualquier rama afín a la medicina con una certificación oficial para ejercer su profesión. Es relevante que, con una plantilla institucional de 209 médicos especialistas durante el 2022, solo 26 sometieron protocolos como Investigadores Principales. En el mismo sentido, el INP cuenta con 129 Investigadores en Ciencias Médicas, de los cuales 29 participaron como Investigadores Principales en el periodo descrito. Esta baja proporción indica que la participación institucional de los profesionales de la salud en las actividades de investigación necesita ser promovida.

Como limitación del estudio, podemos indicar que, al tratarse de un diseño retrospectivo, este análisis no identifica los posibles riesgos que interfieran en la evaluación de proyectos de investigación. Factores como el insuficiente soporte administrativo y evaluaciones poco razonables, o la falta de profesionalización de los investigadores que genera frustración en los investigadores al someter protocolos de investigación, merecen ser analizados. Este análisis se encuentra fuera de los alcances del presente proyecto; sin embargo, la necesidad de someter en varias ocasiones el protocolo de investigación y los tiempos de respuesta por parte de los Comités e Investigadores, nos hacen suponer la posibilidad de incidir en ambas áreas de oportunidad.

## CONCLUSIÓN

La adecuada evaluación de protocolos de investigación y su aprobación en un tiempo pertinente, es indispensable por parte de los comités en materia de investigación para la salud para promover la investigación institucional. Con una mediana de 47 (RI: 30-87) días en el proceso, se observó que el tiempo de deliberación

y elaboración de dictámenes por parte de los comités en conjunto con el tiempo que utiliza el investigador en solventar las observaciones propuestas, fueron similares. Aspecto relevante, al plantear estrategias de mejora institucional.

## REFERENCIAS

1. Ley General de Salud. Ciudad de México: Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión; 1984.
2. NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Ciudad de México: Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación; 2001.
3. NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2013.
4. Guía Nacional para la Integración y el Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación. Ciudad de México: Secretaría de Salud/ Comisión Nacional de Bioética; 2018.
5. Manual de Integración y funcionamiento de los Comités de Investigación. Ciudad de México: Secretaría de Salud/ Comisión Coordinadora de los Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad; 2016.
6. Valdez-Martínez E, Bedolla M. Los comités de Investigación y ética en investigación y la obligación de que operen de acuerdo con el principio de la alianza social. *Gac Med Mex.* 2020; 156:139-142.
7. Zavala-González MA. Revisiones por pares de protocolos presentados a un comité local de Investigación en salud. Tabasco, México, 2009. *Revista de los estudiantes de medicina de la Universidad Industrial de Santander. MÉD UIS.* 2015; 28 (3):317-25.
8. Ángeles-Llerenas A, F Thrasher J, Domínguez-Esponda R, López-Ridaura R, Macklin R. Operation of research ethics committees in Colombia, Costa Rica, Guatemala, and Mexico: Mesoamerican Project. *Salud Publica Mex.* 2021 Dec 8;64(1):66-75. Spanish. doi: 10.21149/12588. PMID: 35438912.
9. Valdez-Martínez E, Bedolla M. Los comités de Investigación en salud: su autoridad, responsabilidad fundamental y necesidad de que se sometan a auditorías periódicas. *Gac Med Mex.* 2019; 155:406-409.
10. AlFattani A, AlBedah N, AlShahrani A, Alkawi A, AlMeharish A, Altwaijri Y, Omar A, AlKawi MZ, Khogeer A. Institutional review boards in Saudi Arabia: the first survey-based report on their functions and operations. *BMC Med Ethics.* 2023 Jul 10;24(1):50. doi: 10.1186/s12910-023-00928-7. PMID: 37430255; PMCID: PMC10334562.
11. Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud. Ciudad de México. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. 1987.





12. Rothenberg R. The inescapable logic of institutional review boards. *Ann Epidemiol.* 2004;14(8):517-519. doi:10.1016/j.annepidem.2004.07.089
13. Lapid MI, Clarke BL, Wright RS. Institutional Review Boards: What Clinician Researchers Need to Know. *Mayo Clin Proc.* 2019 Mar;94(3):515-525. doi: 10.1016/j.mayo-cp.2019.01.020. PMID: 30832791
14. Keith-Spiegel P, Tabachnick B. What scientists want from their research ethics committee. *J Empir Res Hum Res Ethics.* 2006;1(1):67-82. doi:10.1525/jer.2006.1.1.67

# Electroestimulación transcutánea en la región sacra en pacientes con vejiga urinaria hiperactiva

## Transcutaneous electrostimulation in the sacral region in patients with overactive urinary bladder.

Juan Osvaldo Cuevas Alpuche,<sup>1</sup> Luisa Díaz García,<sup>2</sup> Roberto Jesús Aguilar Anzures,<sup>3</sup> José Antonio Ramos Zúñiga,<sup>4</sup> Fabian Sánchez Sagastegui<sup>3</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Conocer la evolución clínica con la terapia de electroestimulación transcutánea sacra (siglas en inglés: TENS) en pacientes con VH.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con diagnóstico de VH que recibieron tratamiento con TENS transcutánea en la región sacra.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 19 pacientes con VH, 12 femeninos y 7 masculinos, con seguimiento de 12 a 32 meses. 13 de los 19 casos, recibieron tratamiento previo con anticolinérgicos y/o toxina botulínica tipo A. La polaquiuria y la incontinencia de urgencia diurna mejoraron en 100% y 87.5% respectivamente. El estreñimiento crónico se corrigió completamente en todos los casos con laxante y TENS. En la enuresis asociada a VH la respuesta al TENS fue baja.

**CONCLUSIONES:** Los síntomas de VH muestran buena respuesta a la TENS en región sacra, sin efectos colaterales indeseables. La combinación de un laxante con TENS, parece mejorar la respuesta al estreñimiento. La TENS debe considerarse una mejor opción que los anticolinérgicos en el manejo inicial de niños con VH pues carece de efectos colaterales. En la enuresis asociada a VH, la respuesta es baja con TENS. Protocolos con mayor número de casos son necesarios para confirmar los resultados aquí mostrados.

**PALABRAS CLAVE:** Electroestimulación sacra, Vejiga Hiperactiva, incontinencia urinaria, incontinencia urinaria de urgencia, TENS.

### Abstract

**OBJECTIVE:** To know the clinical evolution with sacral transcutaneous electrical neural stimulation therapy in patients with overactive bladder (OAB).

**MATERIALS AND METHODS:** Retrospective cohort study of patients diagnosed with OAB who received treatment with TENS.

**RESULTS:** Nineteen patients with OAB were included, 12 female and 7 male. Follow-up was 12 to 32 months. Thirteen of the 19 cases received prior treatment with anticholinergics and / or botulinum toxin type A.

The frequency and daytime urinary incontinence improved by 100% and 87.5% respectively. Chronic constipation was completely corrected in all cases (100%) with laxative and TENS management. In enuresis associated with OAB, the response to TENS was low.

**CONCLUSIONS:** OAB symptoms showed good results with TENS management, without collateral effects. The combination of laxative with TENS seems to improve constipation. TENS should be considered the better initial option rather than the anticholinergic therapy in the management of children with OAB because don't have collateral effects. In enuresis with OAB, the response is low with TENS. It's necessary a study with more cases to confirm these results.

**KEYWORDS:** Transcutaneous Electric Nerve Stimulation, Overactive bladder, urinary incontinence, urinary urge incontinence, TENS.

<sup>1</sup> Jefe del Servicio de Urología Pediátrica.

<sup>2</sup> Maestra en Ciencias.

<sup>3</sup> Urólogo Pediatra adscrito al Servicio de Urología Pediátrica.

<sup>4</sup> Cirujano Pediatra adscrito al Servicio de Urología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

**Recibido:** 19 de julio 2023

**Aceptado:** 12 de junio 2024

### Correspondencia

Juan Osvaldo Cueva Alpuche  
cuevasuro@yahoo.com.mx

**Este artículo debe citarse como:** Cuevas-Alpuche JO, Díaz-García L, Aguilar-Anzures RJ, Ramos-Zúñiga JA, Sánchez-Sagastegui F. Electroestimulación transcutánea en la región sacra en pacientes con vejiga urinaria hiperactiva. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (4): 278-285.

## INTRODUCCIÓN

La vejiga urinaria hiperactiva (VH) es una alteración funcional de la fase del llenado vesical que se manifiesta con urgencia urinaria, generalmente acompañada de polaquiuria o enuresis, con o sin incontinencia urinaria, en ausencia de infección del tracto urinario u otra patología detectable. Es la disfunción miccional más común en la edad pediátrica, con una prevalencia de 5-20% en niños de 5 a 10 años de edad.<sup>1,2</sup>

El estreñimiento está estrechamente relacionado con la VH. El tratamiento de inicio recomendado por las guías de manejo clínico es con anticolinérgicos, no obstante, estos fármacos muestran tasas de éxito de entre 20 y 40%, con bajo apego debido a los efectos colaterales como cefalea, boca seca, estreñimiento, disuria y alteraciones cognitivas de hasta el 53%.<sup>3-4</sup>

La neuro-electro-estimulación ha mostrado tener efecto sobre la función vesical y se han descrito terapias tanto invasivas, como no invasivas. Entre las primeras, la implantación de un electro-estimulador a permanencia ha mostrado resultados de entre 80 y 90% de mejoría/resolución, sin embargo, por su carácter invasivo y su elevado costo, no constituye la primera opción de manejo.<sup>5</sup> Las terapias no invasivas incluyen la estimulación transcutánea del nervio pudendo, del nervio tibial posterior y la de la región sacra (TENS por sus siglas en inglés), en sesiones periódicas, mediante electrodos de superficie, con resultados prometedores.<sup>5-7</sup>

La terminología usada en este artículo es la propuesta por el reporte sobre *Standardization Committee of the International Children's Continence Society* publicada en 2016.<sup>8</sup>

El objetivo de este estudio fue: conocer la evolución clínica con la terapia de TENS en pacientes con VH.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectiva de casos atendidos en un hospital de 3er. nivel, durante el período comprendido entre octubre 2017 y diciembre de 2019, con diagnóstico de VH, caracterizada por urgencia miccional, incontinencia de urgencia y aumento en la frecuencia urinaria, con asociación a estreñimiento y enuresis en algunos casos.

Se incluyeron pacientes que contaron con registro de un diario miccional de 3 días por lo menos, examen general de orina, urocultivo, ultrasonido vesical con medición de orina residual post miccional y uroflujometría con electromiografía. Los pacientes con alteraciones clínicas psicológicas o psiquiátricas sujetas a tratamiento, continuaron con su manejo.

Se excluyeron los casos con vejiga neurogénica, con disfunción del vaciamiento vesical de la fase de vaciamiento, con cualquier malformación congénita del tracto urinario bajo, con defectos anatómicos de la columna vertebral, con infección urinaria activa al inicio del estudio, con expediente incompleto o sin seguimiento de al menos 6 meses posteriores a la terapia con TENS. A todos los pacientes se les recomendaron micciones regulares cada 3hrs, sin esfuerzo voluntario durante la micción, cómodamente sentadas en la taza del baño para permitir el relajamiento del piso pélvico y con los pies apoyándose en el piso (uroterapia), simultáneas al manejo con TENS. A los casos asociados a estreñimiento crónico valorados con la escala de Bristol, se les manejaron con polietilenglicol simultáneamente al período de la terapia con TENS, mismo que se suspendió al término de las 12 sesiones de TENS. Todos recibieron tratamiento TENS en la región sacra una vez a la semana durante 12 ocasiones. Se utilizó el equipo *Neutract myoplus pro*, marca *Verity medical Ltd<sup>®</sup>*, colocando 4 electrodos de superficie, no estériles, de 40 x 40mm. en región para sacra, a

nivel de S2, utilizando los siguientes parámetros de estimulación sugeridos por Lindstrom y Fall: frecuencia de 10 Hz, pulso de 250 milisegundos, intensidad 10mA y duración de 30 minutos por sesión.<sup>9-10</sup>

Se analizaron las siguientes variables: frecuencia urinaria (polaquiuria), urgencia miccional, incontinencia de urgencia diurna, enuresis y estreñimiento, previos al inicio de TENS y a los 3, 6 y 12 meses posteriores al tratamiento.

La respuesta a la terapia se registró utilizando 3 niveles de respuesta de acuerdo la recomendación de la Sociedad Internacional de Continencia Infantil.<sup>8</sup>

1. Sin respuesta: reducción de cada síntoma menor al 50%
2. Respuesta parcial: reducción de cada síntoma del 50-99%
3. Respuesta de todos los síntomas con reducción del 100%

Se consideró:

- Recaída: la reaparición de al menos uno de los síntomas durante el seguimiento.
- Éxito completo a la ausencia de síntomas durante 12 meses después de concluido el tratamiento.

## RESULTADOS

Se incluyeron 19 expedientes de pacientes con VH, 12 femeninos y 7 masculinos. El rango de edad fue de entre 4.5-14.6 años, con promedio de 9 años con 6 meses. 13 de los 19 casos, habían recibido tratamiento previo con anticolinérgico y/o con aplicación de toxina botulínica tipo A, con respuesta menor a 50% en todos los casos, por lo que en ellos se suspendió todo tratamiento antes de iniciar la terapia con TENS.

En 6 de los 19 pacientes, el TENS fue la primera opción terapéutica.

Dieciocho niños presentaron urgencia urinaria (94.7%), 12 con polaquiuria (63.1%), 15 incontinencia de urgencia diurna (78.9%), 17 con enuresis no monosintomática asociada (89.4%), y 11 con estreñimiento crónico (57.8%). Ocho de los 19 casos (42.1%) cursaron con alteraciones psiquiátricas detectadas previamente al tratamiento con TENS.

El apego a la uroterapia se corroboró en 73% de los pacientes. A los 12 meses de seguimiento, la urgencia urinaria mostró respuesta completa en 12/18 casos (66.6%), mejoría parcial en 4/18 (22.2%) y sin respuesta en 2/18 casos (11.1%). La polaquiuria se resolvió completamente en 10/12 casos (83.4%) y no hubo respuesta en 2 (16.6%). La incontinencia urinaria diurna presentó respuesta completa en 11/15 casos (73.3%), respuesta parcial en 1 (6.6%), y sin respuesta en 3 (20%). La enuresis, presente en 17 niños, mostró respuesta completa en 8 (47%), mejoría parcial en 4 (23.5%), y sin respuesta en 5 casos (29.4%). El estreñimiento crónico lo presentaron 11 niños, y hubo respuesta completa al manejo en todos ellos (100%). **Cuadro 1**

En los casos con antecedente de tratamientos previos fallidos con anticolinérgicos o con toxina botulínica, la polaquiuria, la incontinencia de urgencia diurna y la urgencia miccional mostraron respuesta completa en el 100%, 87.5% y 81.8% de los casos respectivamente. En cambio, en los pacientes sin el antecedente de manejo previo con anticolinérgicos o toxina botulínica, las respuestas a los mismos síntomas fue de 33.2%, 57% y 42.8% respectivamente. **Cuadro 2**

Categorizamos la respuesta en dos grupos dejando a los pacientes que tuvieron respuesta completa en un grupo y en el otro a los pacientes cuya respuesta fue parcial o nula; analizamos cómo se comportó la evolución en cada uno de

**Cuadro 1.** Resultados al término de las 12 semanas de TENS

Alteración	N de paciente	Resolución completa 100%	Mejoría parcial 50-99%	Sin Respuesta 0-49%
Polaquiuria	12	10(83.3%)	--	2 (16.6%)
Urgencia	18	12(66.6%)	4 (22.2%)	2(11.1%)
Incontinencia de urgencia diurna	15	11(73.3)	1(6.6%)	3(20%)
Enuresis	17	8(47.1%)	4(23.5%)	5 (29.4%)
Estreñimiento	11	11(100%)	--	--

**Cuadro 2.** Comparativo de resultados con y sin tratamiento (Tx) previo al TENS

Alteración	N de paciente		Resolución completa 100%		Mejoría parcial 50-99%		Sin Respuesta 0-49%	
	c	s/tx	c/tx	s/tx	c/tx	s/tx	c/tx	s/tx
Polaquiuria	9/12	3/12	9 100%	1 33.3%	--	--	--	2 66.6%
Urgencia	11/1	7/18	9 81.8%	3 42.8%	2 18.1%	2 28.5%	--	2 28.5%
Incontinencia Urgencia diurna	8/15	7/15	7 87.5%	4 57.1%	--	1 14.2%	1 12.5%	2 28.5%
Enuresis	11/1	6/17/1	5 45.4%	3 50%	4 36.3%	--	2 18.1%	3 50%
Estreñimiento	11	--	11 100%	--	--	--	--	--

los síntomas cardinales de la VH, considerando si recibieron o no tratamiento previo al TENS. Observamos que la frecuencia urinaria se corrigió en el 100% de los pacientes que tuvieron tratamiento previo, comparados con los que no tuvieron dicho manejo, mostrando diferencias estadísticamente significativas  $X^2= 7.2 p\leq 0.003$ .

El síntoma de urgencia en pacientes con tratamiento previo tuvo un porcentaje mayor de respuesta completa, comparado con los que no habían recibido tratamiento previo, con diferencias estadísticamente significativas  $X^2= 2.92 p\leq 0.04$

En la incontinencia de urgencia diurna, los casos que recibieron tratamiento previo tuvieron un porcentaje mayor de respuesta completa com-

parados con los que no tuvieron tratamiento, mostrando diferencias menores, con tendencia a la significancia  $X^2= 1.75 p\leq 0.09$ .

Un paciente presentó nuevamente enuresis a los 3 meses del TENS. Un caso manifestó nuevamente incontinencia de urgencia a los 6 meses de terminadas las sesiones y 2 pacientes presentaron retorno del estreñimiento a los 12 meses.

## DISCUSIÓN

En esta cohorte de casos, la urgencia urinaria, la polaquiuria y la incontinencia urinaria diurna mostraron con TENS, porcentajes de respuesta completa en general, más elevados que los reportados con anticolinérgicos, y sin ningún efecto colateral, lo que evidencia que el efecto

de la electro-estimulación sacra en pacientes con VH es sin duda benéfica.

Aún no hay una claridad completa sobre los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en estas alteraciones funcionales de la vejiga y de los efectos de la neuro estimulación, no obstante, diversas investigaciones permiten asumir posibles sitios específicos de acción de la TENS, por ejemplo, se ha demostrado que la estimulación del plexo simpático hipogástrico produce relajación del detrusor por inhibición del reflejo de la micción.<sup>11</sup> También se sabe que el efecto de la neuro estimulación no es inmediata, son necesarias horas o días antes de observar un efecto completo,<sup>12</sup> por lo que parece poco factible que la electroestimulación de la región sacra actúe sobre el reflejo de activación/desactivación de la contracción del detrusor. Hay evidencias que el efecto de TENS ocurre a nivel espinal y supra espinal por inhibición de neuronas del tracto espinal involucradas en el reflejo de la micción y de las interneuronas que se activan en reflejos segmentarios espinales de neuronas post ganglionares, posiblemente con inhibición de la vía aferente y supresión indirecta del reflejo guardián.<sup>12</sup> Se cree que la neuromodulación, además, produce un efecto fisiológico que favorece la remodelación de las sinapsis a través de mecanismos de neuroplasticidad, promoviendo un reacondicionamiento neural definitivo.<sup>13</sup> Liao y cols. demostraron que posterior a una estimulación de las raíces sacras existe una reorganización a nivel cerebral y por esta acción se excita la corteza motora que modula la función el tracto urinario inferior,<sup>14</sup> por lo que se recomienda que la electroestimulación se debe realizar a nivel de los dermatomas S2-S3, con la finalidad de lograr una despolarización de las fibras sacras somáticas.<sup>15</sup>

La resonancia nuclear funcional (MRI) ha permitido observar en pacientes con síndrome de urgencia miccional, una disminución de la actividad en el área del giro del cíngulo a

bajos volúmenes urinarios en la vejiga, y una exagerada activación de esta estructura neurológica a volúmenes elevados, comparados con individuos sin enfermedad vesical.<sup>16-18</sup> Esta área cerebral es integradora de la toma de decisiones, de emociones y contextos sociales que se agregan a las señales procedentes del sistema nervioso autónomo.<sup>16-18</sup> La incapacidad para activar el giro del cíngulo y suprimir la actividad autonómica conduce a hiperreflexia en la vejiga, y en pacientes con síndrome de urgencia manejados con TENS, después del estímulo espinal se observó en la MRI, un aumento de la actividad en esta estructura neurológica.<sup>19</sup>

Otra observación que ha contribuido a explicar estos fenómenos es la estrecha relación que hay entre la presencia de VH en la infancia con incontinencia de urgencia y nocturia posterior en la vida adulta, primero reportada por Fitzgerald y cols;<sup>20,21</sup> lo que ha conducido a considerar que más que una afección por inmadurez es más factible un daño neurológico de las estructuras mencionadas que permanece hasta la vida adulta.

La observación sorprendente encontrada en esta revisión de que en el grupo de casos con antecedente de tratamientos previos fallidos con anticolinérgicos o con toxina botulínica, la mejoría con TENS fue mejor (polaquiuria, incontinencia de urgencia diurna y la urgencia miccional del 100%, 100% y 87% respectivamente), que en los casos sin este antecedente. No tenemos explicación a esta respuesta ni la certeza absoluta de que este tratamiento previo haya tenido alguna influencia pues, aunque diversos autores han publicado observaciones similares, otros reportan resultados contrarios, creando una controversia que deberá ser aclarada en un estudio posterior.<sup>22,23</sup>

En esta cohorte, el 79% de los niños permanecieron libres de síntomas a 12 meses de seguimiento. Resultados similares con seguimientos más

largos, han sido reportados,<sup>6,24,25</sup> incluso a largo plazo (6-80 meses), Lordelo observó respuestas favorables en el 84% para la urgencia miccional, 74% en incontinencia diurna y 78% de manera global,<sup>25</sup> lo que induce a pensar que la respuesta favorable perdurable por largo tiempo es debida a un cambio funcional definitivo en los centros neurológicos involucrados.

La actividad disminuida en el giro del cíngulo y el lóbulo frontal observados en la MRI en pacientes con síndrome de urgencia miccional, y la incapacidad para suprimir la actividad autonómica pueden también explicar la alta asociación de disfunción del vaciamiento vesical en pacientes con alteraciones de la conducta, del aprendizaje y psiquiátricos,<sup>19</sup> que en esta cohorte se presentó en el 42% de los casos. Otros autores muestran hallazgos similares de asociación cuya explicación no se tiene clara ni completa por el momento.<sup>17-19</sup>

La enuresis, vista en 17 niños de esta cohorte, mostró respuesta completa en solo 8 casos (47.1%), mejoría parcial en 4 (23.5%), y nula en 5 (29.4%). Durante el seguimiento, un caso que respondió inicialmente mostró recidiva, por lo que concluimos que, para este síntoma, la respuesta es baja y así también han sido reportadas entre 14% y 42% por otros investigadores.<sup>26-28</sup> Estas observaciones también sugieren que los mecanismos fisiopatogénicos responsables en la enuresis podrían ser distintos a los de la VH.

Sobre el número e intervalos de aplicación de las sesiones de TENS, nuestros resultados son similares a los reportes de otras series que han aplicado un mayor número y mayor frecuencia de sesiones,<sup>29,30</sup> lo que parece indicar que tanto la periodicidad, como un número mayor de estímulos, no es mejor que las 12 semanarias que aplicamos a nuestros casos.

En relación al estreñimiento, la combinación de laxante y TENS mostró mejoría al término

de la terapia en el 100% de los casos, con disminución al 81.8% a 12 meses de seguimiento. Esta mejor respuesta sugiere un posible efecto aditivo o sinérgico de ambos esquemas, con efecto prolongado de la mejoría al término del seguimiento. Esta mejoría debe evaluarse en toda su dimensión ya que, aunque no es el motivo principal de demanda de los pacientes con VH, tampoco es menor la incomodidad que refieren frecuentemente por este síntoma estrechamente relacionado a la VH.<sup>4</sup> Diversos metaanálisis han mostrado en forma contundente que los anticolinérgicos causan estreñimiento,<sup>31-32</sup> incluyendo los altamente selectivos para los receptores M3 que tienen un mayor efecto sobre el tránsito del colon y la supresión en la secreción de cloro y agua en la luz intestinal.<sup>33</sup> Este efecto es suficiente para no recomendar su prescripción como terapia inicial, pues el combate al estreñimiento es parte del espectro que acompaña frecuentemente a la VH y debe ser corregido. El efecto del TENS con laxantes amerita estudios prospectivos controlados que aclaren su papel específico. Reportes de autores coinciden con nuestras observaciones<sup>34-39</sup>, y otros no encuentran diferencias significativas.<sup>40</sup>

Finalmente, la administración de anticolinérgicos debe valorarse con gran detenimiento debido que los receptores muscarínicos están presentes en el cerebro (M1 y M2), que son importantes para los procesos altamente cognitivos como el aprendizaje y la memoria; y su bloqueo por los anticolinérgicos produce riesgo de somnolencia y confusión<sup>41</sup>, efectos indeseables en los pacientes. En animales de experimentación ha podido demostrarse la penetración significativa de la barrera hematoencefálica de la mayoría de estos fármacos,<sup>42</sup> por difusión pasiva y activando los receptores.<sup>43</sup> En adultos se han detectado factores que modifican la permeabilidad de la barrera.<sup>42, 44</sup>

Sin duda se requiere un mayor número de pacientes y series prospectivas para confirmar

nuestros resultados, no obstante, la mejoría significativa al TENS en la mayoría de los casos, la ausencia de efectos colaterales conocidos, los bajos porcentajes de recaída y el efecto perdurable de la mejoría son hallazgos muy significativos, mejores, o por lo menos similares, a los vistos con el uso de anticolinérgicos que tienen resultados favorables de 20 a 40%, en muchos casos con efectos colaterales desagradables<sup>3,4</sup> que ameritan estudios más acuciosos en niños. Estos argumentos nos permiten considerar al TENS como el tratamiento de primera elección en niños con VH.

## CONCLUSIONES

Los síntomas de VH y el estreñimiento muestran buenos resultados con TENS. No se reportan efectos colaterales. La combinación de un laxante con TENS, parece mejorar la respuesta al estreñimiento. Una sesión semanal, durante 12 ocasiones parecen ser suficientes para respuestas adecuadas y perdurables. La enuresis asociada a VH, muestra baja respuesta con la terapia TENS. La TENS debe considerarse como la opción inicial en el manejo de niños con VH. Protocolos con mayor número de casos son necesarios para confirmar los resultados aquí mostrados.

## REFERENCIAS

4. Ramsay S, Bolduc S. Overactive bladder in children. *Can Urol Assoc J.* 2017 Jan-Feb; 11(1-2Suppl1): S74-S79.
5. Franco I. Overactive bladder in children. *Nat Rev Urol.* 2016 Sep;13(9):520-32.
6. Giramonti, KM, Kogan, BA & Halpern, LF. The effects of anticholinergic drugs on attention span and short-term memory skills in children. *Neurourol Urodyn.* 2008; 27(4): 315-318.
7. Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, Siddiqui E, Michel MC. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn.* 2014; 33:17-30.
8. De Gennaro M, Capitanucci ML, Mosiello G, Zaccara A. Current state of nerve stimulation technique for lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol.* 2011 May;185(5):1571-7.
9. Hoebeke P, Van Laecke E, Everaert K, Renson C, De Paepe H, Raes A, Vande Walle J. Transcutaneous neuromodulation for the urge syndrome in children: a pilot study. *J Urol* 2001 Dec;166(6):2416-9.
10. Bower WF, Moore KH, Adams RD. A pilot study of the home application of transcutaneous neuromodulation in children with urgency or urge incontinence. *J Urol.* 2001 Dec;166(6):2420-2.
11. Paul F Austin, Stuart B Bauer, Wendy Bower, Janet Chase, Israel Franco, Piet Hoebeke, et al. The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Update Report From the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *Neurourology and Urodynamics* 2016; 35:471-481.
12. Lindström S, Fall M, Carlsson CA, Erlandson BE. The neurophysiological basis of bladder inhibition in response to intravaginal electrical stimulation. *J Urol.* 1983 Feb;129(2):405-10.
13. Fall M, Lindström S. Electrical stimulation. A physiologic approach to the treatment of urinary incontinence. 1991 May;18(2):393-407. *Urol Clin North Am.*
14. Blok BF, Holstege G. The central control of micturition and continence: implications for urology. *BJU Int.* 1999 Mar; 83. Suppl 2:1-6.
15. Barroso U Jr, Lordêlo P. Electrical nerve stimulation for overactive bladder in children. *Nat Rev Urol.* 2011. Jun 7; 8(7):402-7.
16. Jesus Lisieux Eyer de, Nery Kathia. O uso da neuromodulação no tratamento das disfunções de eliminação. *Rev. Col. Bras. Cir.* [Internet]. 2007 Dec; 34(6): 392-397.
17. Liao KK, Chen JT, Lai KL, Liu CY, Lin CY, Lin YY, Yu BK, Wu ZA. Effect of sacral-root stimulation on the motor cortex in patients with idiopathic overactive bladder syndrome. *Neurophysiol Clin.* 2008 Feb; 38(1): 39-43.
18. De Groat, W. C., & Kawatani, M. Neural control of the urinary bladder: Possible relationship between peptidergic inhibitory mechanisms and detrusor instability. *Neurourology and Urodynamics*, 1985. 4(4), 285-300.
19. Griffiths D, Derbyshire S, Stenger A, Resnick N. Brain control of normal and overactive bladder. *J Urol.* 2005 Nov;174(5):1862-7.
20. Griffiths D, Tadic SD. Bladder control, urgency, and urge incontinence: evidence from functional brain imaging. *Neurourol Urodyn.* 2008; 27(6): 466-74.
21. Fowler CJ, Griffiths DJ. A decade of functional brain imaging applied to bladder control. *Neurourol Urodyn.* 2010; 29(1): 49-55.
22. Kutscher ML: Kids in the Syndrome Mix of ADHD, LD, Asperger's, Tourette's, Bipolar, and More! The one Stop Guide for Parents, Teachers, and Other Professionals. London: Jessica Kingsley Publishers 2005.
23. Fitzgerald MP, Thom DH, Wassel-Fyr C, Subak L, Brubaker L, Van Den Eeden SK, Brown JS. Reproductive Risks for Incontinence Study at Kaiser Research Group. Childhood urinary symptoms predict adult overactive bladder symptoms. *J Urol.* 2006 Mar; 175(3 Pt 1): 989-93.



24. Minassian VA, Lovatsis D, Pascali D, Alarab M, Drutz HP. Effect of childhood dysfunctional voiding on urinary incontinence in adult women. *Obstet Gynecol.* 2006. Jun; 107(6): 1247-51.
25. Malm-Buatsi E, Nepple KG, Boyt MA, Austin JC, Cooper CS. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation in children with overactive bladder refractory to pharmacotherapy. *Urology.* 2007 Nov; 70(5): 980-3.
26. Sillén U, Arwidsson C, Doroszkiewicz M, Antonsson H, Jansson I, Stålkliint M, Abrahamsson K, Sjöström S. Effects of transcutaneous neuromodulation (TENS) on overactive bladder symptoms in children: a randomized controlled trial. *J Pediatr Urol.* 2014 Dec; 10(6): 1100-5.
27. Lordêlo P, Teles A, Veiga ML, Correia LC, Barroso U Jr. Transcutaneous electrical nerve stimulation in children with overactive bladder: a randomized clinical trial. *J Urol.* 2010 Aug; 184(2): 683-9.
28. Lordêlo P, Soares PV, Maciel I, Macedo A Jr, Barroso U Jr. Prospective study of transcutaneous parasacral electrical stimulation for overactive bladder in children: long-term results. *J Urol.* 2009 Dec; 182(6): 2900-4.
29. Lordêlo P, Benevides I, Kerner EG, Teles A, Lordêlo M, Barroso U Jr. Treatment of non-monosymptomatic nocturnal enuresis by transcutaneous parasacral electrical nerve stimulation. *J Pediatr Urol.* 2010 Oct; 6(5): 486-9.
30. de Oliveira LF, de Oliveira DM, da Silva de Paula LI, de Figueiredo AA, de Bessa J Jr, de Sá CA, Bastos Netto JM. Transcutaneous parasacral electrical neural stimulation in children with primary monosymptomatic enuresis: a prospective randomized clinical trial. *J Urol.* 2013 Oct; 190(4): 1359-63.
31. Hoffmann A, Sampaio C, Nascimento AA, Veiga ML, Barroso U. Predictors of outcome in children and adolescents with overactive bladder treated with parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation. *J Pediatr Urol.* 2018 Feb; 14(1): 54.e1-54.e6.
32. Finazzi Agrò E, Campagna A, Sciobica F, Petta F, Germani S, Zuccalà A, Miano R. Posterior tibial nerve stimulation: is the once-a-week protocol the best option? 2005. Jun; 57(2): 119-23. *Minerva Urol Nefrol.*
33. de Paula LIDS, de Oliveira LF, Cruz BP, de Oliveira DM, Miranda LM, de Moraes Ribeiro M, Duque RO, de Figueiredo AA, de Bessa J Jr, Netto JMB. Parasacral transcutaneous electrical neural stimulation (PTENS) once a week for the treatment of overactive bladder in children: A randomized controlled trial. *J Pediatr Urol.* 2017. Jun; 13(3): 263.e1-263.e6.
34. Meek PD, Evang SD, Tadrous M, Roux-Lirange D, Triller DM and Gumustop B: Overactive bladder drugs and constipation: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Dig Dis Sci* 2011, 56(1): 7-18.
35. Chapple CR, Mironska E, Wagg A, Milsom I, Diaz DC, Koelbl H, Pushkar D, Tubaro A, De Ridder D, Chartier-Kastler E and Phillips LD: Multicriteria decision analysis applied to the clinical use of pharmacotherapy for overactive bladder symptom complex. *Eur Urol Focus* 2020, 6(3): 522-530.
36. Hirota CL and McKay DM: Cholinergic regulation of epithelial ion transport in the mammalian intestine. *Br J Pharmacol* 2006; 149(5): 463-479.
37. Veiga ML, Lordêlo P, Farias T, Barroso C, Bonfim J, Barroso U Jr. Constipation in children with isolated overactive bladders. *J Pediatr Urol.* 2013 Dec; 9(6 Pt A): 945-9.
38. Veiga ML, Lordêlo P, Farias T, Barroso U Jr. Evaluation of constipation after parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation in children with lower urinary tract dysfunction—a pilot study. *J Pediatr Urol.* 2013 Oct; 9(5): 622-6.
39. Sampaio C, Sousa AS, Fraga LG, Veiga ML, Bastos Netto JM, Barroso U Jr. Constipation and lower urinary tract dysfunction in children and adolescents: a population-based study. *Front Pediatr.* 2016. 4:101.
40. Meek PD, Evang SD, Tadrous M, Roux-Lirange D, Triller DM, Gumustop B. Overactive bladder drugs and constipation: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Dig Dis Sci.* 2011 Jan; 56(1): 7-18.
41. Tugtepe H, Thomas DT, Ergun R, Kalyoncu A, Kaynak A, Kastarli C, Dagli TE. The effectiveness of transcutaneous electrical neural stimulation therapy in patients with urinary incontinence resistant to initial medical treatment or biofeedback. *J Pediatr Urol.* 2015. Jun; 11(3): 137.e1-5.
42. Dos Reis JN, Mello MF, Cabral BH, Mello LF, Saiovici S, Rocha FET. EMG biofeedback or parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation in children with lower urinary tract dysfunction: A prospective and randomized trial. *Neurourological Urodyn.* 2019. Aug; 38(6): 1588-1594.
43. Veiga ML, Costa EV, Portella I, Nacif A, Martinelli Braga AA, Barroso U Jr. Parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation for overactive bladder in constipated children: The role of constipation. *J Pediatr Urol.* 2016. Dec; 12(6): 396.e1-396.e6.
44. Kay GG, Granville LJ. Antimuscarinic agents: implications and concerns in the management of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther.* 2005; 27 (1): 127-138.
45. Callegari E, Malhotra B, Bungay PJ, et al. A comprehensive nonclinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 72 (2): 235-246.
46. Chandellor MB, Staskin DR, Kay GG, Sandage BW, Oefelein MG, Tsao JW. Blood-brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging.* 2012; 29 (4): 259-273.
47. Akino H, Namiki M, Suzuki K, Fuse H, Kitagawa Y, Miyazawa K, Fujiuchi Y and Yokoyama O: Factors influencing patient satisfaction with antimuscarinic treatment of overactive bladder syndrome: results of a real-life clinical study. *Int J Urol* 21(4): 389-394, 2014.

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i4.2672>

## Patología de la aorta y cardiopatías congénitas en niños y adolescentes con síndrome de Marfan, Loeys-Dietz y Ehlers-Danlos. Serie de casos

### Aortic pathology and congenital heart disease in children and adolescents with Marfan, Loeys-Dietz and Ehlers-Danlos syndrome. Cases series.

Jesús De Rubens Figueroa, Andrés García Castillo, Carlos González Rebeles, Esther Lieberman Hernández, Luisa Díaz García

#### Resumen

**OBJETIVO:** Describir nuestra experiencia en las características cardiovasculares y evolución clínica de pacientes con SM, ED y LD.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio transversal, observacional y retrospectivo en el que se revisaron expedientes de pacientes de los últimos 10 años. El diagnóstico se realizó con antecedentes familiares y criterios clínicos de Ghent. Se analizaron características cardíacas, tratamiento y comportamiento clínico.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 51 pacientes: 30 pacientes con SM, 18 con ED y 3 con LD. Predominó el género masculino y la edad osciló entre 1 y 17 años de edad. Los pacientes con SM tuvieron 50% de antecedentes familiares, con LD 66% y con ED 44%. Las alteraciones cardiovasculares se presentaron en pacientes con SM en el 73.3%, la más frecuente fue la dilatación de la raíz aórtica. El 66.6% pacientes con LD cursaron con afección vascular. El tratamiento fue a base de losartán y propranolol. Ninguno se manejó con cirugía cardiovascular. El seguimiento fue de 6 meses a 9 años. La mayoría cursaron sin sintomatología cardiovascular. Ninguno falleció.

**CONCLUSIONES:** En pacientes con SM y LD, la enfermedad cardiovascular es común en niños y adolescentes. Es recomendable continuar el monitoreo cardiovascular y el tratamiento temprano.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de Marfan, aneurisma aórtico, síndrome de Loeys-Dietz, síndrome Ehlers-Danlos, enfermedades del tejido conectivo

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To describe our experience in the cardiovascular characteristics and clinical evolution of patients with MS, ED and LD.

**MATERIALS AND METHODS:** Patient records from the last 10 years were reviewed in a cross-sectional, observational and retrospective study. The diagnosis was made with family history and Ghent clinical criteria. Cardiac characteristics, treatment and clinical criteria. Cardiac characteristics, treatment and clinical behavior were analyzed. Percentages and frequencies are made.

**RESULTS:** Thirty patients with SM, 18 with ED and 3 with LD (51 patients) were studied. The male gender predominated and the age ranged between 1 and 17 years of age. Patients with SM had 50% of family history, with LD 66% and with ED 44%. Cardiovascular alterations occurred in patients with MS in 73%, the most frequent

Departamento de cardiología, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

**Recibido:** 14 de febrero 2023

**Aceptado:** 21 de mayo 2024

#### Correspondencia

Jesús De Rubens Figueroa  
derubens@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** De Rubens-Figueroa J, García-Castillo A, González-Rebeles C, Lieberman-Hernández E, Díaz-García L. Patología de la aorta y cardiopatías congénitas en niños y adolescentes con síndrome de Marfan, Loeys-Dietz y Ehlers-Danlos. Serie de casos. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (4): 286-293.

being dilation of the aortic root. 66.6% patients with LD had vascular disease. Treatment was based on losartan and propranolol. None were managed with cardiovascular surgery. Follow-up ranged from 6 months to 9 years. The majority had no cardiovascular symptoms. None died.

**CONCLUSIONS:** In patients with SM and LD, cardiovascular disease is common in children and adolescents. It is advisable to continue cardiovascular monitoring and early treatment.

**KEYWORDS:** Marfan syndrome; Loeys-Dietz syndrome; Ehlers-Danlos syndrome; Aortic aneurysm; Connective tissue disease.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de la aorta son una causa importante de morbi-mortalidad en adultos jóvenes a nivel mundial. El estudio de estas patologías es importante, ya que se manifiestan con lesiones como aneurismas, disecciones, estenosis, dilataciones y rupturas, a diferentes niveles de la aorta, aunque con más frecuencia en la raíz aórtica.<sup>1</sup> Las anomalías cardiovasculares son bien conocidas en adultos, no así en pacientes jóvenes.<sup>2,3</sup>

Estas lesiones, como lo son el síndrome de Marfan (SM), Loeys Dietz (LD) y Ehlers Danlos (ED), pueden estar asociadas a enfermedades del tejido conectivo con predisposición genética, de herencia autosómica dominante o presentación *in novo*,<sup>1</sup> por lo que el estudio familiar es muy importante como factor diagnóstico y asesoramiento genético.<sup>2,4,5</sup>

El **SM** fue descrito por primera vez por Antoine Bernard-Jean Marfan en 1896. El rango de prevalencia es de 1.5 a 17.2 por cada 100,000 individuos<sup>6</sup> El fenotipo está caracterizado por manifestaciones cardiovasculares, oculares y esqueléticas. La afección cardiovascular más común es el aneurisma aórtico en los senos

de Valsalva, lo cual puede llevar a disección y ruptura con asociación a alta mortalidad.<sup>7</sup> El SM presenta una mutación genética que codifica a una glicoproteína llamada fibrilina tipo 1 (FBN1), asociada con las fibras de elastina que se encuentran en la pared vascular y en los tejidos valvulares, es responsable de la producción, acumulación y ensamblaje de las fibras microfibrilares del tejido conectivo. También se asocian a una activación del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ).<sup>8</sup>

El **LD** se describió por primera vez en el año 2005 por Bart Loeys y Harry Dietz, puede ser distinguido del SM por la presencia de hipertelorismo, no se asocia a *ectopia lentis*, presencia de úvula anormal, o paladar hendido, con aneurisma y tortuosidad aórtica, incluyen craneosinostosis, pie equino varo, contracturas articulares e inestabilidad de la columna cervical.<sup>9</sup> comparándolo con el SM, las manifestaciones cardiovasculares son más severas, con mayor facilidad de disección y ruptura del aneurisma aórtico y con complicaciones a edades más tempranas. Es causada por mutaciones en *TGBR1/2*, *SMAD2/3*, o *TGFB2/3*.<sup>7</sup>

La enfermedad de **ED** es un grupo de alteraciones del tejido conectivo heterogéneo clínica y gené-

ticamente, todos los subtipos se caracterizan en articulaciones y piel hiperextensibilidad (90%) y fragilidad tisular. El 25% de los pacientes presentan aneurisma aórtico.<sup>10</sup> Su prevalencia varía de 1: 5-25,000 recién nacidos.<sup>11</sup> La afección cardiovascular representa menos del 5% de los casos.<sup>12</sup> Es una enfermedad del tejido conectivo genéticamente heterogénea y en todos sus 13 subtipos, se caracterizan por anomalías de la piel, ligamentos, vasos sanguíneos y órganos internos. Un 25% de los pacientes muestran enfermedad aórtica aneurismática. Las determinaciones genéticas son COL5SA/COL5A2 para el ED clásico y para el ED con afección vascular son COL3A1/COL1A2.<sup>7</sup>

La principal causa de morbi-mortalidad en los pacientes con SM, ED y LD hasta en un 90% es la dilatación progresiva de la raíz de la aorta.

El tratamiento se basa en la experiencia de cada centro, sin embargo, el consenso hoy en día es iniciar el tratamiento con un diámetro arterial (aórtico o pulmonar) con un valor Z para peso y talla de  $> +2$  o 2.5, con atenolol vs. losartán o bien asociación de ambos.

Los  $\beta$  bloqueadores y vasodilatadores son los medicamentos aceptados para el tratamiento inicial de estos pacientes para disminuir el stress de la pared aórtica.<sup>13</sup> Un estudio reciente muestra que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueadores de receptores de angiotensina son benéficos en el manejo de hipertensión arterial en pacientes con disección de la aorta.<sup>14,15</sup>

En caso de tener dilatación arterial acelerada anual de 5 mm o valores  $Z > 4$ , o más de 40 mm de diámetro en aorta ascendente (para el adulto), historia familiar de muerte prematura e insuficiencia aórtica (IAo) grave; el tratamiento quirúrgico está indicado para evitar la ruptura aórtica. La técnica la más utilizada en nuestro medio es el procedimiento de Bentall y Bono

usando un injerto tubular con o sin prótesis valvular aórtica. La intervención quirúrgica mitiga el riesgo de la ruptura aórtica, previene la isquemia miocárdica y reestablece el flujo vascular.<sup>5,15,16</sup>

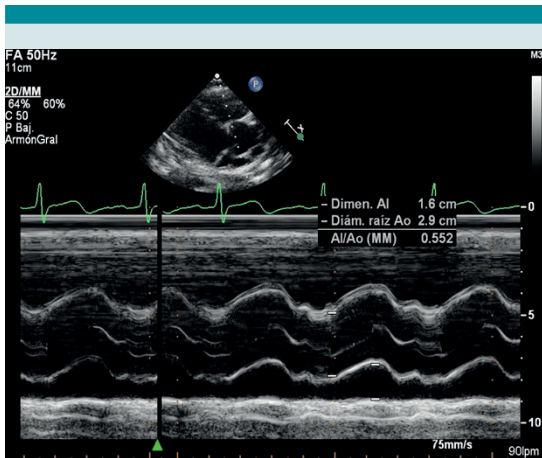
El objetivo de este estudio fue: describir las anomalías cardiovasculares en nuestra serie de pacientes con las 3 enfermedades genéticas del tejido conectivo y sus desenlaces clínicos con tratamiento, con seguimiento anual clínico y ecocardiográfico.

## MATERIALES Y MÉTODOS

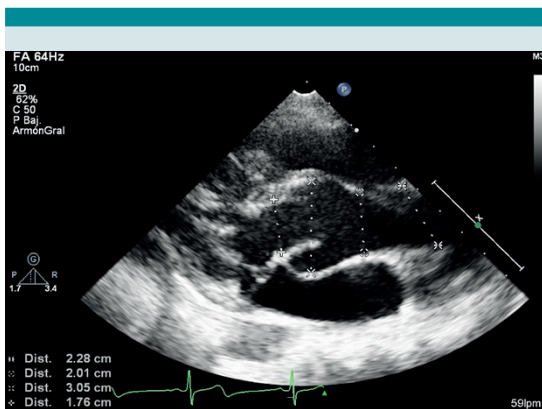
Se realiza un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, donde se revisaron los archivos clínicos de los niños con SM, ED y LD, de los últimos 10 años (2008-2018).

Los criterios diagnósticos del síndrome se realizaron por antecedentes familiares y características clínicas realizadas por una especialista en genética acorde a los criterios modificados de Ghent.<sup>17</sup> Se analizaron antecedentes, género, edad al momento del diagnóstico genético, características clínicas, cardíacas por medio del electrocardiograma y ecocardiograma, tratamiento y comportamiento clínico. En una serie de casos se analizaron las variables categóricas con frecuencias y porcentajes y las variables continuas con medidas de tendencia central y de dispersión.

El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS versión 21. Los diagnósticos de la cardiopatía se realizaron con datos clínicos y ecocardiográficos con ecocardiógrafo Philips IE33 con transductores 8-3 y 5-1 MHz, para las diferentes edades. Las mediciones de las porciones de la aorta se realizaron con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía pediátrica y cardiopatías congénitas.<sup>18</sup> Todos los pacientes se diagnosticaron con ecocardiografía **Figuras 1 y 2**, en algunos pacientes en donde quedó duda en las carac-



**Figura 1.** Ecocardiograma modo M, donde se observa la gran dilatación de la raíz aórtica con aorta trivalva.

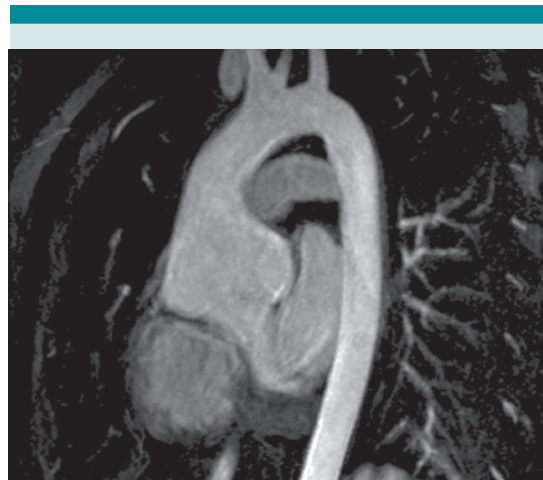


**Figura 2.** Ecocardiograma 2D, donde se observa la dilatación de los senos de Valsalva.

terísticas o diámetros de las arterias se realizó resonancia magnética. Solo en 2 de nuestros pacientes realizamos resonancia magnética.

### Figura 3

Se consideró dilatación de la aorta (DAo) y dilatación del tronco de la arteria pulmonar (DTAP) cuando la arteria tenía un aumento diametral con valor Z para el peso y talla >2.0.



**Figura 3.** Resonancia magnética de la aorta, en donde se observa dilatación de los senos de Valsalva y la aorta ascendente.

El seguimiento de los pacientes se realizó tanto clínico por la consulta externa con clasificación de la clase funcional ventricular de la NYHA (*New York Heart Association*), como ecocardiográfico, por lo menos una vez al año.

## RESULTADOS

Se estudiaron 51 pacientes, de los cuales 30 pacientes diagnosticados con **SM**, 18 con **ED** y 3 con **LD**.

De los 30 pacientes con **SM**: el sexo predominante fueron los masculinos con 17 (56.7%), que da una relación 1.3:1 La edad varió de 2 a 15 años, con una media de 7.86 años. Tuvieron antecedentes familiares de la enfermedad 15 (50%).

El diagnóstico se realizó con los criterios clínicos. Las principales características clínicas fueron: trastornos musculoesqueléticos 29 (96.7%), *ectopia lentis* 23 (76.7%), ectasia dural 6 (20%).

Las alteraciones cardiovasculares con las que cursaron 23 pacientes (76.6%) se observan en el **Cuadro 1**.

**Cuadro 1.** Alteraciones cardiovasculares en el síndrome de Marfan

Malformación cardiovascular	n	%
Dilatación aórtica	16	53
Insuficiencia mitral	7	23
Insuficiencia tricuspídea	7	23
Comunicación interauricular	2	6.6
Insuficiencia aórtica	2	6.6
Dilatación del tronco pulmonar	1	3.3
Miocardiopatía	1	3.3
Insuficiencia pulmonar	1	3.3
Prolapso de la válvula mitral	1	3.3
Subclavia aberrante	1	3.3

Dentro de los 16 pacientes con DAo, 14 fueron en la raíz de la aorta, de estos 2 cursaron con aneurisma; 1 con dilatación en la región sino-tubular y 1 con DAo ascendente. La dilatación arterial se presentó en pacientes desde los 2 años hasta los 15 años de edad. La DTAP fue en un paciente de 15 años de edad con Z de +3.9. Mencionamos que un solo paciente tuvo insuficiencia mitral+IAo+miocardiopatía+DAo+DTAP. Ninguno con aorta bivalva (Ao biv). Hubo 4 pacientes con arritmias (10%). **Cuadro 2**

A 16 pacientes se les dio tratamiento para disminuir la progresión de la DAo, la mayoría con losartán (antagonista del receptor de angiotensina II) 10 (33.3%), propranolol ( $\beta$  bloqueador) 3 (10%), captopril (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) 2 (6.6%) y uno con condesartan (antagonista de los receptores

de angiotensina) (3.3%). Ninguno se manejó con cirugía cardiovascular. La evolución en cuanto a la función cardíaca clínica fue de 18 (60%) con NYHA I, 9 (30%) con NYHA II, 2 (6%) en NYHA III y uno (3.3%) con NYHA IV. Ninguno falleció.

De los 18 pacientes con **ED**: la relación de género fue de 1:1. Con edades de 2 a 12 años con media de 7 años. Ocho tuvieron antecedentes familiares de la enfermedad (44.4%).

El diagnóstico fue por los criterios de Ghent, las principales características fueron: hiperlaxitud articular 18 (100%), cutis laxa 14 (77.8%), pie plano 10 (55.6%) y hemorragias 4 (22.1%). De los tipos de ED, el más frecuente fue el tipo III con 5 pacientes y 2 del tipo I, no todos los pacientes contaban con tipificación.

No cursaron con alteraciones ni valvulares, ni en aorta; solo un paciente con persistencia del conducto arterioso (5.6%). Otro paciente con bloqueo atrio-ventricular (AV) de IIG. (5.6%): **Cuadro 2.** Un paciente se trató con propranolol y otro con losartán como profiláctico, sin cirugía cardiovascular.

En el seguimiento se presentaron 17 pacientes en la NYHA I (94.4%) y un paciente en NYHA II (5.6%). Ninguno falleció.

De los 3 pacientes con **LD**: Todos fueron masculinos. Las edades oscilaron entre 2 a 7 años, media de 4 años. Dos de ellos tuvieron historia familiar de la enfermedad (66.6%).

**Cuadro 2.** Trastornos del ritmo asociadas a los pacientes con SM y ED

Enfermedad	Trastornos del ritmo	Frecuencia	%
Marfan	BRDHH	4 de 30 pacientes	13.3
	BRIHH	1 de 30 pacientes	3.3
	TSV	1 de 30 pacientes	3.3
Ehlers Danlos	Bloqueo AV II	1 de 18 pacientes	5.5

Las principales características clínicas para el diagnóstico fueron úvula bífida y pie en mecedora (66.6%) e hipertelorismo en 33.3%.

Dos pacientes (66.6%) cursaron con DAo, uno de ellos con asociación de IAO moderada y divertículo ventricular. Sin arritmias. A dos pacientes se les trató con losartán, sin necesidad de manejo quirúrgico.

Cursaron con NYHA I, II y III. Ninguno falleció. El seguimiento de los pacientes con los 3 síndromes fue de 6 meses hasta 9 años. El **Cuadro 3** muestra un compendio comparativo de los pacientes. Del total de los 51 pacientes, 36 cursaron asintomáticos en una clasificación de la NYHA I (70.58%)

## DISCUSIÓN

Los SM, ED y LD son enfermedades del tejido conectivo, en los cuales realizamos los diagnósticos diferenciales con sus diferentes características clínicas, ya descritas con anterioridad y los criterios de Ghent que incluyen en forma importante los antecedentes familiares; diagnósticos realizados bajo el consenso de los genetistas del Instituto.<sup>17</sup>

Los criterios clínicos evaluados fueron para el **SM** *ectopia lentis*, trastornos musculoesqueléticos,

ectasia dural, con fenotipo cardiovascular de aneurisma y disección aórtica en los senos de Valsalva.

En el **ED** con cutis laxa, hiperextensibilidad y fragilidad tisular, hiperplasia articular con hiper-movilidad, hemorragias, pie plano, y un cuarto de los pacientes presentan aneurisma aórtico. En el **LD** con presencia de hipertelorismo, paladar hendido, úvula bífida, pie en mecedora, con mayor severidad en aneurismas y tortuosidad aórtica.<sup>7,16,17</sup>

Se considera un punto de alarma cuando el incremento de la dilatación en el SM es de 5 mm por año a diferencia de 6.7 mm en los de LD (los cuales tienen una velocidad mayor en la dilatación), por lo que se sugiere vigilancia ecocardiográfica cada 6 meses en estos últimos.

La esperanza de vida en el SM es de 40-48 años y en LD es de 26 a 38 años. Para esta observación se requiere realizar un estudio de seguimiento a largo plazo en nuestro medio.

En los niños con **SM** la principal alteración cardíaca que encontramos fue la DAo como lo publicado en forma previa.<sup>4,18</sup> Encontramos un paciente con DTAP (en adolescente de 15 años de edad) asociado con miocardiopatía y 2 con comunicación interauricular (más esperada en pacientes con LD). No tuvimos pacientes con

**Cuadro 3.** Tabla observacional entre SM, ED y LD en edad pediátrica y adolescencia

Variable	SM (30)	ED (18)	LD (3)
Relación Sexo	1.3:1 masculino	1:1	1:0
Media de edad en años al diagnóstico genético	7.86	7	4
Antecedentes heredofamiliares%	50	44.4	66.6
Dilatación aórtica (DAo) %	53.3	-	66.6
DAo mm $\mu \pm$ (D.E)	29.34 $\pm$ (5.84)	-	35.50 $\pm$ (7.77)
DAo Z $\mu \pm$ (D.E)	3.09 $\pm$ (0.78)	-	4.36 $\pm$ (3.30)
Trastornos del ritmo %	20	5.5	-
Tratamiento profiláctico %	53.3	12.5	66.6
NYHA I %	60	94.4	33.3

Ao biv y solo un paciente con prolapso de la válvula mitral (la cual se presenta de 22-80% de los casos).

Las arritmias que se han reportado previamente son ventriculares, bloqueo AV y síndrome de QT largo, nosotros observamos un paciente con taquicardia supraventricular, bloqueo AV y de rama del haz de his, no así síndrome de QT largo. **Cuadro 2**

Ninguno de nuestros pacientes con **ED**, cursaron con daño cardiaco. En la literatura se menciona que es muy poco frecuente la DAo en la niñez, solo se encuentra en un 2.7% en menores de 14 años de edad, así como el prolapso de la válvula mitral se presenta en un 6%, esta última al tener solo 18 pacientes en nuestro estudio la posibilidad de presentación de este tipo de alteraciones cardiovasculares en nuestros niños, no se observó.<sup>19</sup> Es el síndrome de los 3 mencionados que tiene menos afección cardiovascular en niños y o adolescentes. Sin embargo, en edades mayores está escrito que también tienen la posibilidad de adquirir alguna alteración valvular o de la raíz de la aorta, por lo que es recomendable continuar su seguimiento, como está descrito en forma previa.<sup>7</sup> En estos pacientes la evolución de la función cardiovascular fue satisfactoria en todos ellos.

Con el síndrome de **LD**, solo tuvimos 3 pacientes.

Podemos observar que un importante número de pacientes con SM y LD presentan DAo, no así en los pacientes con ED. Aunque tenemos un número muy reducido de paciente en los de LD.

Hoy en día hay algunos adelantos de la ecocardiografía para valorar el índice de stress de la raíz de aorta (*stiffness*) y el módulo de elasticidad, que son factores de medición que nos ayudan a conocer la predisposición de los pacientes a la DAo.<sup>8,20</sup>

La morbi-mortalidad de los pacientes con SM y ED es buena, siempre y cuando se les tenga vigilancia cardiológica por lo menos cada año y en pacientes con inicio de dilatación seguimiento cada 6 meses con tratamiento profiláctico.

Es muy importante el diagnóstico temprano de estas enfermedades de la colágena, para darle un seguimiento exhaustivo y evitar las complicaciones. Para esto se deben emplear en niños y adolescentes los normogramas para peso y talla de los valores Z.<sup>3</sup>

El tratamiento profiláctico se basa en la experiencia de cada centro, sin embargo, el consenso hoy en día es iniciar el tratamiento con un diámetro arterial (aórtico o pulmonar) con un valor Z > +2 o 2.5, con atenolol vs. losartán o bien asociación de ambos y antioxidantes. En un estudio con niños y adultos jóvenes con SM no se encontraron diferencias significativas en la tasa de DAo, entre los grupos de tratamiento con losartán o atenolol.<sup>21</sup> Otro estudio mostró en población pediátrica que el losartán añadido a un  $\beta$ -bloqueador como tratamiento era más efectivo para proteger la progresión de la DAo.<sup>22</sup> Es aconsejable el trabajo coordinado con genetistas, oftalmólogos, ortopedistas, rehabilitadores y cardiólogos para un manejo integral de los pacientes.

Las limitaciones del estudio son el no contar con las determinaciones de las mutaciones genéticas de nuestros pacientes y el que nuestro seguimiento fue hasta los 18 años de edad.

## CONCLUSIONES

En los pacientes con los síndromes de Marfan y Loeys Dietz se presenta la afección cardiovascular desde la etapa infantil y adolescencia, no así en los pacientes con síndrome de Ehlers Danlos. La evaluación de la clase funcional de la NYHA es buena para los niños con Marfan y Ehlers Danlos, no así para dos de los tres pacientes



estudiados con Loeys Dietz. Ningún paciente requirió cirugía.

En todos ellos es recomendable continuar el monitoreo cardiovascular y su tratamiento preventivo, hasta la etapa adulta por la posibilidad de afección progresiva a nivel arterial y valvular, que son las principales causas de muerte en estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. Constanza CM. Aortopatías hereditarias. Ed. PROSAC (Programa de actualización continua de la sociedad Argentina de Cardiología) 2016; Mod 13; Fasc 1: 1-25.
2. Thomas YM, Aguilar TR. Manejo de la afectación cardiovascular en el síndrome de Marfan. *Cardiocor* 2011; 46: 89-96. doi: 10.1016/j.carcor.2011.05.008
3. Wozniak ML, Sabiniewicz R, Nowak R, Giliz MN, Osowicka M, Mielczarek M. New screening tool for aortic root dilation in children with Marfan syndrome and Marfan-like disorders. *Pediatr Cardiol* 2020; 41: 632-41. doi: 10.1007/s00246-020-02307-0. PMID: 32006082.
4. Mac Carrick G, Black JH, Browdin S, El-Hamamsy I, Frischmeyer G, Guerrero AL. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med* 2014; 16: 576-87.
5. Ekhomu O, Naheed ZJ. Aortic involvement in pediatric Marfan syndrome: a review. *Pediatr Cardiol* 2015; 36: 887-95.
6. Von Kodolitsch Y, De Backer J, Schuler H, et al. Perspectives on the revised Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome. *Appl Clin Genet* 2015; 8: 137-55. doi: 10.2147/TACG.S60472
7. Meester J, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, Loeys LB. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6: 582-94. doi: 10.21037/acs.2017.11.03. PMID: 29270370.
8. Manchola LA, Gran IF, Teixido TG, Lopez GF, Roses NF, Sabaté RA. Marfan syndrome and Loeys Dietz syndrome in children: A multidisciplinary team. *Rev Esp Cardiol* 2018; 71: 585-7.
9. Bradley TJ, Bowdin SC, Morel CF, et al. The Expanding Clinical Spectrum of Extracardiovascular and Cardiovascular Manifestations of Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *Can J Cardiol* 2016; 32: 86-99. doi: 10.1016/j.cjca.2015.11.007
10. Verstraeten A, Alaerts M, Van Laer L, et al. Marfan Syndrome and Related Disorders: 25 Years of Gene Discovery. *Hum Mutat* 2016; 37: 524-31. doi: 10.1002/humu.22977
11. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 32. doi: 10.1186/1750-1172-2-32.
12. Papagiannis J. Sudden death due to aortic pathology. *Cardiol Young* 2017; 27: S36-S42. doi: 10.1017/S1047951116002213
13. Ulici A, Jancik J, Lam TS, et al. Clevidipine versus sodium nitroprusside in acute aortic dissection: a retrospective chart review. *Am J Emerg Med*. 2017; 35:1514-1518.
14. Chen SW, Chan YH, Lin CP, et al. Association of long-term use of antihypertensive medications with late outcomes among patients with aortic dissection. *JAMA Netw Open*. 2021; 4: e210469.
15. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J 3rd, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022; 146: e334-e482. doi: 10.1161/CIR.0000000000001106.
16. Detaint D, Michelena HI, Nkomo VT, Vahanian A, Jondeau G, Sarano ME. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart* 2014; 100: 126-34.
17. Loeys BL, Dietz HC, Braverma C, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476-85.
18. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23: 465-95.
19. Atzinger CL, Meyer RA, Khoury PR, Gao Z, Tinkle BT. Cross-sectional and longitudinal assessment of aortic root dilation and valvular anomalies in hypermobile and classic Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr* 2011; 158: 826-30.
20. Akazawa Y, Motoki N, Inaba Y. Decreased aortic elasticity in children with Marfan syndrome or Loeys-Dietz syndrome. *Circ J* 2016; 80: 2369-75.
21. Bhatt AB, Buck JS, Zuflacht JP, Milian J, Kadivar S, Gauvreau K, et al. Distinct effects of losartan and atenolol on vascular stiffness in Marfan syndrome. *Vasc Med* 2015; 20: 317-25. doi: 10.1177/1358863X15569868.
22. Hsin H Ch, Mei HW, Jou KW, Chun WL, Shuenn N Ch, Chun A Ch, et al. Losartan added to  $\beta$ -blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 271-6. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.11.005.

## Síndrome de Wolf-Hirschhorn y facomatosis pigmento vascular: ¿coincidencia o asociación? Reporte de caso

### Wolf-Hirschhorn syndrome and pigment vascular phacomatosis: coincidence or association? Case report.

Sofía Sarai González García, Rodrigo Lomelí Valdez, Lorena Sofía Martínez García, Verónica Méndez García, María de la Luz Orozco Covarrubias

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) es una cromosomopatía que se produce por una delección en la región distal del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3). Se caracteriza por facies en "casco de guerrero griego", retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, retraso global del neurodesarrollo, epilepsia y alteraciones cardíacas. La facomatosis pigmento vascular (FPV) es un síndrome caracterizado por la asociación de malformaciones vasculares capilares y lesiones melanocíticas cutáneas congénitas con o sin alteraciones sistémicas.

**CASO CLÍNICO:** Recién nacido femenino de 37 semanas de gestación, que nació por cesárea por restricción de crecimiento intrauterino tipo I y pérdida de bienestar fetal. Se realizó el diagnóstico prenatal de SWH mediante amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) y al nacimiento mediante hibridación con fluorescencia *in situ* (FISH). Al nacimiento se corroboró la restricción de crecimiento intrauterino (menor al percentil 3), facies característica, alteraciones cardíacas y neurológicas y la presencia de melanocitosis dérmica y malformaciones vasculares capilares cutáneas.

**CONCLUSIÓN:** Se documenta por primera vez la presencia de SWH y de FPV en una paciente. El estudio genético en síndromes complejos es fundamental para entender su etiopatogenia.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de Wolf-Hirschhorn, facomatosis pigmento vascular.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) is a chromosomal disorder caused by a deletion in the distal region of the short arm of chromosome 4 (4p16.3). It is characterized by the presence of "Greek warrior helmet" facies, intrauterine growth retardation and postnatal stages, delayed psychomotor development, epilepsy, and cardiac abnormalities. Pigmentovascular phacomatosis (FPV) is a syndrome characterized by the association of capillary vascular malformations and congenital cutaneous pigmentary abnormalities.

**CLINICAL CASE:** A 37-weeks female newborn, obtained by cesarean section due to intrauterine growth restriction type I and loss of fetal well-being. Prenatal diagnosis of WHS was performed by multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA) technique and fluorescence in situ hybridization (FISH) at birth. Intrauterine growth restriction was confirmed at birth (weight below the 3rd percentile), characteristic facies, cyanogenic cardiopathy, encephalogram and neuroimaging alterations and unexpectedly aberrant Mongolian spot and cutaneous capillary malformations.

**CONCLUSIÓN:** Presence of WHS and phacomatosis pigmentovascularis in the same patient is documented for the first time. The genetic study in complex syndromes is essential to understand its etiopathogenesis.

**KEYWORDS:** Wolf-Hirschhorn syndrome, phacomatosis pigmentovascularis.

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México.

**Recibido:** 29 de junio del 2021

**Aceptado:** 2 de abril del 2024

#### Correspondencia

Sofía Sarai González García  
sofigonzalezgr@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

González-García SS, Lomelí-Valdez R, Martínez-García LS, Méndez-García V, Orozco-Covarrubias ML. Síndrome de Wolf-Hirschhorn y facomatosis pigmento vascular: ¿coincidencia o asociación? Reporte de caso. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (4): 294-300.

## ANTECEDENTES

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) es una cromosopatía causada por una deleción parcial en la región distal del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3). Por esta razón se considera un síndrome de genes contiguos.<sup>2</sup> La región crítica denominada *WHSCR* está afectada e involucra 3 genes: *WHSC1*, *WHSC2* (que regulan el desarrollo óseo) y *LETM1* (asociado al desarrollo de convulsiones).<sup>2</sup> El SWH fue descrito en 1961 por Cooper y Hirschhorn<sup>3</sup> y en 1965 Wolf *et al.*<sup>4</sup> confirmó la existencia de la primera deleción parcial en humanos.<sup>5</sup> Su incidencia es de 1/50.000 - 1/20.000 nacimientos, con predominio en el sexo femenino (2:1). Las diferencias en la prevalencia de este síndrome en diferentes países nos permiten afirmar que es un síndrome infradiagnosticado.<sup>1,6</sup>

La pérdida de material genético produce un espectro amplio de manifestaciones clínicas las cuales han correlacionado con la longitud de la deleción, aunque se ha descrito también heterogeneidad clínica.<sup>2</sup>

El fenotipo característico consiste en microcefalia con facies en: “casco de guerrero griego” con una frente ancha con una glabella prominente que se continua con un puente nasal prominente, hipertelorismo, exoftalmia, micrognatia, boca con comisuras labiales invertidas; asociado a retraso grave del crecimiento intrauterino y postnatal, trastornos del neurodesarrollo y epilepsia.<sup>1,2</sup>

En el ultrasonido prenatal se observan hallazgos característicos de SWH como la restricción de crecimiento intrauterino grave, características faciales como ausencia o hipoplasia del hueso nasal<sup>7</sup> y malformaciones fetales mayores como ectopia renal, defectos cardiacos complejos, anomalías cerebrales y en ocasiones labio y paladar hendido.<sup>8</sup>

La confirmación diagnóstica se realiza mediante detección de la deleción por medio de cariotipo en bandas en el 40-50% de los casos.<sup>9</sup> Las técnicas que ofrecen mayor sensibilidad son FISH y el análisis por microarreglos cromosómicos con una sensibilidad del 95-99%, las cuales comparan la magnitud de la deleción con el fenotipo; sin embargo, tienen como limitante la heterogeneidad clínica que presenta este síndrome.<sup>9</sup> Otra forma de realizar el diagnóstico es mediante el análisis genético de regiones subteloméricas por medio de MLPA.<sup>9</sup>

La deleción del gen *WHSCR1* en el cromosoma 4p16.3 puede ser una deleción de *novó* (50-60% de los casos), o una translocación no equilibrada con deleción en 4p y una trisomía parcial de un brazo cromosómico distinto en el 40-50% de los pacientes de los cuales alrededor del 15% son heredadas de un progenitor balanceado, por lo que se requiere estudio citogenético de los padres idealmente con FISH para detectar translocaciones crípticas.<sup>10</sup>

La facomatosis pigmento vascular (FPV) es un síndrome caracterizado por la asociación de malformaciones vasculares capilares y lesiones melanocíticas cutáneas congénitas con o sin alteraciones sistémicas. La FPV es esporádica y predomina en el sexo femenino. Actualmente se han descrito alrededor de 250 casos en la literatura mundial. En el Instituto Nacional de Pediatría la incidencia calculada es de 7.9 por 100 000 pacientes pediátricos y de 88 por 100 000 pacientes dermatológicos pediátricos.<sup>11</sup> La clasificación de la FPV se basa en la lesión melanocítica cutánea que se asocia con la malformación vascular capilar; Happle la divide en cuatro tipos: FPV cesioflámea (mancha en vino de oporto, *nevus flammeus* o *nevus cesius* + melanosis dérmica) la más frecuente (75%); FPV espilorósea, 10% de los casos (malformación capilar rosada + nevo spilus); FPV cesiomar mórea, 10% de los casos (malformación capilar

tipo telangiectásica congénita + melanosis dérmica) y FPV no clasificadas, +/- 5% de los casos (todas las combinaciones posibles de una malformación vascular capilar con una alteración pigmentaria cutánea como nevo anémico, nevo epidérmico, manchas café con leche, etc.<sup>23</sup> Las alteraciones extra cutáneas más frecuentes son: melanocitosis ocular (60%), hipertrofia de extremidades (57%), anomalías en neuroimagen (35%), glaucoma (31%) y convulsiones (19%). El diagnóstico es clínico.<sup>12</sup> La mayoría de los casos se han descrito en Japón, México y Argentina.<sup>13</sup>

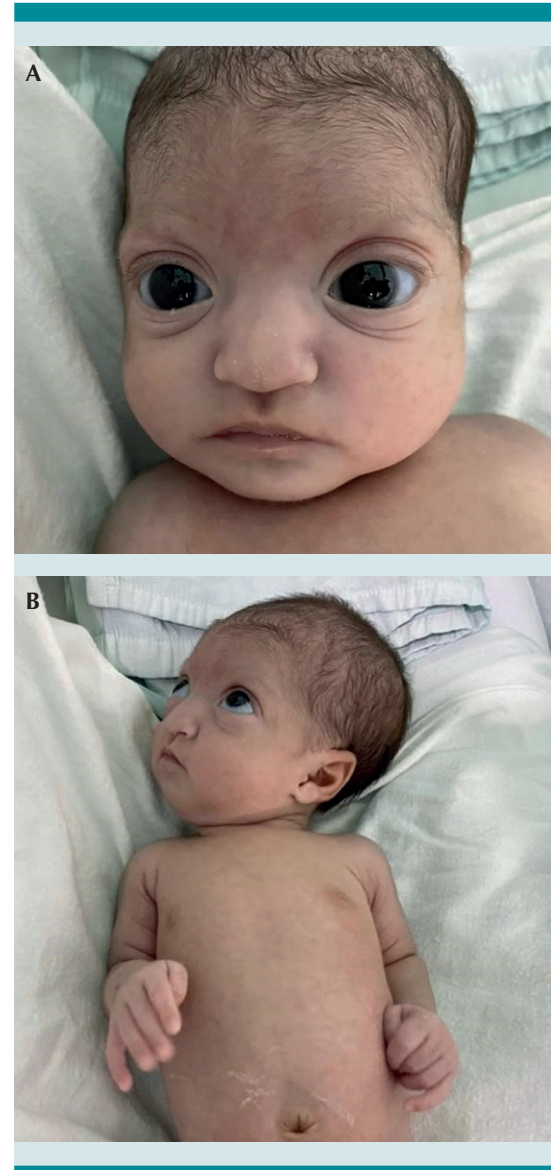
Presentamos el caso de un paciente con síndrome de Wolf-Hirschhorn y facomatosis pigmento vascular, no encontramos esta asociación descrita previamente en la literatura.

### CASO CLÍNICO

Paciente femenino con los siguientes antecedentes: Madre de 24 años, sana, hemotipo O positivo, sin antecedentes personales patológicos de relevancia. Producto del segundo embarazo intrauterino, aborto espontáneo previo. Control prenatal desde el primer trimestre de embarazo. Ultrasonido del segundo trimestre restricción del crecimiento intrauterino tipo 1 (<percentil 3). Nacida a término por vía abdominal a las 37 semanas de gestación, por retraso en el crecimiento intrauterino y estado fetal no tranquilizador. Peso 1810 g (-3.7 Z), talla 43 cm (-3.3 Z), perímetro cefálico 32 cm (-2.4 Z). Apgar 8-9-9, Silverman Anderson 0-3-5. Se realizó reanimación neonatal avanzada, requirió ventilación mecánica asistida durante 7 días.

A la exploración física paciente hipoactiva, cráneo dolicocefalo, fontanela anterior normotensa de 2 x 2.5 cm, facies con glabella prominente, mancha salmón en región frontal, cejas escasas y en forma de arco, hipertelorismo, proptosis ocular, implantación baja de pabellones auriculares, puente nasal ancho y aplanado, falta de proyección de pirámide nasal, paladar íntegro,

micrognatia (**Figura 1**), precordio rítmico, hiperdinámico con soplo holosistólico grado III,



**Figura 1. A)** Paciente de 30 días de vida extrauterina. Facies con glabella prominente, mancha salmón frontal medial, cejas escasas en forma de arco, hipertelorismo, proptosis ocular, puente nasal ancho y aplanado, falta de proyección de pirámide nasal y comisuras deprimidas. **B)** Paciente con posición de opistótonos, cráneo dolicocefalo, implantación baja de pabellones auriculares, cuello corto, clinodactilia y livedo reticularis en tórax anterior.

paraesternal izquierdo, predominante en región infraclavicular derecha, con desdoblamiento del segundo ruido pulmonar. Abdomen sin visceromegalias. Genitales externos femeninos, ano permeable, raquis íntegro, miembros superiores e inferiores íntegros, separación amplia entre primer y segundo orjejo de ambas extremidades inferiores. En la exploración neurológica destacó reflejo de prensión palmo-plantar disminuido al igual que glabellar y mentoniano, resto de reflejos de estiramiento muscular en extremidades +/-++++, ligera posición de opistótonos, sin movimientos anormales. En la exploración dermatológica se encontró dermatosis diseminada a tronco, extremidades superiores e inferiores caracterizada por manchas de coloración azul-grisácea de formas y disposición aberrantes, con superposición en algunas áreas con manchas en vino de oporto. **Figura 2)**

Estudios de laboratorio en parámetros normales. Radiografía toracoabdominal con cardiomegalia ICT 0.6. Ultrasonido abdominal con ectasia piélica del riñón izquierdo y quistes anaxiales bilaterales, de 7.8x9.8x11 mm y 12x11x13 mm, respectivamente. Estudio electroencefalográfico



**Figura 2.** Dermatitis diseminada a tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores. Note la presencia de manchas de coloración azul-grisácea y manchas en vino de oporto de formas y disposición aberrantes, así como la superposición en algunas áreas de la melanocitosis dérmica con las malformaciones vasculares capilares.

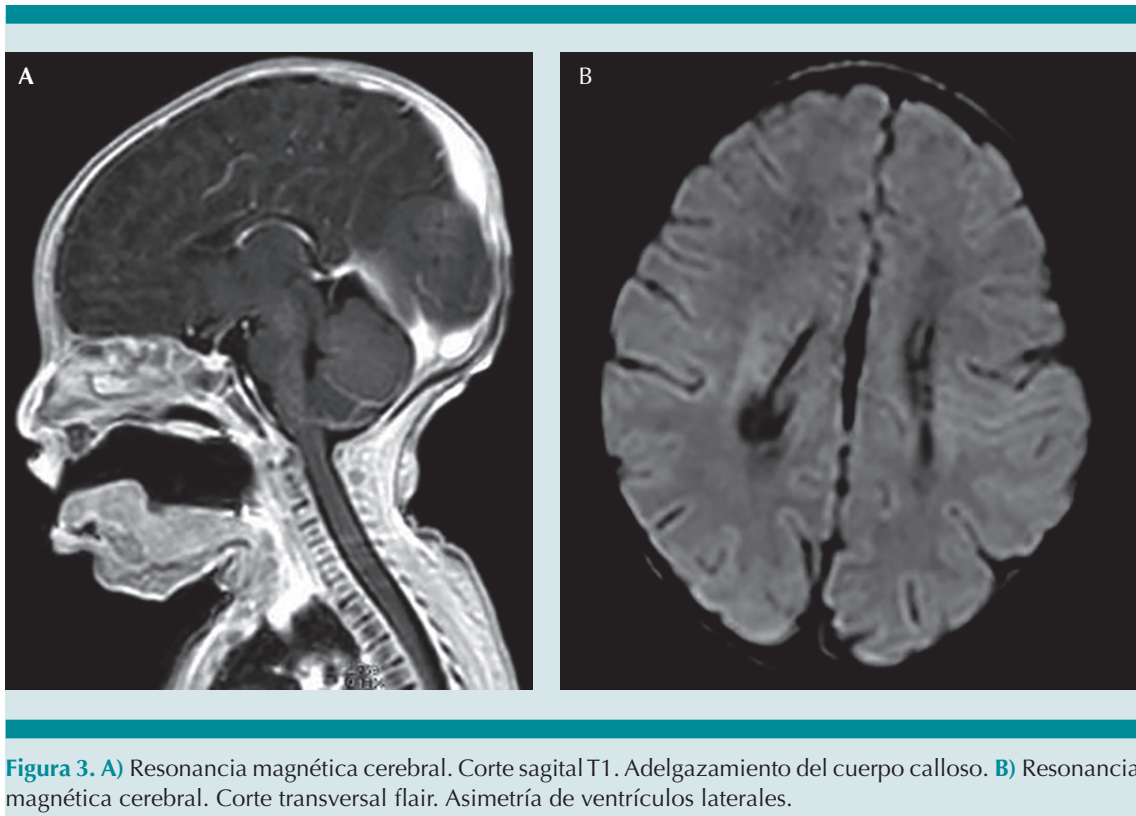
en reposo con vigilia anormal por disfunción cortico-subcortical generalizada. Resonancia magnética cerebral con imágenes quísticas periventriculares bilaterales de 4-7 mm de diámetro, atrofia cortico-subcortical, adelgazamiento del cuerpo calloso (**Figura 3A**) y asimetría ventricular (**Figura 3B**). Ecocardiograma con comunicación interauricular *ostium secundum* de 7.3 por 10 mm con flujo de izquierda a derecha, hipertensión arterial pulmonar moderada 48 mmHg, hiperflujo de válvula pulmonar de 30-35 mmHg, dilatación de cavidades derechas, FEVI del 68%.

Se realizó estudio genético prenatal por medio de MLPA detectando microdelección en 4p16.3 compatible con Síndrome de Wolf-Hirschhorn y se confirmaron los hallazgos al nacimiento mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH). Para evaluar riesgo de recurrencia, se realizó cariotipo a ambos progenitores con FISH con resultados normales.

Durante su estancia hospitalaria presentó alteraciones en la succión-deglución además de reflujo gastroesofágico que respondió a tratamiento farmacológico procinético. Se egresó con un peso de 3,000 g. con citas de seguimiento a genética, neurología, cardiología, urología, oftalmología pediátrica, audiología, rehabilitación y dermatología. A los ocho meses de edad presentó crisis de ausencia, por lo que se inició tratamiento con valproato de magnesio hasta la actualidad con adecuado control. Se otorgó estimulación sensorial múltiple y propioceptiva, terapia física e intervención temprana del lenguaje.

## DISCUSIÓN

El SWH es una enfermedad poco frecuente, debido al su reconocimiento de las personas afectadas a nivel mundial.<sup>14</sup> La prevalencia es mayor en el sexo femenino con una media de edad al diagnóstico de 14,34 meses (15 días-60 meses), edad gestacional media de  $36 \pm 2,56$



**Figura 3. A)** Resonancia magnética cerebral. Corte sagital T1. Adelgazamiento del cuerpo calloso. **B)** Resonancia magnética cerebral. Corte transversal flair. Asimetría de ventrículos laterales.

semanas, peso medio al nacimiento de  $1.936 \pm 592$  g, y perímetro cefálico medio de  $30,67 \pm 3,13$  cm.<sup>1</sup>

Las alteraciones genéticas son causa de restricción del crecimiento intrauterino y puede ser el único signo ecográfico de alteraciones genéticas como el SWH.<sup>15,7</sup> El 90% de los pacientes con SWH presentan alteraciones neurológicas, 80% con afectación estructural con adelgazamiento del cuerpo calloso, asimetría de ventrículos laterales y quistes periventriculares encontrados en nuestro caso.<sup>1</sup> Los hallazgos electroencefalográficos distintivos son los complejos mal definidos, ondas de elementos lentos y agudos en ráfagas largas y polipuntas.<sup>16</sup> En el 90% de los pacientes con SWH se presentan crisis clónicas unilaterales, tónicas o tónico-clónicas generalizadas de hasta 15 minutos de duración.

Se manifiestan entre 3 y 23 meses de edad con un pico de incidencia a los 12 meses de edad. El tratamiento de elección es el valproato de sodio en monoterapia.<sup>17</sup> Las cardiopatías congénitas se presentan en el 50%. La más frecuente es la comunicación interauricular (27%), seguida de estenosis pulmonar.<sup>9</sup> Las dificultades para la alimentación se asocian a hipotonía central, alteración en la succión-deglución y enfermedad por reflujo gastroesofágico; causando falla del medro, broncoaspiración, e infecciones de vías aéreas de repetición.<sup>9</sup> Las malformaciones del tracto urinario tienen una incidencia de 30-70%, nuestra paciente presentó ectasia piélica que condicionó reflujo vesicoureteral e infecciones del tracto urinario de repetición.<sup>18</sup> La mortalidad en los dos primeros años de vida es del 33%, asociada a infecciones respiratorias, insuficiencia cardíaca y muerte súbita.<sup>13,16,19</sup>

El asesoramiento genético se realiza mediante estudio citogenético a los padres. La detección de una translocación, sobre todo en padres jóvenes con antecedente de aborto espontáneo, contribuye al pronóstico reproductivo. No se encontró información familiar en relación a abortos u otros miembros con dismorfias ni retraso en el desarrollo. Al presentar un cariotipo normal de ambos progenitores, se considera un <1% de recurrencia en las siguientes generaciones.<sup>8</sup>

En 1947, Ota *et al.* describió la facomatosis pigmento vascular como una combinación de melanocitosis dérmica y malformación vascular capilar, actualmente hay alrededor de 250 casos publicados en la literatura.<sup>20</sup> Desde su descripción se han propuesto diferentes clasificaciones e independientemente de cual utilicemos nuestra paciente corresponde a la descripción original, al tipo más frecuente (Tipo 2) o cesioflámea, en una paciente femenina y mestiza. Es importante considerar que la FPV es una entidad nosológica de expresividad variable por lo que su asociación con alteraciones extra cutáneas son parte del espectro de la enfermedad. Las alteraciones extra cutáneas en la FPV se presentan en alrededor del 50% de los casos e incluyen principalmente afectación ocular, musculoesquelética y de sistema nervioso central.<sup>11,13</sup>

La fisiopatología de la FPV ha sido y continúa siendo ampliamente debatida, si bien se ha considerado un síndrome neurocutáneo<sup>13</sup> que explica la asociación de las alteraciones cutáneas y neurológicas en estructuras de origen ectodérmico, actualmente se considera un ejemplo del fenómeno de “manchas gemelas” en el cual hay una pérdida de heterogeneidad en un embrión que es heterocigoto para dos mutaciones diferentes durante la recombinación somática dando origen a tres líneas celulares diferentes, dos homocigotas para diferentes mutaciones (lo que explica la coexistencia de diferentes nevos) y la tercera heterocigota que no expresa ninguna mutación.<sup>21</sup> Sin embargo,

ninguna de las dos aseveraciones previas explica satisfactoriamente la heterogeneidad clínica de la FPV. También se han identificado mutaciones asociadas en el gen GNA11 y GNAQ, genes que codifican subunidades G $\alpha$  de proteínas G heterotriméricas, las cuales se han asociado a anomalías vasculares presentes en otros síndromes, como Sturge-Weber y PHACES.<sup>21</sup>

De acuerdo a lo descrito en la literatura y salvo algunas alteraciones informadas en algún caso aislado: el SWH y la FPV tienen algunas características en común como heterogeneidad en sus manifestaciones clínicas, predominar en el sexo femenino y cursar con alteraciones en diferentes órganos y sistemas, destacando que ambas entidades nosológicas cursan con alteraciones del sistema nervioso central.

El SWH y la FPV tienen diferencias importantes como: su origen genético (el SWH es una cromosomopatía, la FPV no), lesiones cutáneas definitorias (ausentes en el SWH, presentes en la FPV), alteraciones oftalmológicas (proptosis en el SWH, pseudo proptosis en la FPV, entre otras), alteraciones cardíacas (presentes en el SWH, ausentes en la FPV).

De acuerdo a lo anterior podemos decir que nuestra paciente presenta características distintivas del SWH y características distintivas de FPV, por lo que es razonable afirmar que tenemos dos síndromes en una sola paciente, lo cual, hasta donde sabemos, no ha sido descrito antes en la literatura.

Las alteraciones del sistema nervioso central presentes en el caso que presentamos (epilepsia, anomalías estructurales cerebrales, alteraciones en el electroencefalograma y trastornos en el neurodesarrollo) son alteraciones extra cutáneas que se pueden presentar tanto en el SWH como en la FPV. Esto plantea la posibilidad de la coexistencia de estos dos síndromes en una paciente o que la FPV sea parte de las altera-

ciones dermatológicas del SWH, o bien, de que eventualmente estemos ante un nuevo síndrome.

## CONCLUSIÓN

El SWH y la FPV son dos entidades nosológicas diferentes raras, encontrar las dos patologías en una sola paciente plantea la posibilidad de un nuevo síndrome. El estudio genético de estos pacientes podría explicar en un futuro su etiopatogenia. El abordaje de pacientes con patologías complejas como en el caso que presentamos debe ser integral y multidisciplinario.

## REFERENCIAS

- Blanco-Lago R, Málaga I, García-Ron A. Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Serie de 27 pacientes: características epidemiológicas y clínicas. Situación actual de los pacientes y opinión de sus cuidadores respecto al proceso diagnóstico. *Rev Neurol*. 2013; 57:49-56.
- Zollino M, Lecce R, Fischetto R, Murdolo M, Faravelli F, Selicorni A, Buttè C, Memo L, Capovilla G, Neri G. Mapping the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accepted WHS critical region and defining a new critical region, WHSCR-2. *Am J Hum Genet*. 2003 Mar;72(3):590-7.
- Cooper H, Hirschhorn K. Deletion of short arms of chromosome 4-5 in a child with defects of midline fusion. *Mamm Chromosom Newsl*. 1961;4(14):479-82.
- Wolf, U., Reinwein, H., Porsh, R., Schroter, R., & Baitsch, H. Defizienz am den kurze Armen eines chromosomes nr. 4. *Humangenetik*. 1965. 1, -397-413.
- Battaglia A, Carey JC. The delineation of WHS over six decades: advances in phenotype analysis and cytogenomic technology. *Am J Med Genet* 2021.
- DOI:10.1002/ajmg.a.62341.
- Sifakis S, Manolakos E, Vetro A, Kappou D, Peitsidis P, Kontodiou M, et al. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome confirmed by comparative genomic hybridization array: report of two cases and review of the literature. *Mol Cytogenet*. 2012;5(12):1-7.
- Sase M, Hasegawa K, Honda R, Sumie M, Nakata M, Sugino M, et al. Ultrasonographic Findings of Facial Dysmorphism in Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Am J Perinatol*. 2005;2: 99-102. DOI 10.1055/s-2005-837275.
- Xing Y, Holder J, Liu Y, Yuan M, Sun Q, Qu K, et al. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome: from ultrasound findings, diagnostic technology to genetic counseling. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(2):289-295. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4798-1>.
- Aviña JA, Hernández A. Síndrome de Wolf-Hirschhorn: Microdelección distal del brazo corto del cromosoma 4. *Rev. Chil. Pediatr*. 2008;79(1):50-53.
- Blanco-Lago R, Málaga-Diéguez I, Granizo-Martínez JJ, Carreira-García L, Barruz-Galián P, Lapunzina P, et al. Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Descripción de una cohorte española de 51 casos y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol*. 2017; 64: 393.
- Vidaurre-de la Cruz H, Tamayo-Sánchez L, Durán-McKinster C, Orozco-Covarrubias M de L, Ruiz-Maldonado R. Phakomatosis pigmentovascularis II A and II B: clinical findings in 24 patients. *J Dermatology* 2003 May 30 (5):381-8.
- Viada Peláez MC, Stefano PC, Cirio A, et al. Facomatosis pigmentovascular tipo cesioflammea: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e121-e124.
- Fernández-Guarino M, Boixeda P, de Las Heras E, Aboin S, García-Millán C, Olasolo PJ. Phakomatosis pigmentovascularis: Clinical findings in 15 patients and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:88-93.
- Esparza-García E, Cárdenas-Conejo A, Huicochea-Montiel JC, Aráujo-Solís MA. Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico. *Rev Mex Pediatr* 2017; 84(1):30-39.
- Ferreres García K, Viñuela Beneítez MC, Cervantes Reyna D, Blanco Soto P y Gámez Alderete F. Retraso del crecimiento intrauterino de causa genética: síndrome de Wolf-Hirschhorn. *Prog Obstet Ginecol*. 2017;60(1):75-78.
- Battaglia A, Carey JC. Seizure and EEG patterns in Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Brain Dev*. 2005; 27(5): 362-364. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03233.x>.
- Ho KS, South ST, Lortz A, Hensel CH, Sdano MR, Vanzo RJ, et al. Chromosomal microarray testing identifies a 4p terminal region associated with seizures in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Med Genet*. 2016;53(4):256-63. <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103626>.
- Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn Syndrome: A review and update. *Am J Med Genet C*. 2015; 169C: 216-223. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31449/>.
- Shannon NL, Maltby EL, Rigby AS, Quarrell OW. An epidemiological study of Wolf-Hirschhorn syndrome: life expectancy and cause of mortality. *J Med Genet*. 2001; 38: 674-9.
- Ota M, Kawamura T, Ito N. Phakomatosis pigmentovascularis. *Jpn J Dermatol* 1947;57:1-3.
- Kumar A, Zastrow DB, Kravets EJ, Belefors D, Ruzhnikov MRZ, Grove ME, et al. Extracutaneous manifestations in phakomatosis cesioflammea and cesiomarmorata: Case series and literature review. *Am J Med Genet A*. 2019 Jun;179(6):966-977. doi:10.1002/ajmg.a.61134.
- Sheth F, Akinde OR, Datar C, Adeteye OV, Sheth J. Genotype-Phenotype Characterization of Wolf-Hirschhorn Syndrome Confirmed by FISH: Case Reports. *Case Rep Genet*. 2012;2012:878796. doi: 10.1155/2012/878796. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23227376; PMCID: PMC3512217.
- Happle R. Phakomatosis pigmentovascularis revisited and reclassified. *Arch Dermatol*. 2005 Mar;141(3):385-8. doi: 10.1001/archderm.141.3.385. PMID: 15781681.



<https://doi.org/10.18233/apm.v45i4.2694>

## Enfermedad de Kawasaki y falla multiorgánica post COVID-19 en un paciente pediátrico: ¿Se trata de un Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C)?

### Kawasaki disease and Multiorgan failure syndrome after to exposure from COVID-19 in a pediatric patient: Is it a Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C)?

Angie Zonaly Vásquez Chavesta,<sup>1</sup> Jorge Enrique Silva Fiestas,<sup>1</sup> Marco Antonio Aza Santamaria<sup>2</sup>

#### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** A partir de la pandemia de COVID19, ha aparecido un síndrome Inflamatorio Multisistémico en pediatría (MIS-C o PIMS por sus siglas en inglés) similar a la enfermedad de Kawasaki.

**CASO CLÍNICO:** Lactante mayor con antecedente de COVID-19 desde hace 3 meses, con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki y sintomatología atípica.

**CONCLUSIÓN:** La incidencia de sintomatología similar a la de la enfermedad de Kawasaki ha aumentado tras la aparición y exposición del COVID-19, al tener sintomatología atípica se le ha denominado como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C o PIMS).

**PALABRAS CLAVES:** Síndrome mucocutáneo linfonodular, Covid-19, SARS-CoV-2, MIS-C o PIMS.

#### Abstract

**INTRODUCTION:** A Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C or PIMS) similar to Kawasaki disease has appeared since the COVID19 pandemic.

**CLINICAL CASE:** We present the case of an older infant with a history of COVID-19 for 3 months, with a diagnosis of Kawasaki disease and atypical symptoms.

**CONCLUSION:** The incidence of symptoms similar to that of Kawasaki disease has been increasing after the appearance and exposure of COVID-19, having atypical symptoms has been called a pediatric multisystem inflammatory syndrome.

**KEYWORDS:** Mucocutaneous Lymph Node Syndrome, Covid-19, SARS-CoV-2, MIS-C or PIMS.

<sup>1</sup> Médico cirujano, Universidad Católica Santo Toribio De Mogrovejo, Chiclayo, Perú.

<sup>2</sup> Médico cardiólogo pediatra, Servicio de pediatría, Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, Chiclayo, Perú.

**Recibido:** 21 de noviembre 2023

**Aceptado:** 8 de febrero 2024

#### Correspondencia

Jorge Enrique Silva Fiestas  
jorgesilvafiestas@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Vásquez-Chavesta AZ, Silva-Fiestas JE, Aza-Santamaria MA. Enfermedad de Kawasaki y falla multiorgánica post COVID-19 en un paciente pediátrico: ¿Se trata de un Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C)? Acta Pediatr Méx 2024; 45 (4): 301-306.

## INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19, se han publicado reportes de Europa y América del Norte que muestran que la infección por SARS-CoV-2 puede presentar manifestaciones y secuelas autoinmunes similares a la Enfermedad de Kawasaki (EK).<sup>1,2</sup> Esto como consecuencia de una lesión tisular directa o a través de la producción de autoanticuerpos.

Se ha reportado que la EK suele desarrollarse dentro de las dos a seis semanas posteriores a la exposición al virus SARS-CoV-2;<sup>3,4</sup> sin embargo, presentamos un caso clínico con la aparición de manifestaciones clínicas similares a la EK después de 12 semanas de exposición al virus, junto con hallazgos adicionales no reportados previamente. Se trata de un paciente pediátrico con falla multiorgánica y diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki con hallazgos atípicos post exposición a SARS-CoV-2.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de un año y siete meses procedente de la región de Cajamarca, Perú, con antecedente de prueba antigénica positiva para COVID-19 hace 3 meses, acude al servicio de urgencias por síndrome febril. En el primer día de la enfermedad, la madre refiere que el paciente ha presentado fiebre con pico máximo de 38.8°, irritabilidad y exantema polimorfo no vesiculoso en tórax. Los exámenes de laboratorio notificaron valores elevados de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). Al segundo día, se agregó ictericia en cuerpo y escleras, polipnea y edema en miembros inferiores. Un día después, se agregó inyección conjuntival bilateral, descamación en boca y región escrotal iniciando antibioticoterapia por sospecha de gastroenteritis al presentar disentería. Al cuarto día aparece hematuria y debido a la fiebre persistente, se planteó como sospecha diagnóstica EK iniciando tratamiento

con inmunoglobulina endovenosa a 2 gramos por kilo en 24 horas.

Durante el quinto día de la enfermedad, no presentó mejoría ni resolución de sintomatología, apareciendo el signo de “lengua en fresa”. Se decidieron tomar más exámenes complementarios como radiografía de tórax y ecografía abdominal para buscar compromiso de otros órganos. La radiografía mostró compromiso pulmonar (derrame pleural leve bilateral) y en la ecografía abdominal se encontró nefromegalia bilateral leve y ascitis escasa. En los exámenes de laboratorio destacó anemia, hiperbilirrubinemia, proteína C reactiva elevada, hipocalemia y plaquetopenia. **Cuadro 1**

El día 7 de la enfermedad, el paciente permaneció afebril, aparición de edemas en manos y pies, por lo que se agregó furosemida y se disminuyó la hidratación endovenosa. El paciente presentó hipotensión, frialdad distal y eventos de bradicardia, por lo que se le añadió adrenalina, habiendo mejoría en la presión arterial; sin embargo, persistieron los eventos de bradicardia por la noche, añadiéndole atropina. El paciente continuó somnoliento e irritable, con mayor compromiso multisistémico, por lo que se le aplicó una segunda dosis de inmunoglobulina a 2 gramos por kilogramo de peso y se le añadió un pulso de corticoide (Metilprednisolona 300 mg) al no haber mejoría, por lo que se le cataloga como “Síndrome inflamatorio multisistémico *Kawasaki like*”, siendo hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Fue evaluado por cardiología, en donde electrocardiograma reveló ritmo sinusal, trastorno de repolarización ventricular, hipertrofia ventricular izquierda, isquemia y bradicardia extrema. El ecocardiograma presentó fracción de eyección ventricular conservada (FEVI SIMPSON 64%), sin derrame pericárdico, función sistólica biventricular conservada, ramas pulmonares confluentes, función de válvulas cardíacas conservado, no ectasia ni dilatación de arterias coronarias.

**Cuadro 1.** Exámenes de laboratorio

Prueba	Primera hospitalización					Segunda hospitalización		
	Día 2 26/07	Día 3 27/07	Día 6 30/07	Día 11 5/08	Día 15 9/08	Día 1 27/8	Día 7 02/09	Día 9 04/09
Hemoglobina gr/dL	13.3	11.3	9.8	11.1	10.4	11.2	11.1	11.3
Leucocitos/ul	9900	6890	9920	16,340	13,710	10,340	8130	9900
Plaquetas/ul	-	239,000	118,000	150,000	257,000	41,000	97,000	122,000
PCR mg/dL	84.72	-	14.94	1.33	0.33	0.14	-	-
Albúmina g/L	36.9	40.4	21.20	22.90	37.80	-	-	-
AST U/L	551	182	39	39	27	27	-	-
ALT U/L	615	291	105	61	27			
Bilirrubina mg/dL	-	5.59	6.50	3.60	2	-	-	-
Creatinina mg/dL	-	-	-	0.39	-	0.39	0.45	-

En el día 9 las deposiciones fueron acólicas, la ictericia era marcada (++) y el hígado se palpaba a 3 cm del reborde costal derecho. La tomografía axial de abdomen sin contraste informó ascitis escasa. En el día 19 al paciente se le da de alta con resolución de la sintomatología, se planteó como diagnóstico final: Enfermedad similar a Kawasaki más falla multiorgánica post COVID 19.

Dieciséis días después del alta, se reevaluó y se encontró en el hemograma  $76 \times 10^9$  /L plaquetas, por lo que se decidió hospitalizar. Se diagnosticó trombocitopenia secundaria y se indicó continuar tratamiento con prednisona hasta completar 21 días. Su evolución fue favorable y fue dado de alta a los 9 días.

## DISCUSIÓN

La EK es una de las vasculitis más frecuentes en la edad pediátrica, principalmente en niños con ascendencia asiática, de etiología aún desconocida. En niños se da hasta en un 50 % más que en las niñas, el 80 a 90% de los casos ocurren en menores de cinco años.<sup>5</sup> El diagnóstico de EK se establece en base a criterios ya establecidos: fiebre de duración  $\geq 5$  días, acompañada de al menos cuatro de los cinco hallazgos: inyección

conjuntival bilateral; cambios en la mucosa oral, como labios inyectados o fisurados, faringe congestiva o lengua de fresa; cambios en extremidades como miembros superiores e inferiores, incluido el eritema de las palmas de las manos o las plantas de los pies, edema de las manos o los pies (fase aguda) o descamación periungueal (fase de convalecencia); exantema polimorfo y linfadenopatías cervical. Además, el diagnóstico se puede complementar con hallazgos bioquímicos como anemia, trombocitosis, hipoalbuminemia, nivel elevado de ALT o leucocitosis.<sup>6,7</sup>

La actual pandemia por COVID-19 afecta a niños y adultos. En los niños suele ser leve; sin embargo, se han reportado casos raros de afectación grave. En Reino Unido, se ha reportado la presentación de COVID-19 en niños con manifestaciones clínicas similares a la EK incompleta o síndrome de shock tóxico. Sin embargo; algunos niños cumplen los criterios para EK completa.<sup>8,9</sup> Esta afección se ha denominado síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C); también conocido como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PMIS), síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con SARS-CoV-2 (PIMS-TS), síndrome hiperinflamatorio pediátrico

o choque hiperinflamatorio pediátrico, la cual suele aparecer en niños previamente sanos, a diferencia de la enfermedad aguda grave por COVID-19, que ocurre con mayor frecuencia en niños con problemas de salud subyacentes.<sup>7,8,10,11</sup>

Las cinco características principales de MIS-C, según la OMS, son tener de 0 a 19 años con fiebre > 3 días y al menos dos de las siguientes manifestaciones: signos de inflamación mucocutánea, exantema o conjuntivitis bilateral no purulenta, hipotensión o shock, características de disfunción miocárdica, valvulitis, pericarditis o anomalías coronarias, coagulopatía y problemas gastrointestinales agudos, así como elevación de los marcadores inflamatorios sin otra causa microbiana obvia de inflamación más prueba de antígeno COVID-19/serología positiva o contacto con pacientes con COVID-19. Nuestro paciente presentaba la mayoría de los criterios; sin embargo, no se evidenciaron características de disfunción miocárdica, como ya se han reportado en otros casos.

La sintomatología en el MIS-C aparece después de 2 a 6 semanas de la infección aguda por SARS-CoV-2; sin embargo, se ha reportado que podría ocurrir hasta pasadas las 6 semanas, como el presente caso.<sup>10</sup> Así mismo, los síntomas clínicos que aparecen coinciden con los que presenta nuestro paciente. Estas incluyen fiebre persistente, diarrea, exantema, conjuntivitis, lengua en fresa, síntomas neurológicos (irritabilidad), síntomas respiratorios (polipnea) y edema en miembros inferiores. Estas manifestaciones clínicas también se reportaron en un grupo de pacientes pediátricos en Baja California, México; donde predominan manifestaciones gastrointestinales como dolor abdominal, vómitos, diarrea y náuseas, manifestaciones neurológicas como irritabilidad y crisis convulsivas, pero no se reportó ninguna manifestación respiratoria, a diferencia de un estudio en Lima en donde sí se presentaron estas últimas.<sup>11,12</sup>

Por otro lado, se han reportado que en la MIS-C existen otros hallazgos como choque, criterios completos de EK, lesión renal aguda, serositis (pequeños derrames pleurales y ascitis) y hepatomegalia. Estos hallazgos se presentan en nuestro paciente, y en comparación con otros estudios, no fueron comunes.<sup>12,13</sup> Los hallazgos bioquímicos que aparecen en los pacientes con MIS-C son linfopenia, neutrofilia, anemia leve, trombocitopenia, marcadores inflamatorios elevados (PCR, VSG, Dímero D, Fibrinógeno, Ferritina, Procalcitonina), troponinas elevadas, Hipoalbuminemia y enzimas hepáticas levemente elevadas. De todos ellos, destaca la aparición de trombocitopenia en nuestro paciente, ya que se presentó durante el episodio agudo y fue causa de su segunda hospitalización.

Actualmente existe como tratamiento de la enfermedad o síndromes con el fenotipo clínico e inmunológico semejante a MIS-C el uso de inmunomoduladores, el cual ha sido beneficioso para disminuir la necesidad de ingreso a terapia intensiva. Dentro de ellos se encuentra la inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV), esteroides, tocilizumab e infliximab. En pacientes que tienen una presentación de EK grave o con alto riesgo de resistencia se recomienda asociar la IGIV con esteroides.<sup>14</sup> En nuestro paciente la administración de inmunoglobulina no fue efectiva, pero hubo una mejoría clínica tras la administración de metilprednisolona asociada a su afección cardiaca, nos hace reafirmar el diagnóstico de enfermedad similar Kawasaki.

## CONCLUSIONES

La presentación clínica de COVID-19 en niños va desde estar completamente asintomáticos hasta síntomas de una infección del tracto respiratorio superior. En casos de severidad se le añade sintomatología gastrointestinal, pueden progresar a insuficiencia respiratoria, choque, alteraciones de la coagulación y falla renal.<sup>15</sup>

La causa de la EK sigue siendo desconocida, se ha visto que el SARS-CoV 2 se ha comportado como el desencadenante de la EK, por su gran respuesta inmunológica que causa.<sup>16</sup> Los niños que presentan COVID-19, tienen una desregulación inmunológica que suele cursar con sintomatología similar al de la EK, denominado síndrome inflamatorio multisistémico.<sup>16</sup> En la actualidad la incidencia de casos EK en Perú ha disminuido durante la pandemia, posiblemente por las medidas contra el SAR-CoV 2 que ha contribuido a una disminución de las infecciones virales, algunas asociadas a EK.<sup>17</sup>

En nuestra localidad se ha visto el aumento del número de casos de EK, por lo que se plantea que este aumento de casos se debe al gran número de niños con COVID-19. Nuestro caso expuesto difiere de los ya publicados en la región, al ser un paciente que no respondió satisfactoriamente a la IGIV y que tuvo varias complicaciones, como los casos reportados en Europa. Cabe mencionar que es importante documentar este tipo de casos, para contribuir a la comunidad científica.

Se han publicado diferentes series de casos en Perú sobre síndrome de Kawasaki, pero con sintomatología común y una historia de la enfermedad esperada y ya documentada. El caso presentado tiene una clínica distinta a las reportadas en nuestra región y una aparición de la misma, post exposición a la Covid-19 mucho tiempo después a lo reportada en la literatura.

## REFERENCIAS

- Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16 (8): 413–4. <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0448-7>
- Organización Mundial de la Salud. [sitio de internet]. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19: informe científico, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332095>.
- Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2021; 20 (4): 102792. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>
- Hernandez J, Herrera R, Lequerica P. ¿Qué sabemos de la enfermedad de Kawasaki y COVID 19? *Andes Pediatr* 2021; 92 (2): 281-7. [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2452-60532021000200281](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2452-60532021000200281)
- Noval M, Porritt R, Cheng M, Bahar I, Arditi M. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A novel disease that mimics toxic shock syndrome-the superantigen hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147 (1): 57–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.008>
- Montero R, Ruiz B, García A, Sombrero H, Varas J, Sánchez-Elvira L. Síndrome de inflamación multisistémica tras infección por SARS-CoV2. *Rev Cuba Med Intensiva Emerg* 2022; 20 (4). <https://revmie.sld.cu/index.php/mie/article/download/869/pdf>
- Mejía C, Sandí N, Salazar N. Actualización en enfermedad Kawasaki en población pediátrica. *Rev Medica Sinerg* 2020; 5 (6): e389. <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/389>
- Son M. Pediatric inflammatory syndrome temporally related to covid-19. *BMJ* 2020; 369: m2123. <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m2123>
- Giraldo-Alzate C, Tamayo-Múnica C, López-Barón E, Caicedo-Baez M, Piñeres-Olave B. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19. Revisión narrativa de la literatura a propósito de un caso. *Acta Colomb Cuid Intensivo* 2022; 22 (2): 137–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acci.2020.11.002>
- Calderón-Baldera K, Gutierrez W. Síndrome Kawasaki temporalmente relacionado a COVID-19 (Síndrome Kawasaki-Like) en pacientes pediátricos. *Rev Cuerpo Med HNAAA* 2020; 13 (2): 192–7. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2227-47312020000200014](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-47312020000200014)
- Barboza J, Chambergo-Michilot D, Velasquez-Sotomayor M, Silva-Rengifo C, Alarcon-Ruiz C, Rodríguez-Morales A, et al. Enfermedad de Kawasaki, enfermedad similar a Kawasaki y MIS-C asociado a COVID-19 en niños: revisión sistemática. *Infection* 2021; 26 (2): 137–44. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-93922022000200137](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922022000200137)
- García F, Flores J, Villarreal A, Salinas D, Lara P, Maldonado M, et al. Enfermedad de Kawasaki en un hospital pediátrico en México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2016; 73 (3): 166–73. [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462016000300166](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462016000300166)
- Guzmán J, Saldarriaga L, Castro R, Henao C. Enfermedad de Kawasaki. Reporte de un caso infrecuente en el adulto. *Rev Colomb Reumatol* 2019; 26 (2): 132–6. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-enfermedad-kawasaki-reporte-un-caso-S0121812318300288>
- Scheffler-Mendoza S, Toledo C, Castaño L, Gutiérrez A. Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (MIS-C/PIMS): bases inmunológicas que sustentan el tratamiento. *Acta Pediatr Méx* 2023; 44 (2): 146–60. <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/2326>

15. Salcedo L, Ponce M, Palomino A, Valencia M. Enfermedad de Kawasaki en pediatría: caso clínico. *Rev Colomb Salud Libre* 2021; 16 (2): e617897–e617897. <https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/rcslibre/article/view/7897>
16. Valentini P, Sodero G, Buonsenso D. The relationship between COVID-19 and innate immunity in children: A review. *Children (Basel)* 2021; 8 (4): 266. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33808490/>
17. Atamari-Anahui N, Cruz-Nina N, Huamani-Merma E. Incidencia de la enfermedad de Kawasaki antes y durante la pandemia por covid-19 en Perú. *Rev Colomb Reumatol* 2022; 29: S88–9. [10.1016/j.rcreu.2021.07.006](https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.07.006)

# Linfedema primario por enfermedad de Milroy: diagnóstico clínico a partir de un reporte de caso

## Primary lymphedema due to Milroy's disease: clinical diagnosis from a case report.

Abner Baquedano Ordoñez,<sup>1</sup> Martha Cano Rodríguez,<sup>2</sup> Arístides Barahona Andrade<sup>3</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** El linfedema primario (LP) es una condición generada por un fallo intrínseco en los vasos linfáticos, que conduce a la formación de edema de carácter crónico, de origen genético, con prevalencia de 1 en 100,000 personas. Es más frecuente en el sexo femenino y afecta principalmente extremidades inferiores. Una de sus formas, es la enfermedad de Milroy (EM), el cual corresponde menos del 10% de todos los LP, es una entidad rara, congénita, con herencia autosómica dominante y penetrancia variable, asociada a mutaciones del gen *FLT4*.

**CASO CLÍNICO:** Recién nacido pretérmino, masculino, que nació por vía cesárea producto de un embarazo de alto riesgo; padres sin antecedentes familiares de linfedema. Al nacimiento presentó edema bilateral en miembros inferiores, localizado en dorsos de ambos pies, con cambios locales; sin presentar otras anomalías. Debido a la presentación clínica se sospechó de LP por EM. Se realizaron múltiples estudios, entre ellos: ultrasonido de partes blandas encontrando edema de origen linfático, con malformaciones microcísticas de vasos linfáticos; hallazgos compatibles con la enfermedad. Se brindó manejo conservador debido a la corta edad del paciente, con su respectivo seguimiento multidisciplinario.

**CONCLUSIONES:** Es indispensable una evaluación clínica integral en el paciente. Dada la rareza de esta condición, se debe sospechar de EM en todo paciente que presente edema bilateral en extremidades inferiores desde el nacimiento, aún sin antecedentes familiares. El manejo multidisciplinario es imprescindible, así como el acompañamiento y vigilancia en la evolución fenotípica del paciente y su familia.

**PALABRAS CLAVE:** Linfedema primario; Enfermedad de Milroy; Linfedema congénito; *FLT4*.

### Abstract

**BACKGROUND:** Primary lymphedema (PL) is a condition generated by an intrinsic failure in the lymphatic vessels that leads to the formation of edema of chronic character, of genetic origin, with a prevalence of 1 in 100,000 people, being more frequent in the female sex and affecting mainly the lower extremities. One of its forms, Milroy's disease (MD), which corresponds to less than 10% of all LP, is a rare, congenital entity, with autosomal dominant inheritance and variable penetrance, associated with mutations of the *FLT4* gene.

**CLINICAL CASE:** Male preterm newborn, born by cesarean section as a result of a high-risk pregnancy; parents with no family history of lymphedema. At birth he presented bilateral edema of the lower limbs, localized in the dorsum of both feet, with local changes; no other abnormalities were present. Due to the clinical presentation, PL due to MD was suspected. Multiple studies were performed, among them; soft tissue ultrasound found edema of lymphatic origin, with microcystic malformations of lymphatic vessels; findings compatible with the disease. Conservative management was provided due to the young age of the patient, with the respective multidisciplinary follow-up.

<sup>1</sup> Médico en servicio social. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH), Tegucigalpa, Honduras.

<sup>2</sup> Médico especialista en pediatría. Servicio de Pediatría, Hospital General del Sur (HGS), Choluteca, Honduras.

<sup>3</sup> Médico especialista en angiología, cirugía vascular y endovascular. Policlínica San Rafael, Choluteca, Honduras.

### ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-3771-0335>

**Recibido:** 12 de diciembre 2023

**Aceptado:** 7 de mayo 2024

### Correspondencia

Abner Baquedano Ordoñez  
abnerbaquedano@yahoo.es

**Este artículo debe citarse como:** Baquedano-Ordoñez A, Cano-Rodríguez M, Barahona-Andrade A. Linfedema primario por enfermedad de Milroy: diagnóstico clínico a partir de un reporte de caso. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (4): 307-315.

**CONCLUSIONS:** A comprehensive clinical evaluation of the patient is essential. Given the rarity of this condition, MD should be suspected in any patient presenting bilateral lower extremity edema since birth, even without previous family history. Multidisciplinary management is essential, as well as monitoring and surveillance of the phenotypic evolution of the patient and family.

**KEYWORDS:** Primary lymphedema; Milroy's disease; Congenital lymphedema; *FLT4*.

## INTRODUCCIÓN

Se define como linfedema a una forma localizada de inflamación tisular causada por una excesiva retención de fluido linfático en el compartimiento intersticial, caracterizándose por inflamación crónica y fibrosis;<sup>1,2</sup> este se genera por anomalías en el desarrollo linfático (linfedema primario) o por el daño a vasos linfáticos (linfedema secundario o adquirido).<sup>3-6</sup>

El linfedema primario se ha dividido en tres tipos basados en la edad de inicio:<sup>4,5,7</sup> linfedema congénito o enfermedad de Milroy, está presente desde el nacimiento y está asociado a herencia autosómica dominante con historia familiar; linfedema precoz o enfermedad de Meige, se presenta después del nacimiento pero antes de los 35 años de edad, con inicio generalmente en la adolescencia en relación con la menarca; linfedema tardío, ocurre después de los 35 años.<sup>8-11</sup> El linfedema primario es una entidad rara en la edad pediátrica,<sup>10,12</sup> con una prevalencia estimada de 1 en 100.000 personas.<sup>10,13</sup> De los casos con linfedema primario, 10% corresponden a linfedema congénito, 80% a linfedema precoz y 10% a linfedema tardío.<sup>7,11</sup>

A continuación, presentamos un caso de linfedema primario por enfermedad de Milroy en un recién nacido masculino, sin antecedentes

familiares de linfedema, haciendo énfasis en los aspectos genéticos, clínicos y diagnósticos de este inusual padecimiento.

## CASO CLÍNICO

Recién nacido pretérmino, masculino, pequeño para la edad gestacional de 36.4 semanas (Peso al nacer de 2,010 gramos), producto de un embarazo de alto riesgo; madre de 16 años, procedente de área rural del sur de Honduras, de escasos recursos económicos, primigesta, condilomatosis genital, con controles prenatales durante su embarazo y serologías maternas normales, padre sano de 19 años; ambos sin antecedentes familiares de linfedema. Nacimiento por vía cesárea por trabajo de parto activo y condilomatosis genital materna, con APGAR 8 y 9 al primer y quinto minuto, respectivamente.

Al realizar el examen físico, llamó la atención el edema bilateral en miembros inferiores, localizado en ambos dorsos de los pies, más acentuado en el derecho, que se limitó hasta región malleolar; con cambios de coloración en la piel, pliegues profundos sobre los dedos de los pies y uñas displásicas (**Figura 1**); a la palpación se encontró edema firme, con fóvea, y sin cambios de temperatura, se terminó de examinar otros aparatos y sistemas sin encontrar anomalías ni evidencias de malformaciones.





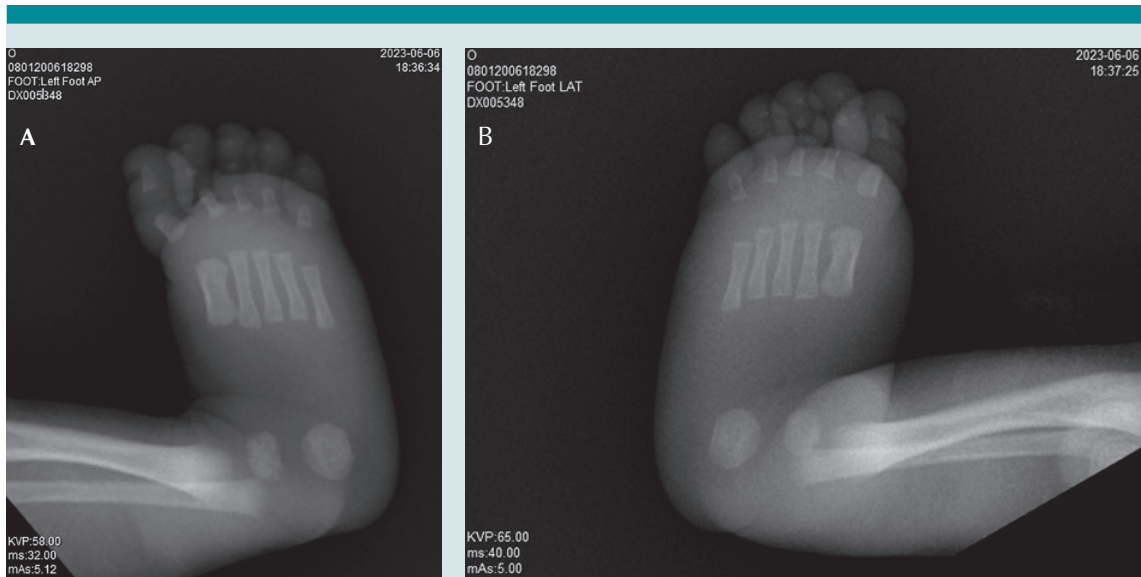
**Figura 1.** Linfedema congénito en miembros inferiores. **A)** Región dorsal. **B)** Región medial.

Se sospechó de linfedema primario por enfermedad de Milroy debido a la presentación clínica del edema en el paciente; sin embargo, no se encontraron datos de linfedema a la evaluación física de ambos padres, abuela paterna ni al interrogatorio de historia familiar por ambas partes.

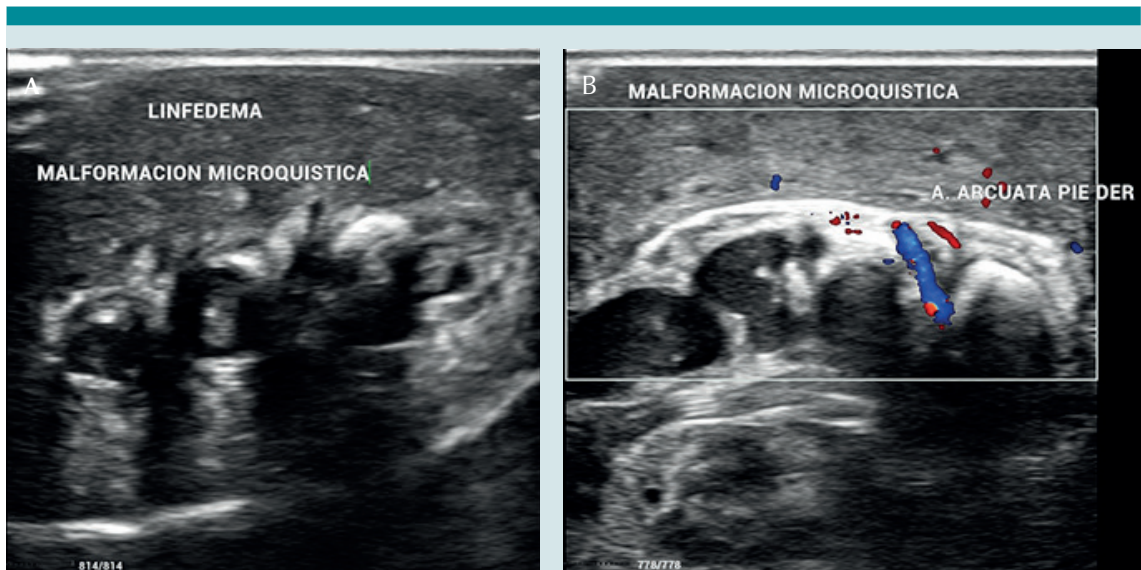
Se realizaron exámenes complementarios como hemograma completo, química sanguínea, proteínas totales, mediciones de albumina y proteinuria 24 horas, los cuales se encontraban dentro de sus parámetros normales; además, como estudios de imágenes se realizó ultrasonido abdominal en el cual no se encontraron malformaciones anatómicas, y radiografía de miembros inferiores que no mostró alteraciones significativas. **Figura 2**

Se interconsultó con el servicio de angiología y cirugía vascular, el cual realizó ultrasonido Doppler arterial y venoso de miembros inferiores, comprobando buen flujo sanguíneo; y ultrasonido de partes blandas encontrando edema de origen linfático, con malformaciones microquísticas de vasos linfáticos (**Figura 3**); hallazgos compatibles con la enfermedad.

Se brindó manejo conservador debido a la localización de dicho edema y por la corta edad del paciente, con consejería a los familiares sobre su seguimiento; manteniendo el cuidado de la piel de los pies, evitando traumas locales y observando si aparecieran posibles complicaciones. No se realizaron otros estudios ni procedimientos genéticos diagnósticos debido a no se cuentan con ello en nuestra región. Por último, se decidió egresar al paciente del centro hospitalario, con su respectivo seguimiento multidisciplinario de manera periódica. Posteriormente, un año después en cita de seguimiento, el paciente se encuentra en adecuado crecimiento y desarro-



**Figura 2.** Radiografía antero-posterior de extremidades inferiores, las cuales descartan anomalías óseas. **A)** Pie izquierdo. **B)** Pie derecho.



**Figura 3.** Ultrasonido de partes blandas de extremidades inferiores, mostrando malformaciones microquísticas de origen linfático (flechas). **A)** Pie izquierdo. **B)** Pie derecho.

llo, con disminución notoria del edema, siendo levemente perceptible en pie derecho. **Figura 4**

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Milroy (OMIM 153100), también conocida como linfedema hereditario tipo IA o enfermedad de Nonne-Milroy, es una entidad primaria infrecuente, congénita, con patrón de herencia autosómico dominante, caracterizado por edema firme en extremidades inferiores, y, en raras ocasiones, puede afectar los genitales y los brazos,<sup>13-16</sup> se presenta desde el nacimiento y se acompaña de historia familiar.<sup>9,15,17</sup>

En 1892 William Milroy describe una familia con linfedema de aparición congénita heredable, no doloroso, no progresivo y presente en los miembros inferiores.<sup>3,13,16</sup> William Osler en *The*

*principles and practice of medicine* comentó que el término linfedema fue designado por primera vez con el nombre de Milroy,<sup>7,8</sup> quien en 1928 sugirió que la obstrucción linfática pudiera corresponder con la causa subyacente.<sup>8</sup>

Desde la perspectiva epidemiológica, el linfedema primario es una enfermedad rara, con prevalencia de 1 en 100,000 personas e incidencia dos veces mayor en el sexo femenino.<sup>10,13,18,19</sup> Lo que hace aún más raro este caso, ya que nuestro paciente es del sexo masculino. El linfedema congénito representa menos del 10 % de todos los primarios<sup>1,7,11</sup> e históricamente todos los casos han sido clasificados como enfermedad de Milroy: sin embargo, se han reconocido múltiples mutaciones genéticas asociadas a esta enfermedad con similar comportamiento clínico al nacimiento. **Cuadro 1**<sup>1,20</sup>

A nivel mundial se han encontrado pocos reportes de casos,<sup>1</sup> se han descrito aproximadamente 200 casos en la literatura, la incidencia actual se desconoce, ya que los reportes se han hecho como casos aislados.<sup>7</sup> Hasta el momento, en Honduras no hay ningún caso reportado sobre esta patología.

En la enfermedad de Milroy se ha reportado defecto de un receptor específico de tirosinquinasa en los vasos linfáticos, la cual no puede ser fosforilada de manera correcta. El gen de esta enfermedad es un factor del receptor 3 de crecimiento endotelial vascular, *VEGFR3 (FLT4)*, que ha sido mapeado en la parte telomérica del cromosoma 5 (5q 34-q35) y que se expresa en el endotelio de los vasos linfáticos adultos normales.<sup>16,17,19</sup> La enfermedad de Milroy, no obstante de ser autosómica dominante, tiene una penetrancia variable,<sup>6,7,9</sup> en algunas familias, el trastorno es completamente penetrante, mientras que en otras, la penetrancia es incompleta (80-84%), lo que justifica que parientes de primera línea se muestren asintomáticos o que pasen desapercibidos.<sup>4,14</sup> Explicando el porqué nuestro paciente no contaba



**Figura 4.** Paciente un año después, en manejo conservador, mostrando notoria mejoría de su edema.

**Cuadro 1.** Genes de interés en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Milroy<sup>20</sup>

Gen(es)	Diagnóstico diferencial	MOI	Trastorno fenotípico de linfedema	Otras características clínicas
ADAMTS3	Síndrome de linfangiectasia-linfedema de Hennekam 3 (OMIM 618154)	AR	Edema generalizado congénito.	Características asociadas que incluyen dismorfismo facial y enteropatía perdedora de proteínas de gravedad variable.
BRAF KRAS LZTR1 MAP2K NRAS PTPN11 RAF1 RIT1 SOS1	Síndrome de Noonan	AD	Puede presentarse con edema congénito de las extremidades inferiores que puede resolverse o no. Las personas con Síndrome de Noonan pueden volver a presentar en la niñez o la edad adulta edema de las extremidades inferiores y los genitales. También puede haber una anomalía de la conducción linfática central que se presenta con reflujo quiloso, quilotórax y quilopericardio, que puede ser progresivo.	Facies características, talla baja, defecto cardíaco congénito y retraso en el desarrollo de grado variable. Otros hallazgos incluyen cuello ancho o palmeado, forma inusual del pecho con pectus carinatum superior y pectus excavatum inferior, criptorquidia, diversos defectos de coagulación y anomalías oculares.
CCBE1	Síndrome de Hennekam 1 (OMIM 235510)	AR	Edema generalizado congénito o de inicio en la infancia; afectación sistémica: por ejemplo, linfangiectasia intestinal. (característica cardinal) y derrames pleurales o Pericárdicos.	Discapacidad intelectual
FAT4	Síndrome de linfangiectasia-linfedema de Hennekam 2 (OMIM 616006)	AR	Edema generalizado de inicio en la infancia o la edad adulta.	Rasgos faciales dismórficos, microcrotia, Discapacidad intelectual.
KIF1	Microcefalia-linfedema-corioretinopatía (OMIM 152950)	AD	Edema indistinguible del de la enfermedad de Milroy; idéntico patrón de linfogammagrafía. La linfangiectasia intestinal puede ser una complicación.	Microcefalia, coriorretinopatía y (en la mayoría de las personas) dificultades de aprendizaje.
PIEZO1	<i>PIEZO1</i> -Displasia linfática generalizada relacionada con afectación sistémica (OMIM 616843)	AR	Edema generalizado congénito o de inicio en la infancia.	Hidropesía fetal, comunicación interauricular; Derrames pleurales o pericárdicos.
SOX18	Síndrome de hipotricosis-linfedema-telangiectasia (OMIM 607823)	AR AD	Linfedema de miembros inferiores de inicio en la niñez.	Pérdida de cabello y telangiectasia (particularmente en las palmas); defecto renal.
VEGFC	<i>VEGFC</i> Linfedema (OMIM 615907)	AD	Clínicamente indistinguible de la enfermedad de Milroy; pero el patrón de linfogammagrafía es diferente.	Venas varicosas.

MOI: modo de herencia; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.

con antecedentes familiares de linfedema. En esta enfermedad existe aplasia o hipoplasia de los vasos linfáticos,<sup>8,11,16</sup> con falla en drenaje de la linfa lo que lleva al acúmulo de proteínas en el líquido intersticial, esto con el acúmulo de fibroblastos explica el edema y la fibrosis,<sup>5,7,10</sup> principalmente de miembros inferiores.<sup>9,17</sup>

En la revisión de series publicadas, la expresión clínica más frecuentemente documentada de la enfermedad de Milroy es el edema que se presenta al nacimiento, que involucra el dorso del pie e inicialmente no se extiende por arriba de la rodilla, habitualmente de forma bilateral; cuando es unilateral la extremidad inferior derecha es la preferentemente involucrada.<sup>15,17,20</sup> Existen reportes en los que el edema se presenta además en miembros superiores y cara.<sup>10</sup> Dicho edema es firme a la palpación, deja fovea, la temperatura de la zona puede estar incrementada y se puede asociar a pliegues profundos sobre los dedos de los pies con sobreexposición de los mismos y uñas pequeñas displásicas.<sup>4,7</sup> No se acompaña de manifestaciones sistémicas.<sup>10,17</sup> Coincidiendo con las manifestaciones clínicas presentadas por el paciente, dicho edema solamente era localizado en extremidades inferiores, sin compromiso sistémico. Otras características a veces asociadas con la enfermedad de Milroy incluyen vascularización venosa prominente, hidrocele bilateral, celulitis recurrente, papilomatosis, verrugosis y xantomatosis.<sup>15,16,20</sup> sin embargo, estas alteraciones no estaban presentes en el recién nacido.

La enfermedad de Milroy se diagnostica mediante hallazgos clínicos en combinación de una prueba de imagen mediante técnicas de Medicina Nuclear y se confirma mediante pruebas genéticas moleculares.<sup>4,14</sup> La prueba diagnóstica de elección en los linfedemas primarios es la linfogammagrafía isotópica;<sup>17,18,20</sup> el hallazgo característico es la falta de captación de coloide radiactivo en los ganglios linfáticos ilioinguinales causada por escasez de vasos linfáticos o función anormal de los vasos de

las extremidades inferiores.<sup>4,14</sup> Ayudan en el diagnóstico: a) el ultrasonido de la extremidad puede excluir anomalías vasculares como fístula arteriovenosa; b) las radiografías simples pueden excluir anomalías óseas; c) la linfangiocintigrafía, usando inyección subcutánea de tecnecio demuestra la ausencia de vasos linfáticos, d) la microlinfografía fluorescente, usando un microscopio de fluorescencia, seguido de la inyección subdérmica de dextrán demuestra la falta de microlinfáticos; e) la resonancia magnética, útil para mostrar la anatomía de los troncos linfáticos proximales.<sup>7,16</sup> Las pruebas genéticas moleculares para *FLT4 (VEGFR3)* es el único gen que se sabe que está asociado con la enfermedad de Milroy.<sup>14</sup> Debido a las grandes limitantes respecto a pruebas genéticas y otros estudios avanzados, nuestro diagnóstico fue totalmente clínico, apoyado en ciertas pruebas de imágenes con los que se contaba.

Rara vez se asocia con complicaciones significativas,<sup>14</sup> entre los tumores más frecuentes que se desarrollan en la enfermedad de Milroy se incluyen angiosarcomas (síndrome de Stewart-Treves), sarcoma de Kaposi, linfomas, carcinoma basocelular, melanoma y carcinoma epidermoide.<sup>2,7,13</sup> El tiempo en el que la neoplasia se desarrolla puede oscilar de años a décadas.<sup>13</sup>

El linfedema por enfermedad de Milroy debe diferenciarse del edema no linfático, síndrome de Turner, síndrome de Noonan, síndrome de microcefalia-linfedema-corioretinopatía, síndrome de linfedema-distiquiasis, síndrome de linfedema y ptosis y linfedema hereditario tipo II (linfedema de Meige).<sup>14,16</sup> Se descartaron todas estas patologías por el tiempo de aparición, localización del edema, edad y medidas antropométricas proporcionales del paciente, ausencia en la asociación con otras malformaciones y hallazgos en los estudios realizados.

El método conservador ha sido un pilar fundamental y es la forma de iniciar el tratamiento

del linfedema.<sup>1,5,16,18</sup> Manejo que se prefirió para la corta edad y localización del edema en el paciente. El abordaje terapéutico consiste en el tratamiento sintomático del edema mediante terapia descongestiva manual, vendajes compresivos o medias de compresión y realizar ejercicio físico de forma regular acompañado de un buen cuidado de la piel,<sup>18-21</sup> con una amplia educación del paciente;<sup>16</sup> aunque existen técnicas quirúrgicas para los casos más graves.<sup>3,18</sup> No existe un tratamiento etiológico específico, por lo que el objetivo sería intentar disminuir el volumen del edema, reducir los síntomas y evitar las complicaciones.<sup>4</sup> En cuanto al pronóstico, es generalmente bueno cuando no existen malformaciones asociadas.<sup>1,5,18</sup> Como en el caso clínico descrito.

## CONCLUSIÓN

Es indispensable una evaluación clínica integral en el paciente, dada la rareza de esta condición, se debe sospechar de enfermedad de Milroy en todo paciente que presente edema bilateral en extremidades inferiores desde el nacimiento, aun así que no existan antecedentes familiares previos; en nuestro caso no se realizaron estudios genéticos correspondientes, debido a que no se cuentan con ello, sin embargo, se sugiere la realización de estos con el fin de apoyar en el diagnóstico y encontrar otros posibles genes implicados en esta patología. Además, el manejo multidisciplinario es imprescindible, así como el acompañamiento y vigilancia en la evolución fenotípica del paciente y su familia.

## REFERENCIAS

- García Román D, Ibarrollín Ulloa R, Tavio Reyes AL, León Bernal D, Pérez Concepción I. Linfedema congénito primario bilateral. Reporte de caso. *Gac Méd Espirit*. 2021;23(2):99-106.
- Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):1009-1020.
- Bolletta A, Di Taranto G, Chen SH, Elia R, Amorosi V, Chan JC, et al. Surgical treatment of Milroy disease. *J Surg Oncol*. 2019;1-7.
- Jordà Sirera N, Castro Quiroga A, Urriza Ripa I, Díaz Munilla L. Diagnóstico neonatal de síndrome de Milroy. A propósito de un caso. *Bol S Vasco-Nav Pediatr*. 2021;53:130-133.
- Neves C, Brito N, Mota L. Congenital Lymphedema. *Rev Nec*. 2017;26(1):68-70.
- Urbaneja Rodríguez E, Garrote Molpeceres R, Pino Vázquez MA, González García H. Linfedema congénito secundario a enfermedad de Milroy. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86(3):169-170.
- Domínguez Carrillo LG, Armenta Flores R, Domínguez Gasca LG. Linfedema congénito, enfermedad de Milroy. *Acta médica Grupo Angeles*. 2011;9(3):149-154.
- Cammarata-Scalisi F, Avancini RR, Orellana M, Pedroza LMJ, Salas D. Enfermedad de Milroy. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2013;11(2):94-98.
- Celis-Jiménez JJ, Barrios-Morales MD, Martínez-Zamora LV, Briceño-Berbesí SI, Betancourt-Salinas JD, Cammarata-Scalisi F. Derrame pleural en enfermedad de Milroy. *Avan Biomed*. 2013;2:43-47.
- Carreira Sande N, Rodríguez Blanco MA, Martín Morales JM, González Alonso N, Dosil Gallardo S, Cea Pereiro C. Linfedema primario precoz: una entidad a tener en cuenta. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73(6):366-367.
- Crespo Cobo MP, López Blanco ME, Gil Hernández MS, De Miguel Benadiba C, Alonso Álvarez B. Linfedema primario. *Rehabilitación*. 2010;44:8-13.
- Mortimer PS, Gordon K, Brice G, Mansour S. Hereditary and familial lymphedemas. En: Lee BB, Rockson SG, Bergan J, editores. *Lymphedema*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 29-43.
- Cheirif-Wolosky O, Ramírez-Hobak L, Toussaint-Caire S, Lammoglia-Ordiales L. Enfermedad de Milroy o linfedema primario congénito asociado a carcinoma espinocelular invasor. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2016;107(10):864-866.
- Gezginç K, Yazıcı F, Gök D. Prenatal diagnosis of Milroy's primary congenital lymphedema. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012;51(2):280-282.
- Gordon K, Schulte D, Brice G, Simpson MA, Roukens MG, Van Impel A, et al. Mutation in vascular endothelial growth factor-C, a ligand for vascular endothelial growth factor receptor-3, is associated with autosomal dominant Milroy-like primary lymphedema. *Circ Res*. 2013;112(6):956-960.
- Kitsiou-Tzeli S, Vrettou C, Leze E, Makrythanasis P, Kanavakis E, Willems P. Milroy's primary congenital lymphedema in a male infant and review of the literature. *In Vivo*. 2010;24(3):309-314.
- Sarica M, Gordon K, van Zanten M, Heenan SD, Mortimer PS, Irwin AG, et al. Lymphoscintigraphic Abnormalities Associated with Milroy Disease and Lymphedema-Distichiasis Syndrome. *Lymphat Res Biol*. 2019;17(6):610-619.
- Barral Mena E, Soriano-Ramos M, Pavo García MR, Llorente Otones L, de Inocencio Arocena J. Linfedema primario fuera del periodo neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2016;85(1):47-49.



19. Ouattara CZ, Kalmogho A, Yonaba C, Bouda CG, Yaméogo G, Kam L. Le lymphœdème congénital primaire: la maladie de Milroy: à propos du premier cas observé dans le Département de Pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo, Ouagadougou [Primary congenital lymphedema: Milroy disease: the first case observed in the Department of Pediatrics at the University Hospital Yalgado Ouedraogo, Ouagadougou]. *Pan Afr Med J.* 2017;27:21.
20. Van Zanten M, Mansour S, Ostergaard P, Mortimer P, Gordon K. Milroy disease. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaz GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
21. Bergmann A, Baiocchi JMT, Andrade MFCD. Conservative treatment of lymphedema: the state of the art. *J Vasc Bras.* 2021;20:e20200091.

## Adolescente con historia de malformación anorrectal, vejiga neurogénica y trasplante renal, con cuadro eruptivo fulminante

### Adolescent with a history of anorectal malformation, neurogenic bladder and kidney transplant, with fulminant eruptive symptoms.

Eduardo López Corella,<sup>1</sup> Carola Durán McKinster,<sup>2</sup> Juan Osvaldo Cuevas Alpuche,<sup>3</sup> Ximena Cortés Núñez,<sup>4</sup> Julio Maciel Mercado,<sup>1</sup> Karla Santos Jasso<sup>5</sup>

#### HISTORIA CLÍNICA

Joven de 17 años de edad que llegó al Instituto con un familiar con un cuadro de tres días de lesiones maculopapulares diseminadas, dolor lumbar, hiporexia y debilidad y con un episodio de colapso con caída en el baño.

Al triángulo de evaluación pediátrica se encontraba con pérdida del estado de conciencia, flácido, sin ventilación, con palidez generalizada. En la sala de choque se corroboró ausencia de pulsos centrales. Se le aplicaron maniobras de reanimación avanzadas. Se monitorizó y se observó actividad eléctrica sin pulso, por lo que se le administró adrenalina 1 mg intraóseo en dos ocasiones sin lograr circulación espontánea, se corroboró trazo isoelectrico en derivación de monitor y se declaró la hora de muerte a las 2 horas de su arribo. Se autorizó el estudio de autopsia con la restricción de no examinar la cavidad craneal.

La historia clínica de este niño se remonta a su nacimiento. Sin antecedentes heredofamiliares relevantes, fue producto de la tercera gesta de madre de 25 años en el momento de la concepción. Control prenatal

<sup>1</sup> Departamento de patología  
<sup>2</sup> Departamento de dermatología  
<sup>3</sup> Departamento de urología  
<sup>4</sup> Departamento de nefrología  
<sup>5</sup> Departamento de cirugía pediátrica  
Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

#### Correspondencia

Eduardo López Corella  
tarto006@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** López-Corella E, Durán-McKinster C, Cuevas-Alpuche JO, Cortés-Núñez X, Maciel-Mercado J, Santos-Jasso K. Adolescente con historia de malformación anorrectal, vejiga neurogénica y trasplante renal, con cuadro eruptivo fulminante. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (4): 316-325.



en Centro de Salud con más de seis consultas y tres ultrasonidos sin alteraciones. No tomó ácido fólico ni sulfato ferroso. El embarazo fue normoevolutivo y el niño nació por vía vaginal, con peso de 3,150 g y talla de 51 cm, APGAR 7/8, Capurro de 40 SDG. Al nacimiento se detectó malformación anorrectal con fístula recto vesical y fue trasladado a hospital de segundo nivel, donde se realizó colostomía y permaneció hospitalizado un mes. La onfalorrexia fue a la semana de vida. No tuvo lactancia materna.

A los 7 meses de edad fue revisado en el INP, se detectó ureterohidronefrosis bilateral III derecha y IV izquierda y reflujo vésico ureteral (RVU) izquierdo grado IV, vejiga neurogénica, con insuficiencia renal con creatinina sérica de 1.75 mg/dL, gammagrama renal con 20% de captación del riñón izquierdo y 80% del derecho y se practicó vesicostomía a los 3 años de edad.

A los 4 años de edad, previa corroboración de la resolución de la hidronefrosis y el RVU, se realizó descenso transrectal con ileostomía en asa y ligadura de fístula rectovesical, así como cierre de la vesicostomía. A los 5 años de edad se detecta nuevamente ureterohidronefrosis bilateral grado IV con vejiga pseudodiverticular, RVU izquierdo grado IV, parénquima renal muy adelgazado y creatinina de 1.46 mg/dl y  $\text{CO}_2$  de 15.5. Cuatro meses después se realizó nuevamente vesicostomía debido a la renuencia del niño y de la madre para efectuar cateterismo limpio intermitente.

A los 6 años de edad se efectuó reimplante ureterovesical derecho y cistoscopia. Por mal apego al cateterismo intermitente limpio, los estudios de control mostraron recidiva del RVU, por lo que a los 9 años de edad se hizo un nuevo reimplante ureterovesical derecho.

La insuficiencia renal crónica, ya avanzada progresó, por lo que a los 10 años se realizó cistoplastia de aumento con un segmento de

íleon, con conducto tipo Mitrofanoff y conducto tipo Malone en ciego como preparación para el trasplante renal. Dos años después se efectuó un nuevo reimplante ureterovesical con técnica mixta con el objetivo de asegurar ausencia de RVU y permitir un trasplante renal que se efectuó de donador cadavérico a la edad de 14 años. Para entonces el paciente llevaba 2 años de hemodiálisis.

El injerto renal dejó de funcionar por rechazo y el paciente estuvo de nuevo en diálisis, con seguimiento y supervisión irregular por parte de nosotros. El paciente tenía una discapacidad intelectual moderada y una red de apoyo familiar muy endeble. A lo largo de su manejo con nosotros, con 20 hospitalizaciones y prolongados abandonos al seguimiento, presentó numerosos cuadros infecciosos y recibió numerosos tratamientos además de manejo inmunosupresor por el trasplante renal.

## COMENTARIO DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA/ COLORECTAL

**Dra. Santos Jasso**

Dos situaciones son destacables en la evolución de nuestro paciente:

**Primera:** Las malformaciones anorrectales afectan a 1 de 5,000 recién nacidos y cerca del 30% de ellos pueden tener incontinencia fecal después de las cirugías correctivas, la mitad de ellos tiene espina bífida.<sup>1</sup> Para evitar las alteraciones sociales y secuelas psicológicas que implican la incontinencia fecal, se ha descrito el uso de enemas que de manera artificial mantienen limpio el colon y permiten evacuaciones del contenido fecal colónico programadas; éstos enemas los realizamos de manera retrograda, colocamos una sonda rectal con globo (Foley), inflamamos el globo de la sonda para que éste globo nos sirva como un tapón anorrectal que permita que el líquido en el recto-colon no se escape a través

del ano, se calcula un enema aproximado a dosis de 20 ml por kilogramo de peso de solución salina 0.9%, y con este volumen infundido a goteo continuo en un periodo de 20 minutos se pretende realizar una limpieza intestinal del colon, posterior a la infusión de la solución salina, la sonda se retira, desinflando el globo previamente y permitiendo la evacuación del líquido infundido junto con la materia fecal. El enema se considera exitoso si el paciente, posterior a la evacuación del enema, se mantiene limpio sin manchado fecal en un periodo de 24 horas, sin accidentes fecales. Con lo anterior pretendemos mejorar la calidad de vida.

Una vez que se ha comprobado que el enema rectal permite tener limpio a un paciente se puede ofrecer un procedimiento quirúrgico que permite la administración de un enema de forma anterógrada, este procedimiento, llamado apendicostomía, fue descrito desde 1990 por Malone y refiere un método donde el apéndice cecal es usada como un conducto para administrar el enema anterógrado;<sup>2</sup> una forma más fisiológica de administración del enema. El procedimiento incluye tomar la apéndice como conducto, se crea un mecanismo antirreflujo (plicándose la base del ciego sobre la apéndice); este mecanismo permite que, al tener el ciego lleno, oprima la salida del conducto apendicular el cual se encuentra como estoma hacia la piel. Este estoma de la apendicostomía puede hacerse en el cuadrante inferior derecho del abdomen, pero puede moverse hacia la región umbilical,<sup>1</sup> y a través del mismo, permite la introducción de una sonda directamente hasta el ciego que administra el enema anterógrado cada día.

**Segunda:** En los pacientes con malformación anorrectal e incontinencia fecal son frecuentes las malformaciones de mal pronóstico de la continencia fecal (cloacas con canal común mayor de 3 cm, o bien, pacientes masculinos con malformación anorrectal con fistula recto

vesical, y 50% de los niños con malformación anorrectal con fistula recto prostática); los cuales generalmente tienen índices sacros menores de 0.4, es decir, hipoplasia de sacro o agenesia de sacro,<sup>3</sup> en donde el recto se une a la vía urinaria muy alta, o genital en caso de niñas. Frecuentemente en estos niños, hasta un 50%, se asocia a malformaciones urinarias, siendo la disfunción vesical (vejiga neurogénica), la más grave de las afecciones asociadas. El procedimiento de cateterismo limpio intermitente, e inclusive la ampliación vesical, permiten preservar o mejorar la función renal, previniendo el deterioro del tracto urinario a lo largo de la vida, a través del vaciamiento urinario intermitente, y disminuyendo la presión vesical ejercida de las paredes vesicales en el drenaje de los uréteres, evitando con ello hidronefrosis y daño renal, siempre y cuanto los medicamentos antimuscarínicos no sean suficientes para disminuir a presiones vesicales adecuadas para conservar el funcionamiento renal, manifestados clínicamente como urgencia, nicturia, incontinencia urinaria<sup>4</sup> y valorada por datos urodinámicos que indiquen contracciones no inhibidas del detrusor presentes, aumento de presión vesical.

Asociado a estos datos urinarios, si el paciente presenta reflujo vesicoureteral, se deben realizar procedimientos antirreflujo uni o bilateral según sea el caso. Por tanto, dado la cercanía de las estructuras intestinales y vesicales, se planea hacer procedimientos en conjunto: cirujanos colorrectales y urológicos, que permitan mejorar la calidad de vida de éstos niños.<sup>5,6</sup>

En el caso de nuestro paciente se realizó una ampliación vesical, con reimplante vesicoureteral, además de un procedimiento tipo Mitrofanoff (procedimiento para realizar cateterismo limpio intermitente urinario a través de un conducto intestinal, apéndice específicamente)<sup>7</sup> como parte de abordaje urinario y un procedimiento de Neo-Malone para cateterismo del colon y aplicación de enema anterógrado.

El procedimiento de Mitrofanoff inicial, se realiza dividiendo la base de la apéndice cecal del ciego y suturándose la base apendicular en el ciego, posteriormente, se divide el mesoapéndice, conservando el vaso sanguíneo apendicular (rama de la arteria ileocecal) para permitir la movilización del conducto el cual se anastomosa a la vejiga a través de una procedimiento antirreflujo extravesical disecando la capa muscular y haciendo una anastomosis de mucosa vesical a mucosa apendicular y cerrándose la capa muscular disecada sobre la apéndice (procedimiento antirreflujo similar al descrito Gregoir);<sup>8</sup> se continúa con la ampliación vesical la cual se realiza con un parche intestinal de íleon (15 cm aproximadamente antes de llegar a la válvula ileocecal) el cual se apertura en el borde antimesentérico y se anastomosa a la vejiga, la cual previamente se abre en el eje anteroposterior o transversal, la anastomosis se realiza con suturas absorbibles; este parche permitirá no solo ampliar en capacidad, también romper la presión intravesical hidrostática que ejerce sobre el drenaje de los uréteres y riñones. **Figura 1**

Se finaliza creando un conducto que permita el acceso al ciego, el cual permita la cateterización del colon hacia el ciego para introducir los enemas anterógrados. Dado que el apéndice cecal fue utilizado para el cateterismo urinario, creamos un parche de colon que se tubulariza creando un nuevo conducto (Neo Malone). **Figura 2**

Durante la disección *post-mortem* pudimos realizar una disección de la vejiga con su conducto de cateterización (Mitrofanoff) y se identificó el orificio fistuloso a la pared abdominal que se continúa con el colon ascendente (Neo Malone).

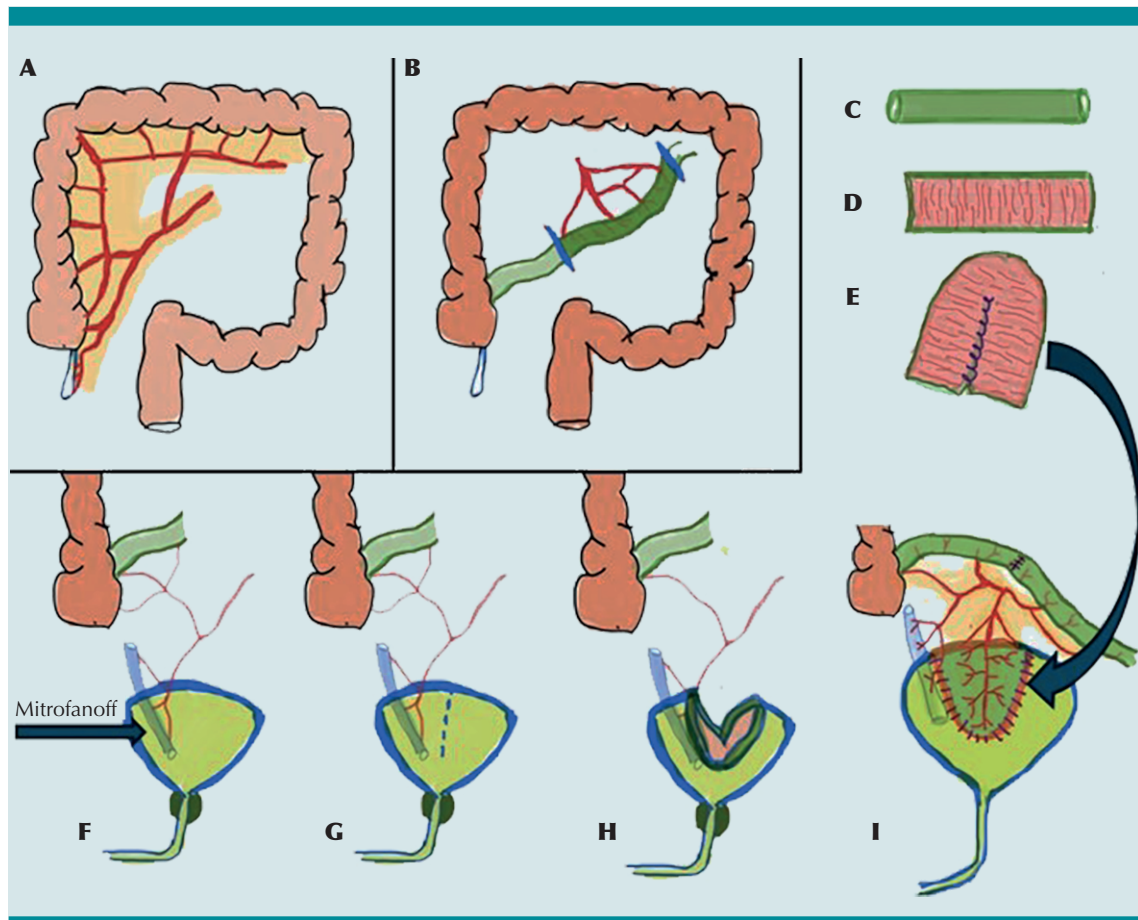
## COMENTARIO DE UROLOGÍA

### Dr. Cuevas Alpuche

Es el caso desafortunado de un niño con una enfermedad potencialmente catastrófica, nacido

en el seno de una familia con muchas limitantes para su cuidado y sin red social de apoyo. La asociación de Malformación Ano Rectal (MAR) con RVU e infecciones del tracto urinario es frecuente, particularmente en aquellos afectados con hidronefrosis y/o vejiga neurogénica.<sup>9</sup> La incidencia de RVU se ha reportado en 20 a 47% de los casos con MAR.<sup>10,11</sup>

Por tales razones, la Academia Americana de Pediatría recomienda en sus guías de manejo,<sup>12</sup> la realización de un cistoureterograma miccional en la etapa inicial de su valoración. En este niño, el RVU fue detectado en forma tardía, y aunque se efectuó colostomía oportuna como manejo de la Malformación Ano Rectal (MAR), el manejo del RVU en una vejiga neurogénica no fue atendido con la misma prontitud. Fue hasta los 7 meses de edad cuando se detectó a su ingreso al INP, cursando ya con evidente insuficiencia renal crónica (IRC) con Creatinina (Cr) de 1.7 mg/dL. Es sabido que la presencia de alteraciones de la función renal juega un papel importante en la mortalidad de niños con MAR.<sup>13</sup> Se efectuó una vesicostomía como procedimiento de derivación urinaria inmediata y temporal, lo que mejoró parcialmente el daño funcional renal (descenso de Cr a 1.46), pero la IRC es una entidad progresiva e irreversible desde su instauración. A los 4 años de edad, previa corroboración de la resolución de la hidronefrosis y el RVU por la vesicostomía, se realizó descenso transrectal con ileostomía en asa, ligadura de la fístula rectovesical, y cierre de la vesicostomía, iniciando cateterismo intermitente limpio (CIL), que es el manejo convencional de la vejiga neurogénica, manejo que no fue llevado a cabo por la familia. Debido a la severidad de la actividad neurogénica anormal de la vejiga, el RVU reapareció incrementando el daño renal, ameritando un reimplante ureterovesical derecho a los 5 años de edad, que evolucionó también en forma desfavorable debido al bajo apego al CIL. Finalmente, con una cistoplastia de aumento y nuevo reimplante derecho, se realizó el trasplante renal



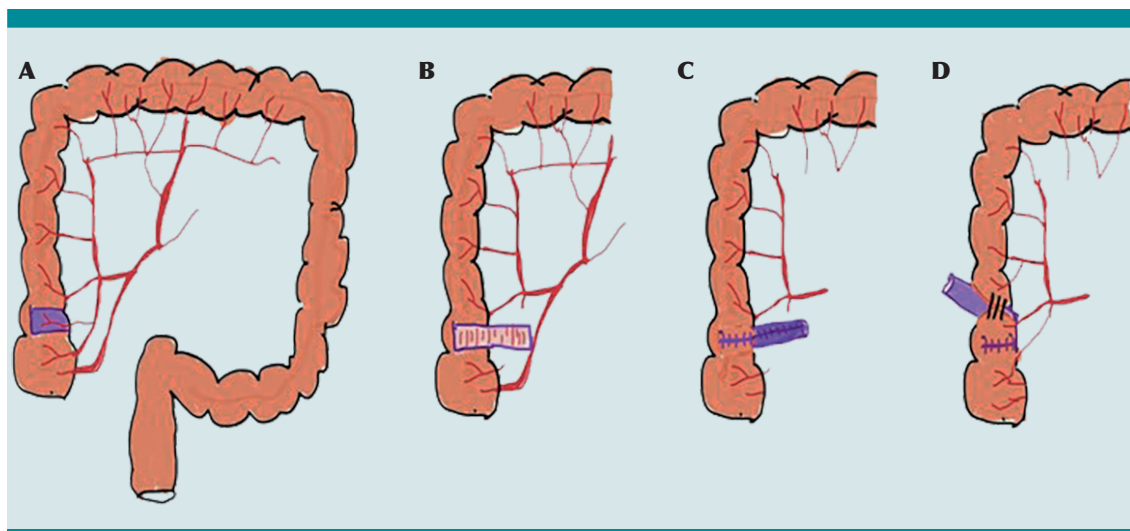
**Figura 1. Ampliación vesical con íleon y Mitrofanoff.** A) Irrigación apendicular, B) resección de segmento ileal a 15 cm de la válvula ileocecal, C) segmento ileal obtenido, D) segmento ileal abierto en el borde antimesentérico, E) segmento ileal que se anastomosa por uno de sus bordes laterales, F) se observa apéndice cecal la cual ya se encuentra anastomosada con técnica de reimplante extravesical a la vejiga, G) apertura anteroposterior de la vejiga, H) apertura vesical, I) Colocación del parche intestinal para ampliación vesical. (Ilustración original. Karla Santos Jasso).

mismo que sufrió el mismo daño, dado el escaso seguimiento de la disfunción vesical por parte de los tutores de apoyo.<sup>13</sup>

Este caso ilustra fehacientemente el pronóstico catastrófico de la vejiga neurogénica y el RVU cuando su detección es tardía, por negligencia o ignorancia, distraída en este caso por la MAR evidente, a la que se atendió oportunamente. Esta situación se vio agravada en un niño carente de una familia y entorno social solidarios

y conscientes de su elevado riesgo de deterioro vital; eso y el daño renal severo e irreversible limitaron toda posibilidad de recuperación de la salud mediante los procedimientos efectuados, con un final dramático producido por la enfermedad exantemática en un paciente altamente vulnerable en sus mecanismos de defensa.<sup>14</sup>

Consideramos que casos como el presente, deben despertar la atención sobre la imperiosa necesidad de mejor capacitación de pediatras de



**Figura 2. Ampliación vesical con íleon y Mitrofanoff.** **A)** Irrigación apendicular, **B)** resección de segmento ileal a 15 cm de la válvula ileocecal, **C)** segmento ileal obtenido, **D)** segmento ileal abierto en el borde antimesentérico, **E)** segmento ileal que se anastomosa por uno de sus bordes laterales, **F)** se observa apéndice cecal la cual ya se encuentra anastomosada con técnica de reimplante extravésical a la vejiga, **G)** apertura anteroposterior de la vejiga, **H)** apertura vesical, **I)** Colocación del parche intestinal para ampliación vesical. (Ilustración original. Karla Santos Jasso).

primer contacto que identifiquen las alteraciones con elevado riesgo de daño severo a funciones vitales del niño, e incidan en el rápido manejo especializado de esas alteraciones amenazantes, y ofrezca mejores oportunidades de recuperación a niños con malformaciones complejas.

## COMENTARIO DE NEFROLOGÍA

### Dra. Cortez Núñez

El paciente fue atendido por el departamento de nefrología desde los 6 años de vida, enviado por el servicio de urología al contar con un diagnóstico de uropatía obstructiva y reflujo vésico ureteral grado IV, entre otros. Se inició un plan médico para Enfermedad Renal Crónica (ERC) al contar con Índice de filtrado glomerular estimado por talla de 24.34ml/min/1.73 con creatinina de 1.9mg/dl, la cual mejoraba en ocasiones al cese de las agudizaciones y le permitió, mantenerse hasta los 12 años sin terapia

de sustitución renal. Fue necesario el uso de terapia de sustitución con hemodiálisis durante aproximadamente 2 años.

Los esfuerzos por urología y el resto de equipo quirúrgico fueron verdaderamente importantes, ya que de no instalarse a tiempo todas las correcciones y desde la edad temprana en que ocurrieron, el paciente hubiera perdido la función renal desde los primeros años de vida. Idealmente los pacientes deben ser referidos al servicio de Nefrología desde el conocimiento de enfermedades urológicas o aquellas que en general representan un riesgo para la función renal. Las nefropatías y uropatías congénitas más relevantes como causa de ERC en la infancia son las uropatías obstructivas y la nefropatía por reflujo, ambas presentadas en este paciente.

El mecanismo fisiopatológico en la obstrucción al flujo urinario de cualquier etiología inicia una secuencia compleja de acontecimientos.

Los principales mecanismos implicados son: aumento de presión, disminución del flujo renal, desbalance entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras (especialmente renina-aldosterona y prostaglandinas) e invasión del espacio intersticial por macrófagos y fibroblastos. A estos factores de la enfermedad de base se agrega un factor aún más importante que consideramos entorpece los esfuerzos terapéuticos y que es el mal apego al tratamiento. Para los múltiples servicios que trataron a este niño era evidente la red de apoyo disfuncional, incluso estuvo en seguimiento de forma permanente por el servicio de CAIM (Clínica de Atención Integral al Niño Maltratado) desde su ingreso al Instituto Nacional de Pediatría ante no definirse en un inicio la guardia y custodia del mismo. Esto entorpeció el control de la ERC ya que, al no contar con un cuidador establecido, el tratamiento no era administrado de forma correcta, provocando así mayores complicaciones propias de la ERC como desequilibrio hidroelectrolítico, trastorno mineral óseo y aceleración en el deterioro de la función renal. Se ofreció trasplante de donador fallecido ante no contar con una propuesta para donador vivo relacionado. El donador vivo relacionado constituye en la ERC la mejor propuesta de terapia de sustitución renal, ya que mejora la supervivencia del paciente al ofrecer mayor tiempo de vida para el injerto y por lo tanto para él mismo. Cabe mencionar que se trató de priorizar su ingreso a la lista de donador fallecido ante la urgencia de mejorar su calidad de vida y fortalecer la red de apoyo del único cuidador con el que el paciente contaba. Ante este escenario social, muchas veces es complicado completar el escenario ideal del trasplante como el esquema básico nacional de vacunación o las vacunas indicadas para proceder de forma ideal, previo a un trasplante.

Aunado a todas las comorbilidades que condicionaban mayor vulnerabilidad al mismo, se realiza trasplante renal donador fallecido y presenta un retraso en la función del injerto. Los

pacientes con función renal retrasada tienen un riesgo de pérdida de injerto un 41% mayor que los que tienen función renal inmediata, y este riesgo es superior en el primer año de trasplante y además, un 38% de riesgo de rechazo agudo. Dado lo anterior, en un paciente con riesgo de pérdida del injerto primariamente dato por Retraso en la función del Injerto más continuar con riesgo urológico (vejiga neurogénica), el pronóstico del injerto renal desde su inicio, era incierto.

El paciente continuó con historia de desapego al tratamiento; en este Instituto es el principal problema que presenta el servicio de nefrología como predictor del tiempo de vida del injerto. El escenario multiplicó eventos que vulneraban aún más su salud y calidad de vida. Las determinaciones de creatinina sérica documentadas en las últimas citas oscilaban entre 2 y 3 mg/dl, llevándolo ya a estar cerca de terapia de sustitución renal con hemodiálisis. El desenlace fatal consideramos pudo haber sido prevenido al ser vacunado previamente, sin embargo, no hubiera detenido el último paso hacia el estadio terminal de la ERC que estaba en pronóstico de corto plazo.

## COMENTARIO DE DERMATOLOGÍA

### Dra. Durán McKinster

Se solicitó una interconsulta al Servicio de dermatología por parte del departamento de patología. Acudimos a la sala de autopsia donde analizamos las lesiones cutáneas de un cadáver de un adolescente.

Presentaba un exantema vesicular generalizado, con predominio de cabeza y tronco, con lesiones en diferente fase de evolución que incluían incontables vesículas, algunas de contenido claro y otras de contenido hemorrágico, numerosas lesiones ya en fase de pústulas otras umbilicadas mientras que otras ya presentaban costra sanguínea.

La diversidad de lesiones vesiculares presentes al mismo tiempo son características de varicela y la presencia de vesículas hemorrágicas son patognomónicas de varicela hemorrágica.

La presencia de costras nos permite deducir que la evolución era de 5 a 7 días, ya que las pápulas iniciales van cambiando a las otras formas cada 24 horas.

La varicela hemorrágica es poco frecuente y se presenta exclusivamente en pacientes inmunosuprimidos, como era el caso de este paciente. El contagio debió ser 2 a 3 semanas previas, de un individuo con varicela o herpes zóster. El diagnóstico no se hizo en vida ni recibió tratamiento antiviral, llevándolo a la diseminación visceral generalizada y muerte.

### COMENTARIO ANATOMOPATOLÓGICO

Dres. Maciel Mercado y López Corella

Al recibirse el cuerpo de este joven en el Departamento de patología, destacaban las lesiones eruptivas diseminadas maculopapulares con vesículas y costras que afectaban toda superficie cutánea (**Figura 3**). La Dra. Durán de Dermatología acudió de inmediato a la sala de autopsias

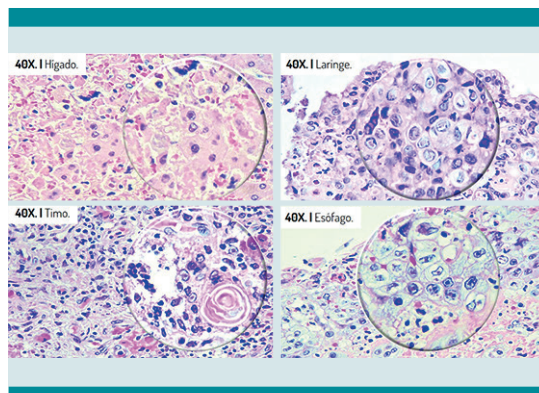


**Figura 3. Varicela hemorrágica diseminada.** Exantema vesicular generalizado con lesiones en diferentes fases de evolución.

y determinó que se trataba de una varicela hemorrágica. El estudio completo de la autopsia constató que las lesiones con el efecto citopático característico de varicela se encontraban en piel y ampliamente diseminadas en órganos internos. Las había en boca, faringe, esófago y tráquea. en hígado, páncreas y timo, colon y vejiga. **Figura 4**

Las lesiones eran de necrosis tisular con células que mostraban inclusiones intranucleares eosinófilas y basófilas con formación de pericariones por fusión de células infectadas. Entonces, este chico con una malformación anorrectal corregida por cirugía, con repetidos reimplantes ureterales y un trasplante renal, falleció con una varicela hemorrágica diseminada. No pudimos estudiar el cerebro que podría haber aportado datos adicionales sobre el cuadro final.

La autopsia enriquece esta información y la coloca en contexto. El peso de 31 kg (percentila.010/<0.5 de CDC.) y la talla 140 cm (percentila 0.1/0.5 de CDC), están muy por debajo de lo esperado para su edad y su aspecto general era de una desnutrición avanzada. En la pieza del aparato urinario/colorrectal y la reconstrucción vesical con una porción de ileon se aprecian las lesiones vesiculosas de varicela



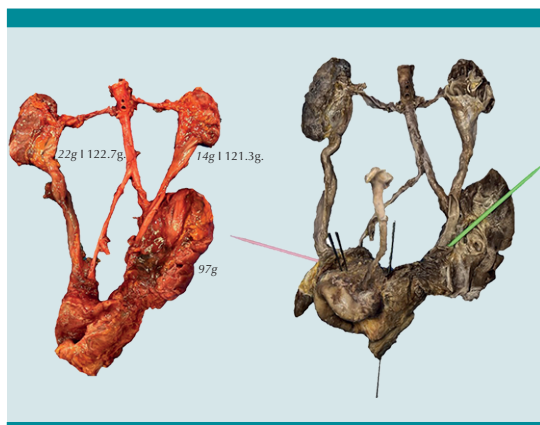
**Figura 4. Efecto citopático de varicela.** Lesiones en hígado, laringe, timo y esófago, con necrosis y células infectadas con inclusiones intranucleares. Son idénticas a las encontradas en piel.

en la mucosa tanto de vejiga como de íleon.  
**Figuras 5 y 6**

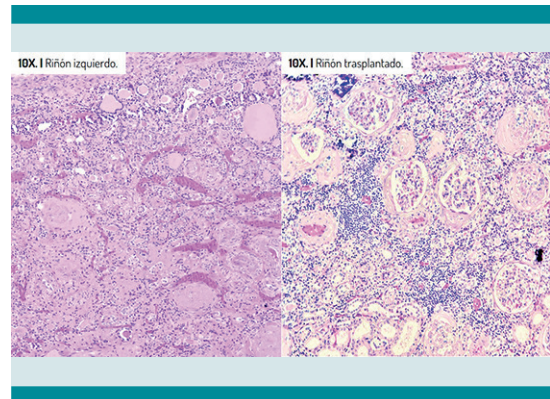
Los riñones nativos son pequeños y escleróticos y el estudio microscópico reveló una pielonefritis crónica avanzada con extensa fibrosis. El injerto renal también tenía una pielonefritis extensa con obliteración glomerular (**Figura 7**). El niño no



**Figura 5. Vejiga ampliada.** La porción vesical (derecha) y la ampliación con íleon (izquierda). En ambas, lesiones vesiculares de varicela en la mucosa.



**Figura 6. Aparato urinario y ampliación vesical. Pieza de autopsia.** Los riñones nativos pequeños y fibróticos y el riñón trasplantado. Hay marcada dilatación de ureteros, el izquierdo anastomosado al trasplante. Vejiga ampliada con una prolongación tubular hacia el ombligo (Mitrofanoff).



**Figura 7.** Los riñones nativos, aquí el izquierdo, tienen histología de riñón terminal con extensa esclerosis glomerular, atrofia tubular, inflamación crónica y fibrosis intersticial. El riñón trasplantado con pielonefritis crónica extensa, glomerulos escleróticos y fibrosis periglomerular.

tenía parénquima renal funcional y dependía de diálisis.

La autopsia da cuenta del prolongado y doloroso encadenamiento de padecimiento en este niño a lo largo de toda su vida y a los diversos y reiterados intentos de resolver su situación; apunta asimismo al evento final que precipitó su deceso y que nos deja una enseñanza importante.

En nuestra experiencia institucional, que incluye en la actualidad 36 autopsias en niños con varicela a lo largo de 50 años, vemos que esta enfermedad, tenida por benigna y autolimitada, puede tener un desenlace fatal. En 19 de estos niños, que tuvieron una infección viral diseminada, como nuestro paciente, debilitado e inmunosuprimido, casi todos tenían un estado de inmunocompromiso (leucemia, trasplante renal, otras enfermedades crónicas debilitantes) mientras que en la mayoría los 17 niños con infección por varicela y sin evidencia de inmunocompromiso, la varicela estuvo limitada a piel y los niños murieron por infecciones bacterianas sobreagregadas<sup>14</sup>.



Otro punto a considerar con este caso es que, al haber más individuos en la población general con alguno tipo de inmunosupresión, la vacuna contra varicela debe ser rápidamente aplicada en la población susceptible o idealmente, incluirla en el cuadro básico de vacunación.

## REFERENCIAS

1. Levitt MA, Soffer SZ, Peña A. Continent appendicostomy in the bowel management of fecally incontinent children. *J Pediatr Surg.* 1997 Nov;32(11):1630-3. doi: 10.1016/S0022-3468(97)90470-x. PMID: 9396543.
2. Malone PS, Ransley PG, Kiely EM. Preliminary report: the antegrade continence enema. *Lancet* 1990;336:1217e8.
3. Levitt M, Peña A. Update on pediatric faecal incontinence. *Eur J Pediatr Surg.* 2009 Feb;19(1):1-9. doi: 10.1055/s-2008-1039190. Epub 2009 Feb 16. PMID: 19221945.
4. Sager C, Barroso U Jr, Bastos JM Netto, Retamal G, Ormaechea E. Management of neurogenic bladder dysfunction in children update and recommendations on medical treatment. *Int Braz J Urol.* 2022 Jan-Feb;48(1):31-51. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0989. PMID: 33861059; PMCID: PMC8691255.
5. Mor Y, Quinn FM, Carr B, Mouriquand PD, Duffy PG, Ransley PG. Combined Mitrofanoff and antegrade continence enema procedures for urinary and fecal incontinence. *J Urol.* 1997 Jul;158(1):192-5. doi: 10.1097/00005392-199707000-00068. PMID: 9186357.
6. Wedderburn A, Lee RS, Denny A, Steinbrecher HA, Koyle MA, Malone PS. Synchronous bladder reconstruction and antegrade continence enema. *J Urol.* 2001 Jun;165(6 Pt 2):2392-3. doi: 10.1016/S0022-5347(05)66212-X. PMID: 11371984.
7. Mitrofanoff P. Cystostomie continente trans-appendiculaire dans le traitement des vessies neurologiques.. *Chir Pediatr.* 1980;21(4):297-305. PMID: 7408090.
8. Gregoir W, Vanregemorter G. Le reflux vesico-ureteral congenital. *Urol Int.* 1964;18:122-36. doi: 10.1159/000279233. PMID: 14215746.
9. Wu CW, Wei CC, Lin CL, Chao HH, Wei TC, Hsieh TH, Lin CY. Risk factors of vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children with imperforate anus: A population-based case-control study in Taiwan. *Medicine* 2021;100:44(e27499).
10. Islam MN, Hasina K, Reza MS, Hasanuzzaman SM, Akter T, Talukder SA. Urinary tract anomalies in patients with anorectal malformation. *Mymensingh Med J* 2015;24:352–5.
11. McLorie GA, Sheldon CA, Fleisher M, Churchill BM. The genitourinary system in patients with imperforate anus. *J Pediatr Surg* 1987;22: 1100–4.
12. Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI, Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128:595–610.
13. Bischoff A, DeFoor W, VanderBrink B, et al. End stage renal disease and kidney transplant in patients with anorectal malformation: is there an alternative route? *Pediatr Surg Int.* 2015;31(8):725-728.
14. Ridaura-Sanz C, Mejía Hernández MC, López Corella E. Autopsy findings in varicella. A study in 34 pediatric autopsies. *Mod Pathol* 2005,18 (Suppl 1):9A.

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i4.1955>

# Mecanismos moleculares y epidemiología de la resistencia a ceftazidima-avibactam: un análisis integral

## Molecular mechanisms and epidemiological trends of ceftazidime-avibactam resistance: an in-depth analysis.

Héctor Emmanuel Acosta Méndez,<sup>1,2</sup> Jocelin Merida Vieyra,<sup>1</sup> Gerardo Aparicio Ozores,<sup>2</sup> Maria Magdalena Urzua Abad,<sup>1,2</sup> Alejandra Aquino Andrade<sup>1</sup>

### Resumen

En 2015, se aprobó el uso de ceftazidima/avibactam (CZA) para el tratamiento de infecciones complicadas: urinarias, intrabdominales y neumonías adquiridas en hospitales, causadas por bacilos Gramnegativos multidrogoresistentes. Su aprobación para uso pediátrico fue en 2019. A pesar de su efectividad inicial, la resistencia a CZA ha ido en aumento, alcanzando un 10% a nivel global. Este artículo ofrece una revisión exhaustiva de los mecanismos de acción de la CZA. Se detallan las principales formas de adquisición de resistencia a este antimicrobiano, como las mutaciones en la carbapenemasa KPC y betalactamasas de espectro extendido (BLEE), sobreexpresión en bombas de eflujo y modificación de porinas. También se revisan investigaciones experimentales para entender las causas de este fenómeno y se destaca la emergencia de resistencia durante el tratamiento con CZA, subrayando la importancia de la epidemiología de esta resistencia para determinar los casos en los que CZA es la mejor opción terapéutica.

**PALABRAS CLAVE:** Ceftazidima-avibactam, mecanismos de resistencia a antimicrobianos, pediatría, evolución de la resistencia antimicrobiana, infecciones por bacilos Gramnegativos, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa.

### Abstract

In 2015, ceftazidime/avibactam (CZA) was approved for the treatment of complicated infections: urinary, intra-abdominal and hospital-acquired pneumonias caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli. Its approval for pediatric use was in 2019. Despite its initial effectiveness, resistance to CZA has been increasing, reaching 10% globally. This article provides a comprehensive review of the mechanisms of action of CZA. The main resistance mechanism to this antimicrobial, such as mutations in KPC carbapenemase and extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs), overexpression of efflux pumps, and porin modification, are detailed. Experimental research is also reviewed to understand the causes of this phenomenon and the emergence of resistance during treatment with CZA is highlighted, underlining the importance of the epidemiology of this resistance to determine the cases in which CZA is the best therapeutic option.

**KEYWORDS:** Ceftazidime-avibactam, antimicrobial resistance mechanisms, pediatrics, evolution of antimicrobial resistance, Gram-negative bacilli infections, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase.

<sup>1</sup> Laboratorio de Microbiología Molecular, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Laboratorio de Bacteriología Médica, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México.

**Recibido:** 13 de diciembre 2023

**Aceptado:** 11 de junio 2024

### Correspondencia

Alejandra Aquino Andrade  
aaquinoa@pediatria.gob.mx

**Este artículo debe citarse como:** Acosta-Méndez HE, Merida-Vieyra J, Aparicio-Ozores G, Urzua-Abad MM, Aquino-Andrade A. Mecanismos moleculares y epidemiología de la resistencia a ceftazidima-avibactam: un análisis integral. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (4): 326-342.

## INTRODUCCIÓN

Se estima que, en 2019, ocurrieron 13.7 millones de muertes a causa de enfermedades infecciosas; 4.9 millones de ellas se asociaron con la resistencia antimicrobiana (RAM) y 1.27 millones fueron atribuidas a ésta. El 45.3% de las muertes atribuibles a la RAM se debieron a infecciones por bacilos Gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa* (84,600) y enterobacteriales, entre los que destacan *Escherichia coli* (219,000), *Klebsiella pneumoniae* (193,000), *Citrobacter* spp. (10,600), *Enterobacter* spp. (46,100), *Proteus* spp. (11,500) y *Serratia* spp. (10,700).<sup>1,2</sup>

Los tratamientos para las infecciones por bacilos Gramnegativos en pacientes pediátricos se basan en esquemas con algún antibiótico betalactámico;<sup>3</sup> sin embargo, los estudios de las series de enterobacteriales señalan que la resistencia a cefalosporinas de tercera (C3G) y cuarta generación (C4G) varía del 20 al 70% y a carbapenémicos de 10-90%. Por otro lado, en *P. aeruginosa* la resistencia a carbapenémicos se encuentra entre el 10-50%.<sup>4</sup> <sup>5</sup> La resistencia a betalactámicos, en estos microorganismos se debe a la producción de betalactamasas, modificación de proteínas de unión a penicilina (*penicilin-binding proteins*, PBPs), alteración de porinas y bombas de eflujo.<sup>6</sup> Todos estos mecanismos de resistencia limitan el tratamiento efectivo con betalactámicos; sin embargo, en los últimos años se han introducido a la práctica clínica nuevos compuestos, principalmente betalactámicos con inhibidores de betalactamasas como: ceftazidima-avibactam (CZA), ceftolozano-tazobactam (C/T), meropenem-vaborbactam (MEV) e imipenem-relebactam (IMR).<sup>7,8</sup>

El objetivo de esta revisión es examinar detalladamente la epidemiología y los mecanismos moleculares relacionados con la resistencia a CZA, con el propósito fundamental de aportar

conocimientos significativos que contribuyan a la prevención efectiva de la resistencia a CZA en diversos entornos epidemiológicos.

## APROBACIÓN Y CONSIDERACIONES CLÍNICAS DE CZA

La CZA fue aprobada en 2015 para su uso en adultos por la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food & Drug Administration*, FDA) en EE. UU., en 2016, por la Agencia de Medicinas Europea (*European Medicines Agency*, EMA) y en 2019, para el tratamiento de infecciones en niños mayores a 3 meses.<sup>9</sup>

En los estudios realizados con CZA en poblaciones pediátricas, Franzese y colaboradores investigaron su uso en pacientes de 3 meses a 18 años para tratar infecciones intraabdominales complicadas (IIAc), infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc) y neumonías de adquisición hospitalaria (NAH). Los esquemas de dosificación aplicados fueron 50-12.5 mg/kg cada 8 horas para niños de 6 meses a 18 años (máximo de 2000-500 mg) y 40-10 mg/kg para niños de 3 a 6 meses, ambos por infusión intravenosa de 2 horas, con dosis ajustadas a la función renal; estas dosis mostraron eficacia clínica.

En el estudio de fase I, se encontró consistencia en la seguridad y farmacocinética de CZA en niños hospitalizados con infecciones, con dosis de 2000-500 mg en mayores de 12 años, 50-12.5 mg/kg en menores de 12 años con menos de 40 kg, todos por infusión intravenosa de 2 h. En un estudio de fase II, CZA se comparó con cefepime (FEP) en niños con ITUc. Las dosis de CZA se ajustaron según el peso y la edad, con dosis 2000 mg de ceftazidima (CAZ) y 500 mg de AVI para pacientes de más de 40 kg y 50 mg/kg de CAZ y 12.5 mg/kg de AVI para aquellos de menos de 40 kg, administradas por infusión intravenosa durante 2 h, cada 8 h. En comparación, FEP se administró

siguiendo las pautas locales estándar de cada centro. Este estudio concluyó que ambos tratamientos eran igualmente efectivos. Finalmente, en un estudio de fase II adicional, se comparó CZA más metronidazol con meropenem (MEM) en niños con IAAC, con dosis de 2000 mg de CAZ y 500 mg de AVI para niños de más de 40 kg y 50 mg/kg de CAZ y 12.5 mg/kg de AVI para menores de 40 kg, con tasas de respuesta clínica y microbiológica favorables en ambos grupos.<sup>10-13</sup>

Actualmente, se están realizando estudios para evaluar su uso en neonatos (NCT04126031) y para enterobacteriales multidrogosresistentes (MDR) (NCT0585071).<sup>14</sup> Se han descrito resoluciones clínicas y microbiológicas favorables en el tratamiento de pacientes pediátricos con ITuc, bacteriemias e IAAC por bacilos Gramnegativos MDR.<sup>15</sup>

En México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud, publicado en abril de 2020, establece como indicaciones para CZA, la NAH, que incluye neumonía asociada a ventilador, ocasionada por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos y con susceptibilidad a CZA, en adultos.<sup>16</sup>

La CZA es un antibiótico útil para tratar algunas infecciones por bacilos Gramnegativos resistentes a antibióticos betalactámicos, particularmente los productores de betalactamasas del tipo: *K. pneumoniae* carbapenemasa (KPC), betalactamasa Guiana de espectro extendido (GES), AmpC y algunas oxacilinasas (OXA); sin embargo, la resistencia a CZA se ha reportado en estudios de vigilancia, en ensayos *in vitro* y su emergencia durante el tratamiento clínico.<sup>15</sup> Los puntos de corte de la categoría resistente en CLSI y EUCAST son  $>16/4$   $\mu\text{g/L}$  y  $\geq 4$   $\mu\text{g/L}$ , respectivamente.

## PROCESOS CELULARES ESTRATEGICOS EN LA RESISTENCIA A CZA

Los antibióticos betalactámicos, incluyendo a la CZA, inhiben la síntesis de la pared celular a través de la unión con las PBPs; por lo que para abordar los mecanismos moleculares involucrados en la resistencia a CZA es indispensable conocer los aspectos más generales de la síntesis de la pared celular, las funciones de las PBPs así como la estructura y clasificación de las betalactamasas.

### Síntesis de la pared celular

El componente principal de la pared celular es el peptidoglicano (PG), que es un polímero de azúcares (ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina) y aminoácidos que proporciona rigidez y protección a la célula bacteriana.<sup>17,18</sup> La polimerización y síntesis de la capa de PG ocurren por reacciones de transglicosilación (unión de los residuos de azúcares) y transpeptidación (entrelazamiento de las cadenas lineales). La transpeptidación es el blanco principal de los betalactámicos.<sup>17-19</sup>

Las PBPs son fundamentales para la construcción y mantenimiento de la pared celular bacteriana. Se dividen en PBPs de masa molecular alta (Clase A y B), y PBPs de masa molecular baja (Clase C).<sup>20</sup> Las PBPs de la Clase A, como PBP1a, son multifuncionales, con actividades de glicosiltransferasa (GTasa) y transpeptidasa (TPasa) participan en la polimerización y entrecruzamiento de las cadenas de peptidoglicano. Las PBPs de la Clase B, como PBP1 y PBP2b, son monofuncionales y se centran en la actividad de TPasa, vital en la división celular y la formación del septo de esporulación. Las PBPs de la Clase C son de bajo peso molecular y se subdividen en varios tipos, como tipo-4 y tipo-5. Estas enzimas, como PBP4a y PBP5, están más involucradas en

la maduración y reciclaje del PG. Los subtipos como PBP6 y PBP6b, que son estrictamente carboxipeptidasas, están involucrados en la maduración del PG.<sup>21</sup> *E. coli* posee 12 PBPs y *P. aeruginosa*, 8.<sup>20</sup> La CAZ se une primariamente a PBP3 en Gramnegativos, debido al anillo aminotriazol, a diferencia de los carbapenémicos que se unen a todas las PBPs y que tiene mayor afinidad por PBP2 y PBP4;<sup>22</sup> en *K. pneumoniae* a concentraciones bajas se une a PBP3 y PBP1a/b en concentraciones altas.<sup>23</sup> Por otro lado, en *E. coli* el AVI se une a PBP2 y en *P. aeruginosa* a PBP2 y PBP3.<sup>24,25</sup>

### Betalactamasas y el bucle omega

Las betalactamasas son enzimas que rompen el enlace amida de los antibióticos betalactámicos. Se clasifican por su estructura o sus características funcionales. La clasificación de Ambler las agrupa en cuatro clases de acuerdo con la secuencia de aminoácidos; A, C y D son serinbetalactamasas (poseen un residuo de serina en el sitio activo) y la clase B agrupa metalobetalactamasas (MBL) que usan zinc como cofactor. La clasificación de Bush, Jacoby y Medeiros, las divide en grupos<sup>1-3</sup> con base en su capacidad de hidrólisis de los distintos grupos de betalactámicos y en la inhibición de su actividad por el ácido clavulánico o el EDTA. Por otro lado, el grupo 1 incluye las cefalosporinasas (como AmpC); el 2, las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) de las familias: TEM (Temoneira), SHV (sulfhidrilo variable), CTX-M (cefotaximasa-Munich), OXA (oxacilinas) y carbapenemasas, KPC; el grupo 3 abarca las MBL: VIM (MBL Verona codificada en integrón), IMP (imipenemasa) y NDM (MBL Nueva Delhi).<sup>26-28</sup>

#### Figura 1

Todas las serinbetalactamasas poseen una estructura denominada bucle omega, que se asemeja a la letra mayúscula griega  $\Omega$  y es esencial para estabilizar la unión enzima-sustrato. Este bucle es responsable de la reacción de hidrólisis durante

la degradación del betalactámico. El aminoácido E166 es un residuo catalítico altamente conservado entre las betalactamasas y es esencial para la activación de una molécula de agua en la reacción de desacilación del antibiótico.<sup>29</sup>

El bucle  $\Omega$  de las enzimas TEM contiene 16 residuos de aminoácidos (R164 a D179), y se localiza en la parte inferior del sitio activo de la enzima<sup>30</sup>. En KPC-2, el bucle  $\Omega$  abarca los aminoácidos 164-179, está adyacente al residuo catalítico S70 y es estabilizado por un puente salino entre R164 y D179.<sup>31,32</sup> En las betalactamasas GES, este bucle se localiza entre los residuos 159 a 182,<sup>33</sup> mientras que en las proteínas CTX-M se encuentra entre 161-179<sup>29</sup> y en las SHV entre 164-179.<sup>30</sup>

### ESPECTRO DE HIDRÓLISIS E INHIBICIÓN DE CZA

La CAZ consiste en un núcleo de cefalosporina que incluye el anillo betalactámico en su centro, destacan tres sustituyentes en su estructura: un grupo metilpiridinium (posición 3) que provee la actividad antipseudomonas; un anillo aminotriazol (posición 7) que es responsable de la actividad contra bacilos Gramnegativos, también le confiere la característica de ser un sustrato pobre para betalactamasas de espectro reducido como: TEM, SHV y OXA, y el grupo carboxipropil-oximino que incrementa la actividad antipseudomonas, tiene poca actividad contra enterobacteriales y Grampositivos.<sup>22</sup>

El avibactam (AVI) es un inhibidor de betalactamasa que pertenece a la clase de diazabicyclooctanos (DBO), no contiene un centro betalactámico. AVI forma un enlace covalente a través de acilación reversible con la serina del sitio activo de la betalactamasa a diferencia del ácido clavulánico y el tazobactam, AVI no se hidroliza, sino que se separa lentamente y recupera su estructura original, por lo que recibe el nombre de inhibidor no suicida.<sup>25,34</sup>

Clasificación por sitio catalítico	Grupo funcional	Actividad	Enzimas clínicamente relevantes	Inhibición por CZA
Serin-betalactamasas	Grupo A	Cefalosporinas espectro original	TEM-1, SHV-1, SHV-10	Sí
		Cefalosporinas espectro extendido	TEM, SHV, CTX-M, GES	Sí
		Carbapenemasas	KPC, SME, GES carbapenemasa	Sí
	Grupo C	Cefalosporinas	AmpC, CMY	Sí
	Grupo D	Oxacilinas	OXA-1	Sí
		Carbapenemasas	OXA-23, OXA-48	Sí

**Figura 1.** Betalactamasas y CZA.

TEM: Betalactamasa de Temoneira; SHV: Betalactamasa Sulfidriilo Variable; CTX-M: Betalactamasa de cefotaxima-Munich; GES: Betalactamasa de espectro extendido de Guiana; KPC: Carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae*; SME: Carbapenemasa de *Serratia marcescens*; AmpC: Betalactamasa AmpC; CMY: Cefoxitina de Maseru/Yamaguchi; OXA: Oxacilina (De enterobacterales y *P. aeruginosa*, no de *Acinetobacter baumannii*).

La CAZ es hidrolizada por BLEE, carbapenemasas de las clases B y C, pero no por todas las de la clase D, mientras que el AVI inhibe las betalactamasas de la clase A, C y algunas de la D.<sup>35</sup> **Figura 1**

### MECANISMOS DE RESISTENCIA A CZA

La resistencia a CZA en bacterias puede deberse principalmente a cambios en betalactamasas, porinas y en menor medida a la sobreexpresión de bombas de eflujo.

#### Papel de las betalactamasas en la resistencia a CZA

CZA no es activa en cepas productoras de MBL, pero suele serlo en cepas productoras de KPC, IMI-1, BLEE, betalactamasas del tipo OXA-48 y cepas resistentes a carbapenémicos no produc-

toras de carbapenemasas; sin embargo, se han descrito mutaciones puntuales en betalactamasas KPC, AmpC, CTX-M, SHV, VEB y OXA que pueden generar fenotipos de resistencia.<sup>36-38</sup>

#### Variantes de KPC

Las betalactamasas KPC son serinproteasas con actividad de carbapenemasas. CZA es una opción de tratamiento para cepas productoras de esta enzima; sin embargo, los cambios en la secuencia de aminoácidos de estas proteínas son el mecanismo de resistencia a CZA más frecuente.

El primer reporte de resistencia a CZA se informó en el 2015, en EE. UU., en un aislamiento de *K. pneumoniae* ST258 productor de KPC-3 (32/4 µg/mL) la cual estaba mediada por el aumento de 3.8 veces en la expresión de KPC-3.<sup>39</sup> En otros

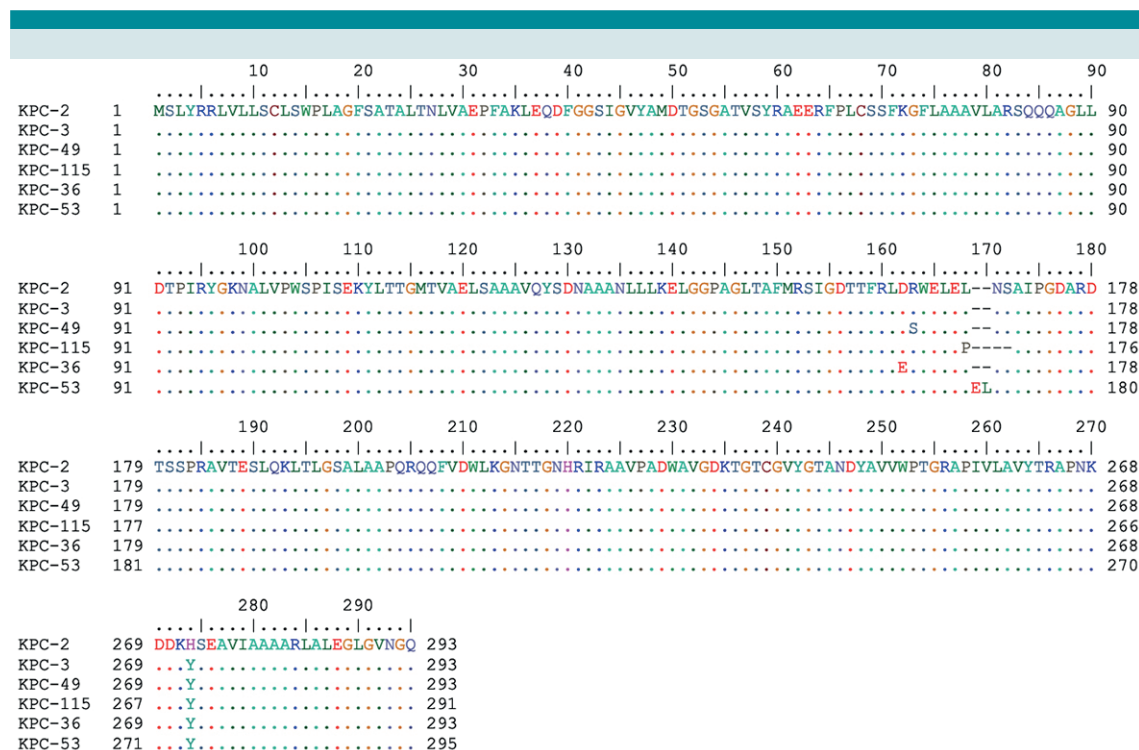
trabajos se ha relacionado con sobreproducción de KPC-3 debido a múltiples copias del gen.<sup>40</sup>

A partir de este reporte se ha informado de varios aislamientos que sobreproducen o presentan cambios KPC-2 o KPC-3, estos cambios se presentan principalmente en el bucle  $\Omega$ , en el residuo D179; junto a otras modificaciones dan lugar a nuevos alelos de KPC, como KPC-49 (C487A), KPC-115 ( $\Delta$ E169,  $\Delta$ S170 y L168P), KPC-31 (D179Y), KPC-28 (H274Y), KPC-34, KPC-36 (ins276-EAV-277) y KPC-53 (ins168-EL-169) relacionadas a la resistencia a CZA (**Figura 2**).<sup>37,41-44</sup> La variante KPC-115 perdió la capacidad de hidrolizar carbapenémicos y ganó la de hidrolizar a CZA; y cabe mencionar que esto es independiente de otros mecanismos como la pérdida de porinas que también

aumentan la concentración inhibitoria mínima (CIM) de CZA.<sup>37, 42</sup>

### Variantes de oxacilinasas

Recientemente, se reportó en la unidad de cuidados intensivos pediátrica de un hospital español, que algunas cepas de *P. aeruginosa* tratadas con CZA produjeron las variantes de OXA-10: OXA-14 (G157D), OXA-794 (W154C), OXA-795 ( $\Delta$ F153-W154), OXA-824 (N143K) y OXA-681 ( $\Delta$ I159, E160L) que proveen resistencia a CZA.<sup>36</sup> Por otra parte, se vio que, durante el tratamiento de un paciente con cáncer de colon y posterior infección de herida quirúrgica, *P. aeruginosa* adquirió resistencia a ceftazidima, CZA y ceftolozano-tazobactam por OXA-539, que es una OXA-2 con duplicación de D149.<sup>45</sup>



**Figura 2.** Alineamiento de variantes de KPC. Las variantes de KPC que se relacionan con la resistencia a CZA muestran modificaciones en el bucle  $\Omega$  como se observa en el alineamiento.

### AmpC

En los últimos años, han incrementado los reportes de resistencia a CZA mediado por enzimas AmpC cromosómica y plasmídicas. En EE. UU, se detectó un aislamiento de *E. coli* ST410 con CMY-185, localizada en un plásmido conjugativo, con 4 cambios respecto a CMY-2: A114E, Q120K, V211S y N346Y; se propuso que la posición Y346 fue la responsable de inhibir la unión a AVI debido al impedimento estérico entre la cadena lateral de Y346 y el grupo sulfato de avibactam.<sup>46</sup> En China, en 6 aislamientos de *K. pneumoniae* con CIM a CZA de 128 µg/mL, se detectaron las enzimas KPC-2 y CMY-72, esta última tuvo una eliminación de tres aminoácidos (K290, V291 y A292) y el cambio N346I.<sup>47</sup> En *E. coli* ST457 se localizó a CMY-178, que difiere de CMY-172 por una sustitución en la posición 70 (A70T), y con una CIM a CZA de 64/4 µg/mL.<sup>48</sup>

En un aislamiento de *P. aeruginosa* obtenido de un paciente con fibrosis quística, se presentó una CIM a CZA  $\geq 512$  µg/mL y se observó la sobreexpresión de AmpC (2,350 veces) que se relacionó a cambios en AmpC (F121L, G222S), AmpD (G46D) y AmpR (D135N).<sup>49</sup>

### Variantes de BLEE

En 2019, en Suiza, se observó una cepa de *K. pneumoniae* obtenida de una muestra de orina de un paciente hospitalizado previamente en Grecia, con la mutación K234R en la betalactamasa vietnamita de espectro extendido (VEB-1), que dio origen a VEB-25 y le confirió un fenotipo de resistencia a CZA ya que este residuo de lisina es crítico para la actividad inhibitoria de AVI.<sup>38,50,51</sup>

En Alemania se analizaron cinco aislamientos de *K. pneumoniae* productoras de OXA-48 y CTX-M-14, la cual tenía cambios ( $\Delta 170D27$ ,  $\Delta 170D264$  y  $\Delta 170$ ), que generaban la sobreexpresión de CTX-M-14 y la resistencia a CZA entre

8 y 32 µg/mL.<sup>52</sup> De un paciente con bacteriemia tratado con CZA durante una semana, se aisló a *K. pneumoniae* ST11 productora de KPC-2 y se encontró un plásmido con SHV-12, cuya recombinación e integración le confirió un promotor adicional que aumentó la expresión de SHV-12 y de factores de virulencia, así como la CIM a CZA a 32 µg/mL.<sup>53</sup>

### Disminución de la concentración de CZA

#### Bombas de eflujo

*P. aeruginosa* posee diferentes bombas de eflujo de la familia resistencia-nodulación-división (RND), entre las que se incluyen: MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN, MexXY-OprM, MexJK-OprM, MexHI-OpmD, MexPQ-OpmE, MexMN-OprM y MexVW-OprM. Estas bombas están constituidas de tres componentes: una proteína ubicada en la membrana interna, un canal en la membrana externa y la proteína accesoria del espacio periplásmico. La proteína de la membrana interna captura los sustratos presentes en el citoplasma y los transporta hacia el exterior de la célula mediante la proteína de la membrana externa.<sup>54</sup> MexAB-OprM contribuye a la resistencia intrínseca de varios antimicrobianos, como: fluoroquinolonas, betalactámicos, tetraciclina, macrólidos, cloranfenicol, novobiocina, trimetoprim y sulfonamidas. Esta bomba se expresa de forma constitutiva en cepas silvestres y su sobreexpresión es responsable de la aparición de aislamientos multidrogoresistentes.<sup>55</sup>

La expresión de MexAB-OprM se regula principalmente por tres genes: *mexR*, *nalC* y *nalD*. El gen *mexR* se localiza río arriba del operón *mexAB-oprM* y codifica la proteína represora MexR, la cual se une como homodímero entre la región intergénica de *mexR* y *mexA*. Esto resulta en represión transcripcional de *mexAB-oprM*. Mutaciones en *mexR* ocasionan pérdida de dimerización de la proteína MexR, lo que provoca que no se pueda unir a la región inter-



génica dando como resultado la hiperexpresión de MexAB-OprM.<sup>56,57</sup>

El gen *nalC* codifica la proteína NalC, la cual actúa como un represor del operón PA3720-PA3719. Mutaciones en *nalC* ocasionan la sobreexpresión de PA3720-PA3719. PA3719 inhibe a MexR y permite la transcripción de *mexAB-oprM*.<sup>56,57</sup>

El gen *nalD* codifica para la proteína NalD, la cual actúa como represor secundario. Esta se une a una secuencia entre *mexAB-oprM* y el sitio de unión a *mexR* cercano al promotor de *mexA*. Mutantes de *nalD* causan la sobreexpresión de MexAB-OprM.<sup>56,57</sup>

En una colección de 54 aislamientos de *P. aeruginosa* obtenidos entre 2005 y 2008, la adición de los inhibidores de bombas de eflujo fenil-arginina- $\beta$ -naftilamida (PABN) y carbonil-cianuro-m-clorofenilhidrazona (CCCP) redujo la CIM de CZA en nueve cepas de  $>32/4$  a  $<0.06/4$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ . En cepas de *P. aeruginosa* con CIM a CZA  $\geq 16/4$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  obtenidas de pacientes con fibrosis quística, se encontraron mutaciones en *mexA* (G82T, C360G y G616T) y *mexB* [ $\Delta 1\text{nt}$  (T1854),  $\Delta 1\text{nt}$  (T1889),  $\Delta 2\text{nt}$  (1947-1948) y C1126G].<sup>58</sup> En una colección de cepas de *P. aeruginosa* con CIM a CZA de 64/4 mg/L obtenidas de cinco países en América Latina, se detectaron mutaciones en los genes reguladores de la bomba MexABOprM. En NalD (G71E,  $\Delta 1$ -95aa,  $\Delta 1$ -85aa y  $\Delta 1$ -150aa, cambios en el marco de lectura). En NalC (G71E, E153Q, A186T, S209R,  $\Delta 1$ -68aa y codón de paro prematuro). En MexR ( $\Delta 1$ -4aa,  $\Delta 1$ -26aa,  $\Delta 1$ -42aa y V126E). Además, se encontraron mutaciones en MexB (G957D, S1041E y V1042A).<sup>59</sup>

### AcrAB

AcrAB-TolC es una bomba de eflujo que pertenece a la familia RND. Está compuesta de una proteína trimérica en la membrana externa

(TolC), una proteína transportadora en la membrana interna (AcrB) y la proteína adaptadora en el espacio periplásmico (AcrA).<sup>60</sup> Reportes indican que AcrAB-TolC parece no estar implicada en la resistencia a CZA. En 24 cepas de *K. pneumoniae* con KPC-2, la adición del inhibidor PABN no disminuyó la CIM de CZA más de dos diluciones. Además, no hubo diferencia estadísticamente significativa en los niveles de expresión de *acrB* y *ramA* (regulador).<sup>61</sup> En otro trabajo que incluyó cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Klebsiella aerogenes*, tampoco se encontró disminución de la CIM en presencia de inhibidores.<sup>62</sup> En contraste, en una cepa de *K. pneumoniae* obtenida de un paciente con bacteriemia, se observó una delección de 10 Kb aproximadamente en una región que incluye los genes *ramR-ramA*, los cuales regulan la expresión del operón *acrAB*. Esta mutación incrementó la CIM a CZA de 4/4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  a 32/4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .<sup>41</sup> En un estudio que incluyó ocho cepas de enterobacteriales con CIM a CZA de 16/4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , se detectaron mutaciones en *E. coli*: AcrA (T104A) y AcrB (R290G, N596H, A504D); *K. pneumoniae*: AcrB (V375A, R716L) y *E. cloacae*: AcrB (V742I). En una cepa de *E. cloacae* con CIM a CZA de 32/4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  obtenida de un paciente con infección de vías urinarias, se detectó la mutación F396L en la proteína AcrB.<sup>63</sup>

### Porinas

La modificación de las porinas es una estrategia bacteriana que limita la difusión del antibiótico dentro de la célula. Las porinas OmpK35 y OmpK36, son canales de porina no selectivos responsables de la entrada rápida de betalactámicos.<sup>64</sup> OmpK35/36 permiten la difusión de AVI a través de la membrana externa de *K. pneumoniae*.<sup>65</sup> Las mutaciones de los genes codificantes de porinas en OmpK36 134-135GD y un codón de paro prematuro en OmpK35 contribuyen a la resistencia a CZA, porque las variantes cambian el tamaño y la conformación de poros;<sup>66</sup> sin embargo, su alteración no es una vía inicial para el desarrollo de resistencia a CZA, la pérdida de

porinas asociada con una mayor expresión de  $bla_{KPC}$ , son mecanismos implícitos para los fenotipos resistentes a CZA.<sup>67</sup> Cepas con cualquiera de estos mecanismos solos, son más susceptibles a CZA.<sup>68</sup> Nelson y cols., describieron que aislados con OmpK35 no funcional y mutaciones en OmpK36 con una mayor expresión de  $bla_{KPC-3}$  y  $bla_{SHV-12}$  pueden provocar resistencia a CZA de 32 µg/mL.<sup>41</sup>

Las cepas con  $bla_{KPC}$  silvestre y con al menos uno de los genes de OmpK35 u OmpK36 mutados o eliminados muestran resistencia (>8 µg/mL) a CZA en *K. pneumoniae*.<sup>69</sup> Cepas con  $bla_{KPC-3}$  silvestre y con OmpK35 truncado y OmpK36 silvestre dan como resultado un aumento en la CIM a CZA ( $\geq 256$  µg/mL).<sup>70</sup> Se describió que cepas de *K. pneumoniae* con  $bla_{KPC-2}$  mutado, pero con el gen de OmpK36 silvestre eran resistentes a CZA (16 µg/mL), mientras que cepas con un mayor número de copias de  $bla_{KPC-3}$  con OmpK35 y OmpK36 truncadas eran resistentes a CZA (>32 µg/mL).<sup>71</sup>

Castanheira y cols. describieron un aislamiento que mostraba resistencia a CZA (16 µg/mL), albergaba  $bla_{KPC-2}$  y tenía inserciones en OmpK36 y un codón de paro interno en OmpK35. Se reportó que mutaciones en el gen de la porina OmpK36 y una OmpK35, además de albergar genes de  $bla_{KPC-2}$ ,  $bla_{SHV-11}$ ,  $bla_{SHV-12}$  muestran resistencia a CZA (32 µg/mL).<sup>72</sup>

Además de OmpK35 y OmpK36, *K. pneumoniae* puede expresar otras porinas alternas que contribuyen a la resistencia a antimicrobianos como LamB, esta es una maltoporina, la cual se encarga del transporte de maltosa y maltodextrinas y se encuentra ubicado en la membrana externa de *E. coli* y *K. pneumoniae*. Las mutaciones en la maltoporina LamB en cepas de *K. pneumoniae* productoras de KPC contribuyen parcialmente a la resistencia a CZA (mutantes de LamB disminuyen la CIM de CZA de 512 µg/mL a 256 µg/mL).<sup>73</sup>

## RESISTENCIA EXPERIMENTAL

Los estudios experimentales sobre la RAM ayudan a predecir como la aparición de nuevas variantes de betalactamasas con sustituciones de aminoácidos impactan en el mecanismo enzimático y que pueden amenazar la eficacia del tratamiento a medida que se va introduciendo un nuevo antimicrobiano y de las consecuentes limitaciones de la eficacia contra el surgimiento de las nuevas variantes<sup>74</sup>. Las betalactamasas KPC pueden inhibirse con AVI; sin embargo, las variantes de KPC-2 y KPC-3 que albergan sustituciones en la posición D179 son resistentes a la combinación CZA<sup>31</sup>. Barnes y cols. diseñaron dos variantes de KPC-2 (D179N y D179Y) mediante mutagénesis dirigida, y con estudios cristalográficos concluyeron que la variante D179N mantiene su bucle  $\Omega$  en una posición mayoritariamente parecida a la de KPC-2 silvestre y es la única variante cuyo fenotipo de resistencia es más parecido a la de KPC-2 silvestre<sup>75</sup>. Además, se describió que la variante D179N fue resistente a imipenem (IPM) como KPC-2 silvestre, pero D179N fue sensible a la combinación IMR<sup>76</sup>. Mientras que la variante D179Y no confiere resistencia a IPM y MEM, pero en presencia de IPM, vuelve a restaurar la actividad de carbapenemasa; la secuenciación de esta mutante reveló la reversión de D179Y a la secuencia de tipo silvestre<sup>77</sup>. Sin embargo, no todas las variantes D179 dan como resultado resistencia a CZA, la mutante D179E resultó ser sensible a CZA.<sup>76</sup> Winkler y cols. realizaron mutagénesis dirigida en las posiciones 164, 167, 169 además de la posición 179, ubicadas en el bucle  $\Omega$  de KPC-2 y observaron que estas variantes eran resistentes a CZA.<sup>74</sup> Lo cual concuerda con Hemarajata y cols. que expresaron KPC-2 de *K. pneumoniae* con una mutación L169P presente en el bucle  $\Omega$  y demostraron que esta mutación también confería resistencia a CZA.<sup>78</sup>

Por otro lado, se ha visto que sustituciones en residuos altamente conservados en KPC-2 como

N132G, no provocan resistencia a CZA debido a que hay una reducción en la eficiencia de actividad de la betalactamasa por AVI.<sup>79</sup> En otro estudio, Haidar y cols., observaron que mutantes de KPC-3 en la posición 179 eran resistentes a CZA, pero sensibles a carbapenémicos, lo mismo que sucede con KPC-2, estas mutantes reducen su actividad de carbapenemasa y se comportan como BLEE.<sup>80</sup>

De otro modo, no solo las mutantes en D179 son resistentes. Mutantes con plásmidos que albergaban dos copias (una de  $bla_{KPC-2}$  y  $bla_{KPC-33}$  la cual presenta susceptibilidad reducida a CZA) y tres copias de  $bla_{KPC-2}$ , también muestran resistencia a CZA. El plásmido con las dos copias ( $bla_{KPC-2} + bla_{KPC-33}$ ) permite que la cepa no solo sea resistente a CZA sino también a los carbapenémicos. Las múltiples copias de  $bla_{KPC-2}$  permiten compensar una mutación en una copia de  $bla_{KPC-2}$ .<sup>81</sup>

Compain y cols. hicieron variantes de CTX-M-15 en el bucle  $\Omega$ . La sustitución P167S se asoció con aumentos de 4 veces la CIM de CAZ-AVI. La mutante L169Q sensible en un inicio, se cultivó en presencia de CZA y esto provocó la adquisición de resistencia a CZA.<sup>82</sup>

CMY-2 es una betalactamasa de tipo AmpC que es sensible a CZA, Shropshire y cols. realizaron mutantes con combinaciones dobles o triples de las siguientes sustituciones: A114E, Q120K, V211S, N346Y. Únicamente las mutantes que contienen la sustitución N346Y mostraron resistencia a CZA de 32 a 256 veces más altas que la cepa con CMY-2 silvestre. La mutación única de N346Y, no se asocia a una susceptibilidad reducida en CMY-2. Por lo tanto, se necesita de una mutación adicional a N346Y para mostrar resistencia a CZA.<sup>46</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA RESISTENCIA A CZA IN VITRO

La resistencia a CZA varía de acuerdo con el tiempo de evaluación, región y uso del antimicro-

crobio. El programa ATLAS, en su estudio de seis países de América Latina entre 2015 y 2017, reportó resistencia a CZA del 1.8% en enterobacteriales y del 16.3% en *P. aeruginosa*. Estos porcentajes reflejan la presencia de resistencia particularmente en las cepas productoras de carbapenemasas y MBL.<sup>83</sup> En comparación, el programa SENTRY registró una menor resistencia a CZA en la Unión Europea, con un 10.3% en *P. aeruginosa* y un 1.4% en enterobacteriales, y aún menor en EE. UU. durante el mismo periodo de 2016 a 2019, con un 3.6% en *P. aeruginosa* y 0.07% en enterobacteriales, destacando variaciones regionales significativas.<sup>84</sup> **Cuadro 1**

El análisis de cepas de *K. pneumoniae* en China, entre 2017 y 2018, mostró que un 23.3% presentaron resistencia a CZA, con la identificación de carbapenemasas KPC-2, NDM-1 y NDM-5.<sup>85</sup> Posteriormente, en un período de seguimiento de 2017 a 2019, en seis países de América Latina, el programa ATLAS reportó la resistencia a CZA de enterobacteriales en 1.9% y 13.1% en *P. aeruginosa*.<sup>86</sup>

En India, entre 2018 y 2021, las cepas de *P. aeruginosa* mostraron una resistencia a CZA del 21.8%, con una proporción significativa de productoras de carbapenemasas.<sup>87</sup> En América Latina, durante 2016-2017, se detectó resistencia a CZA en *E. coli* en un 2.1% y en *K. pneumoniae* en un 7.9%, reflejando la influencia de la producción de carbapenemasas como mecanismo predominante.<sup>88</sup> Además, durante el mismo período, la presencia de MBL se encontró en un número limitado de cepas de enterobacteriales y *P. aeruginosa*.<sup>59</sup>

El reporte del programa ATLAS, de 2015 a 2020, indicó un incremento de la resistencia a CZA en enterobacteriales del 0.7% al 2.8% y en *P. aeruginosa* del 13.4% al 14%.<sup>89</sup> Este cambio refleja una tendencia ascendente en la resistencia a lo largo del tiempo en la región de América Latina.

**Cuadro 1.** Epidemiología de resistencia a CZA

Región	Periodo	Especies	Aislamientos	Frecuencia de R	Mecanismo	Tipo de infección	Cita
U.E	2016-2019	Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i>	2,458 6773	1.4% 10.3%	KPC-2, KPC-3, OXA-48, NDM-1, VIM	ITR	85
EE. UU.	2016-2019	Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i>	4318 8600	0.07% 3.6%	KPC-2, KPC-3, OXA-48, SME, NDM-1, VIM	ITR	85
China	2017-2018	<i>K. pneumoniae</i>	43	23.30%	KPC-2, NDM-1, NDM-5	ITR, ITS	86
India	2018-2021	<i>P. aeruginosa</i>	1368	21.80%	NDM, VIM, KPC, IMP, GES	ITS	88
AL	2015-2017	Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i>	7729 2053	1.8%, 16.3%	CB, MBL	IIA, IPTB, ITR, ITS, ITU	84
AL	2016-2017	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	2252	2.1% 7.9%	CB (KPC más frecuente)	Desconocido	89
AL	2016-2017	Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i>	2727 492	2.2%, 22.1%	MBL	Desconocido	59
AL	2017-2019	Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i>	10,937	1.9%, 13.1%	KPC, OXA-48, GES- CB, VIM, IMP, NDM	IIA, IPTB, ITR, ITS, ITU	87
AL	2015-2020	Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i>	15,215 4614	1.7%, 14%	CB, MBL	IIA, IPTB, ITR, ITS, ITU	90
México	2015-2017	Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i>	1855 524	21.4%, 14.9%	BLEE, SCB	IIA, IPTB, ITR, ITS, ITU	84
México	2018-2019	<i>P. aeruginosa</i>	19	27.30%	BLEE, CB	IIA, IPTB, ITR, ITS, ITU	91
México	2015-2020	Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i>	3713 1185	1.4% 3.4%	CB, MBL	IIA, IPTB, ITR, ITS, ITU	59, 90

U.E.: Unión europea, EE. UU.: Estados Unidos de Norteamérica, AL: América Latina, R: resistencia, CB: carbapenemasas, MBL: metalobetalactamasas, KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, OXA: oxacilinasas, NDM: metalobetalactamasa de Nueva Delhi, VIM: metalo-betalactamasa de Verona codificada en integrón, IMP: imipenemasa, GES: betalactamasas de espectro extendido de la Guiana, GES-CB: betalactamasa de espectro extendido de la Guiana tipo carbapenemasa, ITR: infección de tracto respiratorio, ITS: infección de torrente sanguíneo, IIA: intraadrenal, IPTB: Infección de piel y tejidos blandos, ITU: infección de tracto urinario.

En México, específicamente dentro del marco del programa ATLAS de 2015 a 2020, se observó que la resistencia a CZA en enterobacterales fue del 1.4%, con un incremento al 3.4% en *P. aeruginosa* cuando se comparan los periodos 2015-2017 y 2018-2020.<sup>59,89</sup> Un estudio adicional mostró resistencia del 21.4% en enterobacterales y del 14.9% en *P. aeruginosa*, subrayando la relevancia de los productores de BLEE y carbapenemasas.<sup>83</sup> Además, un análisis nacional, durante 2018-2019, reveló resistencia en *P. aeruginosa* del 27.3%.<sup>90</sup>

### MICROEVOLUCIÓN *IN VIVO*

La resistencia *in vivo* se presenta en pacientes tratados con CZA y también en los que no han tenido presión de selección; el mayor número de reportes involucran aislamientos de *K. pneumoniae* con KPC, variantes de KPC-3 con mutaciones en el bucle  $\Omega$ , aumento en el número de copias de los genes KPC, disminución de la expresión de KPC, incluso cambios en la secuencia de BLEE y del tipo OXA. **Cuadro 1**

La resistencia a CZA asociada al aumento en el número de copias de los genes KPC se observó en aislamientos de *K. pneumoniae* productores de KPC-2 obtenidos de un paciente con trasplante de pulmón; después de 13 a 22 días de inicio de tratamiento se detectaron variantes de KPC-2: KPC-33(D179Y), KPC-51(D179N, Y241H, H274N) y KPC-52 (D179Y, iV262). En uno de los aislamientos se detectaron paralelamente los genes de KPC-2 y KPC-33 con una CIM a CZA de 256 µg/mL.<sup>42</sup>

En Italia, se reportó un caso de subpoblaciones de *K. pneumoniae* una con KPC-3 (WT) con una CIM a CZA de 8 µg/mL y carbapenémicos ( $\geq 32$ µg/mL); y dos con una variante de KPC-3 (D179Y); una población tenía alta resistencia a CZA ( $\geq 256$ µg/mL) y CIM bajas a carbapenémicos (IPM 0.25 µg/mL y MEM 8 µg/mL) y la segunda CIM altas a carbapenémicos ( $\geq 32$ µg/mL).<sup>70</sup>

En Grecia, se informó de aislamientos con KPC-2 portadores de variantes de la BLEE VEB-14, que después de tratamiento con CZA presentaron el cambio K234R dando lugar a VEB-25.<sup>50</sup> La combinación de KPC-2 y VEB-25 se reportó recientemente en un aislamiento en Suiza, el estudio epidemiológico no reveló alguna relación con los aislamientos en Grecia y a diferencia de ese informe el paciente no recibió tratamiento con CZA.<sup>38</sup> La emergencia de aislamientos resistentes aún sin presión de selección por tratamiento también se presentó en un paciente con ITU, en 2017, en China, que recibió tratamiento con PTZ y cefoperazona sulbactam, durante 15 días, y posteriormente se aisló una *K. pneumoniae* con duplicación del gen KPC-2, de la ST4496, que está relacionada estrechamente con la ST11.<sup>91</sup>

El mecanismo más común de resistencia a CZA *in vivo* son las variantes de KPC, se sugiere que las porinas como OmpK35, OmpK36 y OmpK37 pueden tener un papel en este fenotipo; sin embargo, los resultados no son concluyentes.<sup>43</sup>

En América Latina, los reportes de resistencia son escasos, en Argentina se registró un brote de *K. pneumoniae* con las variantes KPC-31 (D179T) y KPC-115 ( $\Delta$ D169,  $\Delta$ S170 y L168P) en pacientes con COVID-19; en estos aislamientos no se logró detectar fenotípicamente a KPC.<sup>37</sup>

En un paciente chino se observó un fenómeno particular, la resistencia dinámica, quien inicialmente se trató con CZA y amikacina por una neumonía causada por *K. pneumoniae* ST11 con KPC-2, sensible a CZA (0.5 µg/mL) y resistente a IPM (32µg/mL) y a MEM (128µg/mL), después de 14 días de tratamiento, se aisló la misma especie, pero con KPC-33 (D179Y) y resistente a CZA (64µg/mL) y sensible a IPM y MEM (0.06µg/mL y 2 µg/mL, respectivamente); se modificó el tratamiento por un esquema de 15 días con IPM + colistina; en el aislamiento obtenido después de este periodo no se mantuvo la resistencia a CZA (3µg/mL) sin presión de selección, pero si a carbapenémicos (IPM 128 µg/mL, MEM 512 µg/mL).<sup>92</sup>

Un mecanismo que se ha reportado con menor frecuencia es la disminución en la expresión de KPC-3; en dos aislamientos se detectó por inmunoensayo KPC-3, pero una de ellas dio la prueba CarbaNP negativa, la secuenciación reveló que tenía dos eliminaciones de D167 y L168.<sup>93</sup> **Cuadro 2**

A través del análisis de la secuenciación del genoma completo se ha comprobado que los aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes a CZA *in vivo* no comparten un origen clonal, pero si se ha observado que la ST11 y ST relacionadas podrían estar involucradas en la resistencia *in vivo* a CZA.<sup>43</sup>

*P. aeruginosa* también desarrolla resistencia *in vivo*, pero mediada por variantes de OXA-10 como: OXA-14 (G157D), OXA-794 (W154C), OXA-795 ( $\Delta$ F153-W154) y OXA-824 (N143L)<sup>36</sup> (**cuadro 2**).

**Cuadro 2.** Reportes de resistencia a CZA *in vivo*

País	A/R	Paciente (n)	Días tx	Mecanismo	ST	CIM (µg/mL)
China	2019/2021	Neumonía (4)	13-21	KPC-33, KPC-51 y KPC-52; KPC-2+KPC-33	ND	2→2048
China	2019/2017	ITU (1)	SE	KPC-2 (duplicación)	4496	16
Italia	2016/2018	Bacteriemia y neumonía (1)	17	KPC-2→KPC-33	1519	8→256
Grecia	2016/2019	UCI* (1)	15	KPC-2, VEB-14→VEB-25	147	64
Suiza	2016/2023	ITU (1)	SE	KPC-2, VEB-25	323	128
Italia	2016/2020	Bacteriemia, neu- monía*(5)	NE	KPC-3, KPC-50, KPC-31, <i>ompK37</i>	512,307,101	16,32
Italia	2016/2018	NE	NE	KPC.3	ND	1→16
Argentina	2018/2021	COVID-19, Bacte- riemia, (2), ITU (1)	NE	KPC-31, KPC-115	11	1→256 1→24 1→64
España ( <i>P. aeruginosa</i> )	2016/2018	Neumonía, IA (4)	8-21 (C3G, CT)	OXA-10→OXA-14, OXA- 794, OXA-795 y OXA-824	253	2→32 2→64 2→128
China	2019/2021	Neumonía	12 (1)	KPC-2→KPC-33→KPC-2	11	0.5→64→2

A: año de aprobación, R: año de reporte, \*Infecciones varias, UCI: unidad de cuidados intensivos, ITU: infección del tracto urinario, IA: infección intraabdominal tx: tratamiento, SE: sin exposición, NE: no especificado, ST: secuencia tipo, CIM: Concentración inhibitoria mínima → cambio

## CONCLUSIÓN

Desde la aprobación de CZA por la FDA en 2015, este antibiótico ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de infecciones complicadas, particularmente en adultos, y su utilización también se ha incrementado en hospitales pediátricos. A nivel mundial, la resistencia a CZA se estima en un 10%, cifra que podría aumentar a medida que se extiende su uso.

El principal mecanismo de resistencia a CZA se debe a modificaciones en la enzima KPC, aunque también se observa en menor medida en otras betalactamasas.

Antes de incorporar CZA en los hospitales pediátricos, es crucial reconocer que su indicación se limita a ciertas infecciones, como la NAH, IIAc e ITUc. Es igualmente importante conocer la epidemiología local, porque si la resistencia a los carbapenémicos es mediada principalmente por

serincarbapenemasas y no por MBL, el CZA es una opción de tratamiento. No obstante, hay que tener en cuenta que la emergencia de resistencia durante la administración representa un desafío significativo. Esto subraya la necesidad de contar con un sistema de vigilancia de resistencias antimicrobianas y programas de optimización de antimicrobianos efectivos.

## REFERENCIAS

1. GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022;400(10369):2221-2248.
2. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-655.
3. Cohen R, Dortet L, Caseris M, Raymond J, Lorrot M, Toubiana J. Treatment of Resistant Gram-negative bacilli in children. *Infect Dis Now*. 2023;53(8S):104794.
4. Ma J, Song X, Li M, Yu Z, Cheng W, Yu Z, Zhang W, Zhang Y, Shen A, Sun H, Li L. Global spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Epidemiological features, resistance

- mechanisms, detection and therapy. *Microbiol Res.* 2023; 266:127249.
5. Ruppé E; Network for Enhancing Tricycle ESBL Surveillance Efficiency (NETESE) group. Lessons from a global antimicrobial resistance surveillance network. *Bull World Health Organ.* 2023;101(10):672-678.
  6. Hussain HI, Aqib AI, Seleem MN, Shabbir MA, Hao H, Iqbal Z, Kulyar MF, Zaheer T, Li K. Genetic basis of molecular mechanisms in  $\beta$ -lactam resistant gram-negative bacteria. *Microb Pathog.* 2021;158:105040.
  7. Andrei S, Valeanu L, Chirvasuta R, Stefan MG. New FDA approved antibacterial drugs: 2015-2017. *Discoveries (Craiova).* 2018;6(1):e81.
  8. Andrei S, Droc G, Stefan G. FDA approved antibacterial drugs: 2018-2019. *Discoveries (Craiova).* 2019;7(4):e102.
  9. Meng H, Zhao Y, An Q, Zhu B, Cao Z, Lu J. Use of Ceftazidime-Avibactam for Suspected or Confirmed Carbapenem-Resistant Organisms in Children: A Retrospective Study. *Infect Drug Resist.* 2023;16:5815-5824.
  10. Franzese RC, McFadyen L, Watson KJ, Riccobene T, Carrothers TJ, Vourvahis M, et al. Population Pharmacokinetic Modeling and Probability of Pharmacodynamic Target Attainment for Ceftazidime-Avibactam in Pediatric Patients Aged 3 Months and Older. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(3):635-645.
  11. Bradley JS, Armstrong J, Arrieta A, Bishai R, Das S, Delair S, et al. Phase I Study Assessing the Pharmacokinetic Profile, Safety, and Tolerability of a Single Dose of Ceftazidime-Avibactam in Hospitalized Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(10):6252-9.
  12. Bradley JS, Broadhurst H, Cheng K, Mendez M, Newell P, Prchlik M, et al. Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole in the Treatment of Children  $\geq$  3 Months to  $<$ 18 Years With Complicated Intra-Abdominal Infection: Results From a Phase 2, Randomized, Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(8):816-824
  13. Bradley JS, Roilides E, Broadhurst H, Cheng K, Huang LM, MasCasullo V et al. Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Children  $\geq$  3 Months to  $<$ 18 Years With Complicated Urinary Tract Infection: Results from a Phase 2 Randomized, Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(9):920-928.
  14. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [23-nov-2023]. Available from: [https://clinicaltrials.gov/search?intr=Ceftazidime-Avibactam&distance=50&aggFilters=ages:child&#8203;\[oaicite:0\]"#8203;](https://clinicaltrials.gov/search?intr=Ceftazidime-Avibactam&distance=50&aggFilters=ages:child&#8203;[oaicite:0])
  15. Venuti F, Romani L, De Luca M, Tripiciano C, Palma P, Chiriacco M, Finocchi A, Lancella L. Novel Beta Lactam Antibiotics for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections in Children: A Narrative Review. *Microorganisms.* 2023;11(7):1798.
  16. Secretaría de Gobernación. [Acuerdo por el que se actualiza el compendio nacional de insumos para la salud Publicado en el diario oficial de la federación el 30 de abril de 2020]. Diario Oficial de la Federación. Disponible en: [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5678269&fecha=30/01/2023](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5678269&fecha=30/01/2023). Publicado el 30 de enero de 2023; [02 de noviembre de 2023].
  17. Radkov AD, Hsu YP, Booher G, VanNieuwenhze MS. Imaging Bacterial Cell Wall Biosynthesis. *Annu Rev Biochem.* 2018;87:991-1014.
  18. Galinier A, Delan-Forino C, Foulquier E, Lakhali H, Pompeo F. Recent Advances in Peptidoglycan Synthesis and Regulation in Bacteria. *Biomolecules.* 2023;13(5):720.
  19. Liu Y, Breukink E. The Membrane Steps of Bacterial Cell Wall Synthesis as Antibiotic Targets. *Antibiotics (Basel).* 2016;5(3):28
  20. Sethuvel DPM, Bakthavatchalam YD, Karthik M, Irulappan M, Shrivastava R, Periasamy H, et al.  $\beta$ -Lactam Resistance in ESKAPE Pathogens Mediated Through Modifications in Penicillin-Binding Proteins: An Overview. *Infect Dis Ther.* 2023;12(3):829-841.
  21. Poirel L, Naas T, Guibert M, Chaibi EB, Labia R, Nordmann P. Molecular and biochemical characterization of VEB-1, a novel class A extended-spectrum beta-lactamase encoded by an *Escherichia coli* integron gene. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(3):573-81.
  22. Sharma R, Park TE, Moy S. Ceftazidime-Avibactam: A Novel Cephalosporin/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combination for the Treatment of Resistant Gram-negative Organisms. *Clin Ther.* 2016;38(3):431-44.
  23. Sutaria DS, Moya B, Green KB, Kim TH, Tao X, Jiao Y, et al. First Penicillin-Binding Protein Occupancy Patterns of  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 May 25;62(6):e00282-18.
  24. Asli A, Brouillette E, Krause KM, Nichols WW, Malouin F. Distinctive Binding of Avibactam to Penicillin-Binding Proteins of Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60(2):752-6.
  25. Gaibani P, Giani T, Bovo F, Lombardo D, Amadesi S, Lazzarotto T, et al. Resistance to Ceftazidime/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam and Imipenem/Relebactam in Gram-Negative MDR Bacilli: Molecular Mechanisms and Susceptibility Testing. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(5):628.
  26. Poole K. Resistance to beta-lactam antibiotics. *Cell Mol Life Sci.* 2004 ;61(17):2200-23.
  27. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):969-76.
  28. Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *J Intensive Care.* 2020;8:13.
  29. Biswal S, Caetano K, Jain D, Sarrila A, Munshi T, Dickman R, et al. Antimicrobial Peptides Designed against the  $\Omega$ -Loop of Class A  $\beta$ -Lactamases to Potentiate the Efficacy of  $\beta$ -Lactam Antibiotics. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(3):553.
  30. Egorov A, Rubtsova M, Grigorenko V, Uporov I, Veselovsky A. The Role of the  $\Omega$ -Loop in Regulation of the

- Catalytic Activity of TEM-Type  $\beta$ -Lactamases. *Biomolecules*. 2019;9(12):854.
31. Alsenani TA, Viviani SL, Kumar V, Taracila MA, Bethel CR, Barnes MD, *et al.* Structural Characterization of the D179N and D179Y Variants of KPC-2  $\beta$ -Lactamase:  $\Omega$ -Loop Destabilization as a Mechanism of Resistance to Ceftazidime-Avibactam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(4):e0241421.
  32. Hobson CA, Pierrat G, Tenaillon O, Bonacorsi S, Bercot B, Jaouen E, *et al.* *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase Variants Resistant to Ceftazidime-Avibactam: an Evolutionary Overview. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(9):e0044722.
  33. Piccirilli A, Mercuri PS, Galleni M, Aschi M, Matagne A, Amicosante G, *et al.* P174E Substitution in GES-1 and GES-5  $\beta$ -Lactamases Improves Catalytic Efficiency toward Carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(5):e01851-17.
  34. Ehmann DE, Jahić H, Ross PL, Gu RF, Hu J, Kern G, *et al.* Avibactam is a covalent, reversible, non- $\beta$ -lactam  $\beta$ -lactamase inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(29):11663-8.
  35. Yahav D, Giske CG, Grāmatniece A, Abodakpi H, Tam VH, Leibovici L. New  $\beta$ -Lactam- $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Microbiol Rev*. 2020;34(1):e00115-20.
  36. Arca-Suárez J, Lasarte-Monterrubio C, Rodiño-Janeiro BK, Cabot G, Vázquez-Ucha JC, Rodríguez-Iglesias M, *et al.* Molecular mechanisms driving the in vivo development of OXA-10-mediated resistance to ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam during treatment of XDR *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(1):91-100.
  37. Nicola F, Cejas D, González-Espinosa F, Relloso S, Herrera F, Bonvehí P, *et al.* Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* ST11 Resistant To Ceftazidime-Avibactam Producing KPC-31 and the Novel Variant KPC-115 during COVID-19 Pandemic in Argentina. *Microbiol Spectr*. 2022;10(6):e0373322.
  38. Findlay J, Poirel L, Bouvier M, Gaia V, Nordmann P. Resistance to ceftazidime-avibactam in a KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* caused by the extended-spectrum beta-lactamase VEB-25. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023;42(5):639-644.
  39. Humphries RM, Yang S, Hemarajata P, Ward KW, Hindler JA, Miller SA, *et al.* First Report of Ceftazidime-Avibactam Resistance in a KPC-3-Expressing *Klebsiella pneumoniae* Isolate. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(10):6605-7.
  40. Humphries RM, Hemarajata P. Resistance to Ceftazidime-Avibactam in *Klebsiella pneumoniae* Due to Porin Mutations and the Increased Expression of KPC-3. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(6):e00537-17.
  41. Nelson K, Hemarajata P, Sun D, Rubio-Aparicio D, Tsvikovski R, Yang S, *et al.* Resistance to Ceftazidime-Avibactam Is Due to Transposition of KPC in a Porin-Deficient Strain of *Klebsiella pneumoniae* with Increased Efflux Activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(10):e00989-17.
  42. Sun L, Li H, Wang Q, Liu Y, Cao B. Increased gene expression and copy number of mutated bla<sub>KPC</sub> lead to high-level ceftazidime/avibactam resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *BMC Microbiol*. 2021;21(1):230.
  43. Bongiorno D, Bivona DA, Cicino C, Treccarichi EM, Russo A, Marascio N, *et al.* Omic insights into various ceftazidime-avibactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from two southern Italian regions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;12:1010979.
  44. Yu M, Wei Q, Song W, Yuan J. Phenotypic and Genetic Analysis of KPC-49, a KPC-2 Variant Conferring Resistance to Ceftazidime-Avibactam and Maintaining Resistance to Imipenem and Meropenem. *Infect Drug Resist*. 2023;16:2477-2485.
  45. Fraile-Ribot PA, Mulet X, Cabot G, Del Barrio-Tofiño E, Juan C, Pérez JL, *et al.* In Vivo Emergence of Resistance to Novel Cephalosporin- $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations through the Duplication of Amino Acid D149 from OXA-2  $\beta$ -Lactamase (OXA-539) in Sequence Type 235 *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(9):e01117-17.
  46. Shropshire WC, Endres BT, Borjan J, Aitken SL, Bachman WC, McElheny CL, *et al.* High-level ceftazidime/avibactam resistance in *Escherichia coli* conferred by the novel plasmid-mediated  $\beta$ -lactamase CMY-185 variant. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(10):2442-2450.
  47. Xu M, Zhao J, Xu L, Yang Q, Xu H, Kong H, *et al.* Emergence of transferable ceftazidime-avibactam resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* due to a novel CMY AmpC  $\beta$ -lactamase in China. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(1):136.e1-136.e6.
  48. Zhou J, Wang W, Liang M, Yu Q, Cai S, Lei T, *et al.* A Novel CMY Variant Confers Transferable High-Level Resistance to Ceftazidime-Avibactam in Multidrug-Resistant *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr*. 2023;11(2):e0334922.
  49. Ruedas-López A, Alonso-García I, Lasarte-Monterrubio C, Guijarro-Sánchez P, Gato E, Vázquez-Ucha JC, *et al.* Selection of AmpC  $\beta$ -Lactamase Variants and Metallo- $\beta$ -Lactamases Leading to Ceftolozane/Tazobactam and Ceftazidime/Avibactam Resistance during Treatment of MDR/XDR *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(2):e0206721.
  50. Galani I, Karaiskos I, Souli M, Papoutsaki V, Galani L, Gkoufa A, *et al.* Outbreak of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* endowed with ceftazidime-avibactam resistance mediated through a VEB-1-mutant (VEB-25), Greece, September to October 2019. *Euro Surveill*. 2020;25(3):2000028.
  51. Voulgari E, Kotsakis SD, Giannopoulou P, Perivolioti E, Tzouveleki LS, Miriagou V. Detection in two hospitals of transferable ceftazidime-avibactam resistance in *Klebsiella pneumoniae* due to a novel VEB  $\beta$ -lactamase variant with a Lys234Arg substitution, Greece, 2019. *Euro Surveill*. 2020;25(2):1900766.
  52. Both A, Büttner H, Huang J, Perbandt M, Belmar Campos C, Christner M, *et al.* Emergence of ceftazidime/avibactam non-susceptibility in an MDR *Klebsiella pneumoniae* isolate. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(9):2483-2488.



53. Cui Q, Wang C, Wang Q, Qin J, Li M, Ding B, et al. Ceftazidime/Avibactam Resistance in Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*. Emerg Infect Dis. 2023;29(11):2398-2400.
54. de Sousa T, Hébraud M, Dapkevicius MLNE, Maltez L, Pereira JE, Capita R, Alonso-Calleja C, Igrejas G, Poeta P. Genomic and Metabolic Characteristics of the Pathogenicity in *Pseudomonas aeruginosa*. Int J Mol Sci. 2021;22(23):12892.
55. Poole K. Multidrug efflux pumps and antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and related organisms. J Mol Microbiol Biotechnol. 2001;3(2):255-64
56. Choudhury D, Ghose A, Dhar Chanda D, Das Talukdar A, Dutta Choudhury M, Paul D, et al. Premature Termination of MexR Leads to Overexpression of MexAB-OprM Efflux Pump in *Pseudomonas aeruginosa* in a Tertiary Referral Hospital in India. PLoS One. 2016;11(2):e0149156.
57. Suresh M, Nithya N, Jayasree PR, Vimal KP, Manish Kumar PR. Mutational analyses of regulatory genes, *mexR*, *nalC*, *nalD* and *mexZ* of *mexAB-oprM* and *mexXY* operons, in efflux pump hyperexpressing multidrug-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. World J Microbiol Biotechnol. 2018;34(6):83.
58. Chalhoub H, Sáenz Y, Nichols WW, Tulkens PM, Van Bambeke F. Loss of activity of ceftazidime-avibactam due to MexAB-OprM efflux and overproduction of AmpC cephalosporinase in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients suffering from cystic fibrosis. Int J Antimicrob Agents. 2018;52(5):697-701.
59. Mojica MF, De La Cadena E, García-Betancur JC, Porrás J, Novoa-Cañedo I, Páez-Zamora L, et al., Molecular Mechanisms of Resistance to Ceftazidime/Avibactam in Clinical Isolates of Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* in Latin American Hospitals. mSphere. 2023;8(2):e0065122.
60. Lamut A, Peterlin Mašič L, Kikelj D, Tomašič T. Efflux pump inhibitors of clinically relevant multidrug resistant bacteria. Med Res Rev. 2019;39(6):2460-2504.
61. Shen Z, Ding B, Ye M, Wang P, Bi Y, Wu S, et al. High ceftazidime hydrolysis activity and porin OmpK35 deficiency contribute to the decreased susceptibility to ceftazidime/avibactam in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2017;72:1930–6
62. Pages J-M, Peslier S, Keating TA, Lavigne J-P, Nichols WW. Role of the outer membrane and porins in susceptibility of  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae to ceftazidime-avibactam. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:1349–1359.
63. Senchyna F, Tamburini FB, Murugesan K, Watz N, Bhatt AS, Banaei N. Comparative genomics of *Enterobacter cloacae* complex before and after acquired clinical resistance to Ceftazidime-Avibactam. Diagn Microbiol Infect Dis. 2021;101(4):115511.
64. Matovina M, Abram M, Repac-Antić D, Knežević S, Bubonja-Šonje M. An outbreak of ertapenem-resistant, carbapenemase-negative and porin-deficient ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* complex. Germs. 2021;11(2):199-210.
65. Wang Y, Wang J, Wang R, Cai Y. Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms. J Glob Antimicrob Resist. 2020; 22:18-27.
66. Cui X, Shan B, Zhang X, Qu F, Jia W, Huang B, et al. Reduced Ceftazidime-Avibactam Susceptibility in KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* From Patients Without Ceftazidime-Avibactam Use History - A Multicenter Study in China. Front Microbiol. 2020;11:1365.
67. El-Kady RAE, Elbaiomy MA, Elnagar RM. Molecular Mechanisms Mediating Ceftazidime/Avibactam Resistance Amongst Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates from Cancer Patients. Infect Drug Resist. 2022;15:5929-5940.
68. Shields RK, Clancy CJ, Hao B, Chen L, Press EG, Iovine NM, et al. Effects of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase subtypes, extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, and porin mutations on the in vitro activity of ceftazidime-avibactam against carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(9):5793-7.
69. Cavallini S, Unali I, Bertonecchi A, Cecchetto R, Mazzariol A. Ceftazidime/avibactam resistance is associated with different mechanisms in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* strains. Acta Microbiol Immunol Hung. 2021:2021.01626.
70. Gaibani P, Campoli C, Lewis RE, Volpe SL, Scaltriti E, Giannella M, et al. In vivo evolution of resistant subpopulations of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* during ceftazidime/avibactam treatment. J Antimicrob Chemother. 2018;73(6):1525-1529.
71. Gaibani P, Re MC, Campoli C, Viale PL, Ambretti S. Bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* resistant to ceftazidime/avibactam: epidemiology and genomic characterization. Clin Microbiol Infect. 2020;26(4):516.e1-516.e4.
72. Castanheira M, Mendes RE, Sader HS. Low Frequency of Ceftazidime-Avibactam Resistance among Enterobacteriaceae Isolates Carrying *bla*<sub>KPC</sub> Collected in U.S. Hospitals from 2012 to 2015. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(3):e02369-16.
73. Guo Y, Liu N, Lin Z, Ba X, Zhuo C, Li F, et al. Mutations in porin LamB contribute to ceftazidime-avibactam resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. Emerg Microbes Infect. 2021;10(1):2042-2051.
74. Winkler ML, Papp-Wallace KM, Bonomo RA. Activity of ceftazidime/avibactam against isogenic strains of *Escherichia coli* containing KPC and SHV  $\beta$ -lactamases with single amino acid substitutions in the  $\Omega$ -loop. J Antimicrob Chemother. 2015;70(8):2279-86.
75. Barnes MD, Winkler ML, Taracila MA, Page MG, Desarbre E, Kreiswirth BN, et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-2 (KPC-2), Substitutions at Ambler Position Asp179, and Resistance to Ceftazidime-Avibactam: Unique Antibiotic-Resistant Phenotypes Emerge from  $\beta$ -Lactamase Protein Engineering. mBio. 2017;8(5):e00528-17.

76. Papp-Wallace KM, Barnes MD, Taracila MA, Bethel CR, Rutter JD, Zeiser ET, *et al.* The Effectiveness of Imipenem-Relebactam against Ceftazidime-Avibactam Resistant Variants of the KPC-2  $\beta$ -Lactamase. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(5):892.
77. Compain F, Arthur M. Impaired Inhibition by Avibactam and Resistance to the Ceftazidime-Avibactam Combination Due to the D179Y Substitution in the KPC-2  $\beta$ -Lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(7):e00451-17.
78. Hemarajata P, Humphries RM. Ceftazidime/avibactam resistance associated with L169P mutation in the omega loop of KPC-2. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(5):1241-1243.
79. Ourghanlian C, Soroka D, Arthur M. Inhibition by Avibactam and Clavulanate of the  $\beta$ -Lactamases KPC-2 and CTX-M-15 Harboring the Substitution N132G in the Conserved SDN Motif. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3):e02510-16.
80. Haidar G, Clancy CJ, Shields RK, Hao B, Cheng S, Nguyen MH. Mutations in *bla*KPC-3 That Confer Ceftazidime-Avibactam Resistance Encode Novel KPC-3 Variants That Function as Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(5):e02534-16.
81. Zhang P, Hu H, Shi Q, Sun L, Wu X, Hua X, McNally A, Jiang Y, Yu Y, Du X. The Effect of  $\beta$ -Lactam Antibiotics on the Evolution of Ceftazidime/Avibactam and Cefiderocol Resistance in KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023 ;67(3):e0127922.
82. Compain F, Dorcène D, Arthur M. Combination of Amino Acid Substitutions Leading to CTX-M-15-Mediated Resistance to the Ceftazidime-Avibactam Combination. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(9):e00357-18.
83. Stone GG, Ponce-de-Leon A. In vitro activity of ceftazidime/avibactam and comparators against Gram-negative bacterial isolates collected from Latin American centers between 2015 and 2017. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(7):1859-1873.
84. Sader HS, Streit JM, Carvalhaes CG, Huband MD, Shortridge D, Mendes RE, *et al.* Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from respiratory samples of patients hospitalized with pneumonia in Western Europe, Eastern Europe and the USA: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2016-19). *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3(3):dlab117.
85. Zhou J, Yang J, Hu F, Gao K, Sun J, Yang J. Clinical and Molecular Epidemiologic Characteristics of Ceftazidime/Avibactam-Resistant Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Neonatal Intensive Care Unit in China. *Infect Drug Resist*. 2020;13:2571-2578.
86. Karlowsky JA, Kazmierczak KM, Valente MLNF, Luengas EL, Baudrit M, Quintana A, *et al.* In vitro activity of ceftazidime-avibactam against Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected in Latin America as part of the ATLAS global surveillance program, 2017-2019. *Braz J Infect Dis*. 2021;25(6):101647.
87. Lee YL, Hsueh PR. Poor in vitro activity of ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, and meropenem/vaborbactam against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in India: Results from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) program, 2018-2021. *J Infect*. 2023;87(1):e1-e4
88. Appel TM, Mojica MF, De La Cadena E, Pallares CJ, Radice MA, Castañeda-Méndez P, Jaime-Villalón DA, *et al.* In Vitro Susceptibility to Ceftazidime/Avibactam and Comparators in Clinical Isolates of Enterobacterales from Five Latin American Countries. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(2):62.
89. Wise MG, Karlowsky JA, Lemos-Luengas EV, Valdez RR, Sahm DF. Epidemiology and in vitro activity of ceftazidime-avibactam and comparator agents against multidrug-resistant isolates of Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* collected in Latin America as part of the ATLAS surveillance program in 2015-2020. *Braz J Infect Dis*. 2023;27(3):102759.
90. Martínez-Miranda R, Gastélum-Acosta M, Guerrero-Estrada P, Ayala-Figueroa RI, Osuna-Álvarez LE. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam antimicrobial activity against clinically relevant gram-negative bacilli isolated in Mexico. *Gac Med Mex*. 2020;156(6):592-597.
91. Han X, Shi Q, Mao Y, Quan J, Zhang P, Lan P, *et al.* Emergence of Ceftazidime/Avibactam and Tigecycline Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Due to In-Host Microevolution. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:757470.
92. Wang C, Zhao J, Liu Z, Sun A, Sun L, Li B, Lu B, Liu Y, Cao B. In vivo Selection of Imipenem Resistance Among Ceftazidime-Avibactam-Resistant, Imipenem-Susceptible *Klebsiella pneumoniae* Isolate With KPC-33 Carbapenemase. *Front Microbiol*. 2021;12:727946.
93. Antinori E, Unali I, Bertoncelli A, Mazzarioli A. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) producer resistant to ceftazidime-avibactam due to a deletion in the *bla*<sub>KPC-3</sub> gene. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):946.e1-946.e3.



<https://doi.org/10.18233/apm.v45i4.2850>

## Anemia de Fanconi, Parte 3. Seguimiento citogenético en médula ósea de pacientes con anemia de Fanconi

### Fanconi anemia, Part 3. Cytogenetic monitoring in the bone marrow of patients with Fanconi anemia.

Silvia Sánchez,<sup>1</sup> Pedro Reyes,<sup>1,2</sup> Marco Antonio Mejía Barrera,<sup>1,3</sup> Antonio Paz Martínez,<sup>1,3</sup> Sara Frias<sup>1,4</sup>

#### Resumen

La anemia de Fanconi es el síndrome de falla medular hereditaria más frecuente; en estos pacientes suele desarrollarse de manera progresiva y las complicaciones hematológicas pueden agravarse durante la adolescencia y la adultez temprana hasta el desarrollo de condiciones asociadas a neoplasias, como el síndrome mielodisplásico y la leucemia mieloide aguda.

El inicio y evolución hacia la neoplasia en la anemia de Fanconi, ha sido asociado a pérdidas y ganancias de regiones cromosómicas y pueden ser monitoreadas a través de la búsqueda de alteraciones citogenéticas clonales, distintivas de la enfermedad que se localizan en los cromosomas 1, 3 y 7. En este artículo presentamos la metodología seguida por nuestro laboratorio para la detección y seguimiento de los cambios cromosómicos, a través de técnicas de bandeado GTG e hibridación *in situ* con fluorescencia. Dicha estrategia representa una forma costo-efectiva para realizar el seguimiento longitudinal de los cambios en la médula ósea de los pacientes que, de manera conjunta con el análisis morfológico y el monitoreo de los recuentos sanguíneos periféricos, permite la toma de decisiones terapéuticas oportunas, como la programación de trasplante de células troncales y progenitoras hematopoyéticas, cuando es posible.

**PALABRAS CLAVE:** anemia de Fanconi; falla medular; duplicación 1q; duplicación 3q; delección 7q; monosomía 7.

#### Abstract

Fanconi anemia is the most common hereditary bone marrow failure syndrome; in these patients usually develops progressively, and hematological complications may worsen during adolescence and early adulthood, leading to the development of neoplasm-associated conditions such as myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. The onset and evolution toward neoplasia in Fanconi anemia, has been associated with losses and gains of chromosomal regions, and can be monitored by searching for clonal cytogenetic alterations located on chromosomes 1, 3 and 7 being characteristic of the disease. In this article, we present the methodology used by our laboratory to detect and monitor chromosome alterations, using banding GTG and fluorescence *in situ* hybridization techniques. This strategy represents a cost-effective way to perform longitudinal monitoring of changes in the bone marrow of patients, which, together with morphological analysis and monitoring of peripheral blood counts, allows timely therapeutic decisions to be made, such as programming transplantation of hematopoietic stem and progenitor cells, when possible.

**KEYWORDS:** Fanconi anemia; bone marrow failure; duplication 1q; duplication 3q; deletion 7q; monosomy 7.

<sup>1</sup> Laboratorio de citogenética, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Laboratorio de oncología experimental, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Posgrado en Ciencias biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Departamento de Medicina genómica y toxicología ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

**Recibido:** 05 de diciembre 2023

**Aceptado:** 11 de junio 2024

#### Correspondencia

Sara Frias  
sarafrias@iibiomedicas.unam.mx

**Este artículo debe citarse como:** Sánchez S, Reyes P, Mejía-Barrera MA, Paz-Martínez A, Frias S. Anemia de Fanconi, Parte 3. Seguimiento citogenético en médula ósea de pacientes con anemia de Fanconi. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (4): 343-368.

## 1. Generalidades

La anemia de Fanconi (AF) (OMIM: 227650) es un síndrome de inestabilidad genómica asociado a anomalías en el desarrollo, falla de la médula ósea (MO) y predisposición a cáncer.<sup>1,2</sup> Hasta la fecha se han descrito variantes patogénicas germinales asociadas a pacientes con AF, en al menos 22 genes (*FANCA* a *FANCW*), cuyos productos proteicos participan en la vía FA-BRCA, una ruta que asiste en la reparación y replicación del DNA, además de otros procesos celulares.<sup>3</sup>

Las células de los pacientes con AF se caracterizan por su hipersensibilidad a agentes inductores de enlaces cruzados intercatenarios (ICL, del inglés *interstrand crosslink*), un tipo de lesión altamente tóxica que impide la separación de las hebras de DNA.<sup>4,5</sup> Los ICL pueden generarse por exposición ambiental, como en el caso del consumo de alimentos que contienen psoralenos naturales y aldehídos, (bebidas alcohólicas), dietas altas en grasa, estrógenos y nitrosaminas (tabaco).<sup>6,7</sup> Por otra parte, diversas drogas anticancerígenas, como el cisplatino, la mitomicina C (MMC) y algunas mostazas nitrogenadas, también generan ICL.<sup>8,9</sup>

La falla de la vía FA-BRCA, que constituye el principal mecanismo para la reparación de los ICL, tiene como consecuencia la formación de aberraciones cromosómicas (AC) estructurales, que son distintivas del fenotipo celular de la AF. Por esta razón, en la prueba citogenética para el diagnóstico se cuantifican rupturas en los cromosomas, figuras radiales de intercambio, cromosomas en anillo, dicéntricos, etc. en linfocitos expuestos a diepoxibutano (DEB) o MMC.<sup>10,11</sup>

La AF es el síndrome de falla medular (FM) hereditario más frecuente.<sup>2</sup> En la FM se presenta una producción disminuida de uno o más de los principales linajes hematopoyéticos, debido a la insuficiencia o ausencia de precursores hemato-

poyéticos en la MO. La FM se presenta en más del 75% de los pacientes con AF, generalmente en la primera década de la vida, con conteos sanguíneos inferiores a los valores normales para la edad.<sup>1,2,12-15</sup> La FM puede ser clasificada en tres grandes categorías, de acuerdo al grado de citopenia observada.<sup>16,17</sup> (**cuadro 1**)

Las alteraciones hematológicas en los pacientes con AF pueden agravarse hasta el desarrollo de condiciones asociadas a neoplasias, como los síndromes mielodisplásicos (SMD) y/o leucemia mieloide aguda (LMA).<sup>2,18</sup> Se ha postulado que la inestabilidad genómica, en combinación con la inflamación crónica en la MO, inherentes a la AF, representan una fuerte presión selectiva para la evolución de clonas malignas.<sup>18</sup>

En la AF se ha reportado una incidencia acumulada de SMD de 50% para los 50 años, mientras que la LMA se ha estimado cercana al 5% para los 30 años.<sup>1</sup> Aunque la LMA puede diagnosticarse *de novo*, sin alteración hematológica previa, frecuentemente se desarrolla a partir de SMD en la adolescencia, debido al incremento gradual de la proporción de blastos a través del tiempo. La mediana de edad del SMD oscila entre los 13-15 años, mientras que para la LMA se encuentra al inicio de la adultez temprana, entre los 17-19 años.<sup>1,18,19</sup> Es importante mencionar que en pacientes con AF, la LMA es más común que la leucemia linfoblástica aguda y los linfomas, los cuales han sido excepcionalmente reportados.<sup>14,18</sup>

## 2. Alteraciones citogenéticas clonales y no clonales de evolución a SMD/LMA en pacientes con AF

El análisis citogenético en muestras de MO a lo largo de diferentes cohortes de pacientes con AF ha permitido la detección de anomalías en el cariotipo, asociadas a la transformación premaligna o maligna, que se van adquiriendo durante el desarrollo de SMD y de LMA. El

**Cuadro 1.** Severidad de la falla medular (modificada de Camitta et al, 1979)

	Leve	Moderada (hipoplásica o anemia aplásica)	Severa (anemia aplásica severa)
Conteo absoluto de neutrófilos	<1,500/mm <sup>3</sup>	<1,000/mm <sup>3</sup>	<500/mm <sup>3</sup>
Conteo de plaquetas	150,000-50,000/mm <sup>3</sup>	<50,000/mm <sup>3</sup>	<30,000/mm <sup>3</sup>
Nivel de hemoglobina	≥8 g/dL*	<8 g/dL	<8 g/dL

\* Menor de lo normal para la edad, pero >8 g/dL.

riesgo estimado de desarrollar SMD o LMA, tres años después de la observación de un evento clonal (independientemente del cromosoma involucrado) es del 35%.<sup>12</sup> Por estas razones, el seguimiento citogenético ha mostrado tener un gran impacto sobre el pronóstico y la toma de decisiones terapéuticas en la enfermedad.

Se han caracterizado un amplio espectro de AC, dentro de las cuales son comunes las translocaciones desbalanceadas, así como las deleciones y duplicaciones parciales.<sup>18</sup> Las AC asociadas con mayor frecuencia a la evolución clonal hacia SMD y LMA en la AF, han sido la duplicación en una porción del brazo largo del cromosoma 1 (1q+), la duplicación parcial del cromosoma 3 (3q+) y la monosomía 7 (-7) o la pérdida parcial en el brazo largo de este cromosoma (7q-).<sup>20,21</sup> En menor frecuencia han sido reportadas alteraciones en 21q22 (*RUNX1*) así como deleciones parciales en 5q, 13q y 20q.<sup>18,22,23</sup>

La heterogeneidad de estos cambios pone de manifiesto la necesidad de abordar el análisis cromosómico mediante técnicas de citogenética clásica y molecular. Por ejemplo, las ganancias en 1q o las pérdidas en 7q pueden detectarse mediante técnicas de bandeado con tinción de Giemsa (bandeo GTG), mientras que las ganancias en 3q o las alteraciones en 21q22 suelen requerir ensayos de mayor resolución, como la hibridación genómica comparativa (CGH, por sus siglas en inglés) o la hibridación *in situ* fluorescente en interfase (iFISH, por sus siglas en inglés). Esta última ha resultado especialmente

útil para la detección de poblaciones clonales incipientes.<sup>18</sup>

Por otro lado, durante el análisis del cariotipo pueden encontrarse alteraciones cromosómicas no clonales; la investigación en modelos celulares de inmortalización espontánea sugiere que estos cambios constituyen eventos celulares tempranos, que representan la transición hacia el establecimiento final de un estado clonal permanente.<sup>24,25</sup>

Actualmente, la guía de manejo de pacientes con AF sugiere que las ganancias en 1q, 3q y la pérdida parcial o total del cromosoma 7 (7q-/-7), que comprenden la mayoría de las alteraciones clonales detectadas en los pacientes con AF, se busquen de manera dirigida mediante iFISH en un número elevado de células, con el fin de detectar su presencia aún si están en baja proporción.<sup>20</sup>

### 3. Análisis de muestras de médula ósea de pacientes con AF por citogenética convencional y molecular

En pacientes con diagnóstico confirmado de AF, se recomienda realizar una revisión anual de la MO, que incluya tanto la evaluación de la arquitectura y celularidad del tejido, para considerar cambios morfológicos asociados a displasia, como el cariotipo, a fin de detectar alteraciones citogenéticas asociadas SMD y LMA. Con base en los resultados obtenidos de estos estudios, el lapso para el seguimiento posterior puede ser menor a un año.<sup>10,20</sup>

La metodología que se utiliza en el Laboratorio de Citogenética del Instituto Nacional de Pediatría de México para el análisis citogenético de la MO en estos pacientes se realiza siguiendo un esquema general. **Figura 1**

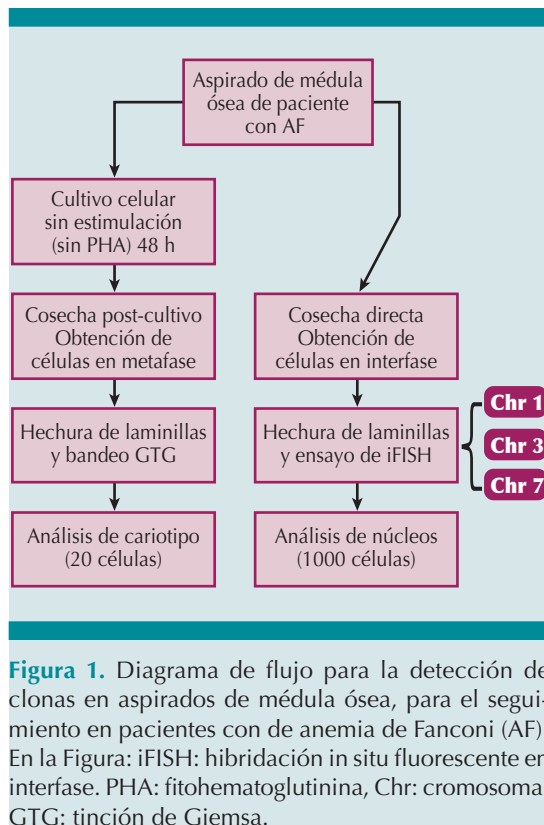
La metodología detallada, se presenta a continuación.

### 3.1 Muestras Biológicas

Los aspirados de MO deben tomarse en tubos que utilicen heparina sódica como anticoagulante (tapa verde). Se necesitan al menos 3 ml de la muestra.

### 3.2 Soluciones y reactivos:

- Medio para MO MarrowMax (INVITROGEN).



- Colcemida [10 µg/mL] (KaryoMax, GIBCO).
- Solución hipotónica: Cloruro de potasio (KCl) [0.075 M].
- Solución fijadora de Carnoy: Metanol: Ácido acético, proporción 3:1 v/v.
- Solución amortiguadora de Gurr: Diluir 1 pastilla Gurr™ (INVITROGEN) en 1 L de solución isotónica (cloruro de sodio (NaCl) al 0.9%, pH final de la solución: 7.2).
- Solución de Tripsina/EDTA para bandedo cromosómico: Diluir 0.015 g de tripsina (1:250, GIBCO) + 0.01 g de EDTA (Sigma-Aldrich) en 50 mL de solución amortiguadora de Gurr.
- Amortiguador Sörensen: Diluir 2.56 g de fosfato de sodio dibásico + 6.63 g de fosfato de potasio en 1 L con H<sub>2</sub>O destilada.
- Solución de tinción de Wright: Mezclar 25 mL de azul-eosin metileno (tinción de Wright, MERCK) con 25 ml de solución Sörensen.
- Solución de tinción de Giemsa: Mezclar 15 mL de solución para tinción de Giemsa (MERCK) con 35 mL de solución Sörensen.
- Solución de pepsina de mucosa gástrica porcina (Sigma-Aldrich): Diluir una alícuota [0.5mg/mL] en 40 mL de ácido clorhídrico (HCl) 0.01 N (concentración final: 2.5x10<sup>-5</sup> g/mL).
- Solución fijadora de Formaldehído: Mezclar 1 mL de formaldehído al 37% con 0.18 g de cloruro de magnesio (MgCl<sub>2</sub>). Completar con 39 mL de amortiguador de fosfatos salino (PBS) 1X.
- Solución salina de Citrato de Sodio 2X (2X SSC): Diluir 100 mL de 20X SSC

(Sigma-Aldrich) en 900 mL de H<sub>2</sub>O destilada.

#### Lavados post hibridación FISH:

- Solución de lavado 1 (0.4X SSC/0.3%Igepal): Mezclar 20 mL de 20X SSC con 950 mL de H<sub>2</sub>O destilada. Añadir 3 mL de Igepal (Sigma-Aldrich). Aforar a 1L con H<sub>2</sub>O destilada.
- Solución de lavado 2 (2X SSC/0.1% Igepal): Mezclar 100 mL de 20X SSC con 850 mL H<sub>2</sub>O destilada. Añadir 1 mL de Igepal (Sigma-Aldrich). Aforar a 1L con H<sub>2</sub>O destilada.
- Alcoholes graduales: Preparar tres soluciones de etanol/agua destilada en las siguientes proporciones v/v: 70%, 85% y 100%.
- Medio de contratinción preparado con 95 µL de medio de montaje para fluorescencia Vectashield (VECTOR Laboratories) + 5 µL medio de montaje para fluorescencia Vectashield con 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) (VECTOR Laboratories).

### 3.3. Procedimientos

#### 3.3.1 Cultivo celular de MO para obtención de metafases.

1. En un tubo cónico de centrífuga (15 mL), estéril, agregar 1 mL de aspirado de médula ósea a 5 mL de medio MarrowMax, previamente calentado a 37°C. Incubar durante 48 h, a 37°C. De ser posible, hacerlo por duplicado.
2. Agregar 60 µL de Colcemida e incubar de 2 h a 37°C.
3. Centrifugar a 500xg durante 10 min. Retirar con pipeta Pasteur el sobrenadante (SN), sin resuspender el paquete celular.

4. Resuspender el paquete celular y agregar 8 ml de solución hipotónica a 37°C, incubar por 30 min.
5. Para fijar los cultivos, agregar 1 mL de solución fijadora de Carnoy a 4°C y mezclar por inversión.
6. Centrifugar a 500xg durante 10 min, desechar el SN y resuspender el paquete celular.
7. Agregar 8 mL de solución fijadora de Carnoy a 4°C, mezclar bien y centrifugar a 500xg durante 10 min.
8. Repetir los pasos 6 y 7, hasta obtener un paquete celular blanco y SN transparente. Las muestras se pueden almacenar a 4°C, hasta el momento de la preparación de las laminillas.

#### 3.3.1.1 Preparación de laminillas para bandeó cromosómico

Nota: Utilizar portaobjetos de vidrio de 25mm x 75mm, lavados y conservados en refrigeración en metanol al 2%.

1. Retirar el SN del tubo ya cosechado, hasta conservar aproximadamente 0.5-1 mL de fijador (de acuerdo al tamaño del paquete celular). Resuspender con pipeta Pasteur y colocar 2 o 3 gotas de la suspensión sobre el portaobjetos. Durante este paso, evite la superposición de las gotas. Dejar secar.
2. Evaluar la calidad y cantidad de las metafases obtenidas en un microscopio con contraste de fases. Dependiendo de esta evaluación preliminar, estimar el número de laminillas a gotear por paciente. Regularmente, se realizan de 3 a 5 laminillas por muestra.
3. Etiquetar y colocar los portaobjetos en una placa térmica o estufa a 50°C-60°C

durante 24 h, para deshidratar la laminilla.

### 3.3.1.2 Bando cromosómico (Bandas GTG)

Nota: Para este procedimiento se recomienda usar vasos de tinción tipo Coplin (o similar), con las siguientes soluciones:

- a) Tripsina/EDTA.
  - b) Solución amortiguadora de Gurr, para enjuague.
  - c) Solución amortiguadora de Gurr.
  - d) Solución de tinción de Wright.
  - e) Solución de tinción de Giemsa.
  - f) Agua de la llave (doméstica).
4. La laminilla se introduce en la solución a) por 30 s - 60 s a temperatura ambiente.
  5. Enjuagar brevemente en la solución b).
  6. Colocar la laminilla en la solución c) durante 5 min.
  7. Teñir las preparaciones con tinción de Wright y tinción de Giemsa durante 30 s y 2 min respectivamente, enjuagar con agua de la llave y dejar secar.
  8. Evaluar al microscopio de luz en campo claro y almacenar las laminillas hasta el momento del análisis.

### 3.3.1.3 Análisis

Se deben analizar al menos 20 metafases, de acuerdo a los lineamientos descritos en el manual "*International System for Human Cytogenetics Nomenclature*" (ISCN, por sus siglas en inglés), considerando los conceptos de clonalidad citogenética descritos en el capítulo de neoplasias.<sup>26</sup>

## 3.3.2 iFISH en muestras de MO

### 3.3.2.1 Cosecha directa de MO

1. En un tubo de centrifuga cónico (15 mL), estéril, agregar 1-1.5 mL del aspirado de MO a 8 mL de solución hipotónica. Incubar a 37°C durante 45 min.
2. Reproducir el protocolo de la sección 3.3.1, a partir del paso 5.

### 3.3.2.2 Laminillas para iFISH

1. Las laminillas se preparan de la misma manera que en el paso 1 de la sección 3.3.1.1
2. Evaluar a través de un microscopio de luz la refringencia y cantidad de citoplasma en las células, utilizando el contraste de fases. Ocasionalmente se requieren tratamientos enzimáticos adicionales para la eliminación de citoplasma y/o descondensación de los núcleos. Si los núcleos se observan grises y libres de citoplasma, continuar con la maduración de la laminilla (paso 1 de la siguiente sección).
3. Si las células se observan refringentes, tratar enzimáticamente con la solución de pepsina a 37°C, por 10 s-20 s. El tiempo de tratamiento dependerá del grado de refringencia observado previamente, a mayor refringencia, mayor tiempo.
4. Lavar las laminillas con PBS 1X durante 10 min.
5. Fijar las laminillas en solución de formaldehído durante 10 min.
6. Lavar las laminillas en PBS 1X nuevo durante 10 min.
7. Deshidratar las laminillas en soluciones de alcohol graduales (70%, 85% y



100%) durante dos minutos cada una y dejar secar.

### 3.3.2.3 Procedimiento de tinción para iFISH

**Nota:** Se sugiere el uso de sondas para las regiones específicas 1q25 (con sonda control 1p36), 3q27 (*BCL6*, tipo *break apart*), CEP7 (centrómero del cromosoma 7) con región específica en 7q31; para hacer tres diferentes ensayos multicolor.<sup>19</sup> Para los pasos de lavado, se recomienda el uso de frascos de tinción tipo Coplin (o similar).

1. Maduración. Incubar las laminillas en una solución 2X SSC durante 30 minutos, a 37 °C. Posteriormente, deshidratar las laminillas en alcoholes graduales (70%, 85% y 100%) por dos minutos cada uno, y dejar secar.
2. Preparar la mezcla de la sonda de elección, según las instrucciones del proveedor. Colocar la mezcla sobre la laminilla, en la zona de hibridación seleccionada y tapar con un cubreobjetos de 22x22 mm. Sellar alrededor del cubreobjetos con pegamento plástico.
3. Codesnaturalizar la sonda y el DNA de las células en la laminilla, colocándola en una placa caliente a 75°C por 1.5 min.
4. Hibridación. Incubar en cámara húmeda a 37°C durante toda la noche (mínimo 6 horas).
5. Lavados post-hibridación. Precalentar la solución de lavado 1 a 72°C ( $\pm$  2°C), retirar el pegamento plástico y el cubreobjetos, introducir la laminilla en la solución de lavado 1, por 2 min. La temperatura y el tiempo en este paso son de suma importancia, ya que de esto depende la limpieza y calidad de la señal fluorescente obtenida.

6. Pasar la laminilla a la solución de lavado 2 a temperatura ambiente, durante 2 min, dejar escurrir.
7. Sin permitir que la laminilla llegue a secarse, colocar 10  $\mu$ l de medio de contratinción vectashield/DAPI en un cubreobjetos y colocarlo sobre la región hibridada de la laminilla. Eliminar el exceso haciendo una ligera presión con papel absorbente.
8. Conservar las laminillas a 4°C, protegidas de la luz, hasta el momento de su análisis en el microscopio de fluorescencia.

### 3.3.2.4 Criterios de análisis para iFISH

Para este paso se requiere de un microscópico de epi-fluorescencia, equipado con filtros de fluorescencia y con contraste de fases integrado. Se requiere que, además de los filtros individuales, se disponga de filtros cuya óptica permita la detección simultánea de varias longitudes de onda (conocidos como “filtros dobles, o de triple banda”). De esta manera, la selección de los fluoróforos empleados debe fundamentarse en el espectro de excitación y emisión que será reconocido por el microscopio. Usualmente, las señales de las sondas disponibles comercialmente son capturadas en diversos colores del espectro visible (como rojo, verde, azul, naranja, entre otros). Adicionalmente, se requiere también un objetivo 100X con contraste de fases (lente PH3).

### Criterios de Evaluación:<sup>27</sup>

- La laminilla debe tener una eficiencia de hibridación mayor al 95%
- Considerar sólo núcleos con bordes intactos, sin superposición de otros núcleos. Si los bordes de la célula se observan discontinuos o difusos, esa célula debe omitirse.

- Para que una señal sea cuantificada, su dominio debe estar separado de otra señal (detectada con la misma fluorescencia), por una distancia mayor a la mitad del diámetro de un dominio fluorescente. Esta señal debe distinguirse claramente dentro de la célula, verificando que dicha señal no sea producto de algún artefacto, mediante observación bajo contraste de fases.
- En caso de encontrar un número de dominios fluorescentes diferente al esperado para la región analizada (es decir, dominios extras o la falta de ellos), esta alteración será cuantificada de acuerdo a lo anterior, considerando que las células deben estar ubicadas en zonas de la laminilla con hibridación efectiva y uniforme.

Para la búsqueda de amplificaciones o deleciones, se emplea un ensayo constituido por una mezcla de dos fluorocromos diferentes sobre el mismo cromosoma. De esta manera, una señal debe hibridar sobre la región de interés, mientras que la otra hibrida en una zona centromérica o en un locus específico (considerada como "sonda control"). Este sistema de detección resulta también útil para la identificación de aneuploidías.

Por otra parte, las sondas tipo "break apart" están diseñadas para hibridar sobre dos zonas cercanas de un mismo gen. Cada una de estas zonas está marcada de manera diferencial con un fluorocromo (por ejemplo, verde y rojo). Cuando la estructura de la región cromosómica permanece intacta, usualmente la señal roja y verde se superponen, y se observa la presencia de una señal amarilla completa o parcial en la zona de superposición. Cuando ocurre una ruptura en la secuencia, las señales ya no permanecen juntas, observándose como señales roja y verde separadas.

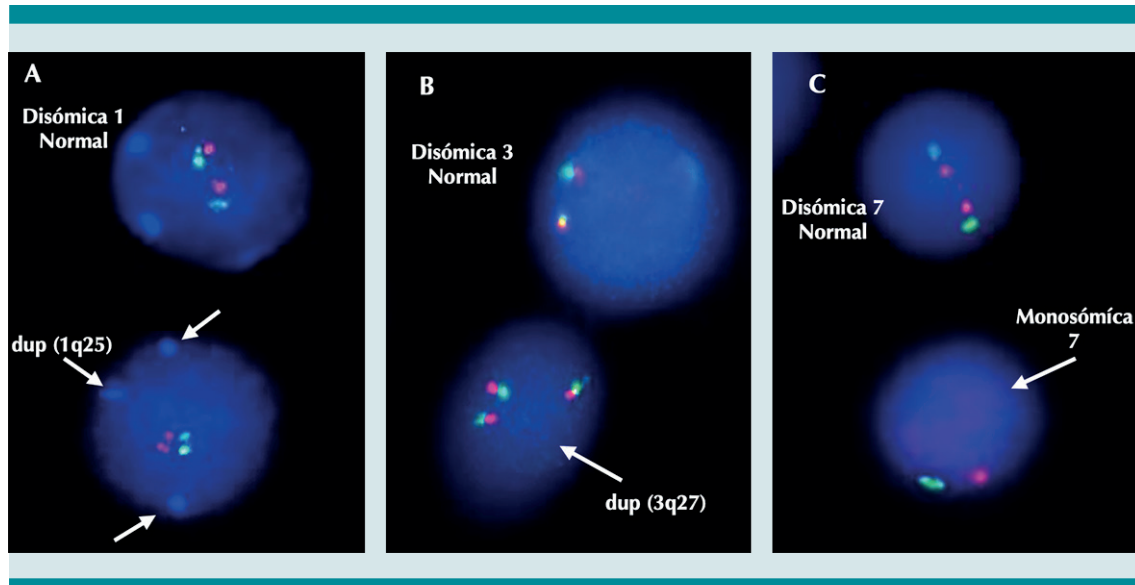
Para el iFISH se aconseja analizar un mínimo de 1000 células por ensayo. En el caso particular de la AF, debido a la inestabilidad cromosómica, se ha sugerido que deben detectarse valores  $\geq 10\%$  de células con alteración, para que se consideren como una clona anormal.<sup>20</sup> Sin embargo, se recomienda que cada laboratorio establezca su propio valor de corte, mediante el estudio de cada sonda en población sana. Basados en esta estrategia, nuestro equipo de trabajo reconoce una población clonal cuando el cambio está presente en una proporción  $\geq 5\%$  de las células analizadas. **Figura 2**

### 3.4 Reporte de hallazgos

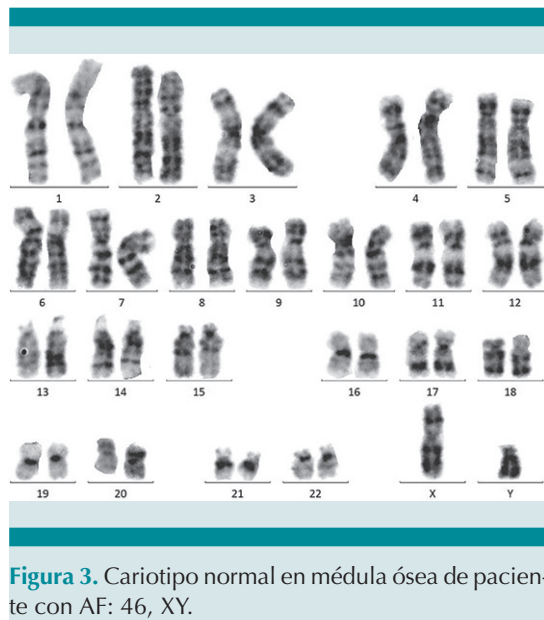
El informe final para las metodologías que hemos descrito (iFISH y bandas GTG), se debe realizar de acuerdo a la versión más actualizada del manual ISCN. El informe debe abordar las siguientes consideraciones:

- Nombre del paciente, edad, fecha de nacimiento y fecha de toma de la muestra
- Documentar el número total de células analizadas, con descripción de las alteraciones clonales cromosómicas numéricas y estructurales.
- Además de las alteraciones clonales, se recomienda documentar en un registro del laboratorio, las no clonales (de célula única).
- Se sugiere el uso de comentarios, en un texto pequeño, sobre la relevancia de las alteraciones clonales encontradas (si es el caso), a fin de orientar a los médicos tratantes sobre las decisiones terapéuticas futuras.

A fin de ilustrar el uso de las fórmulas citogenéticas, a continuación, se describen figuras y fórmulas con algunos ejemplos: **Figura 3**



**Figura 2.** Ensayos de FISH en células en interfase. A) Ensayo para la detección del cromosoma 1 en sus regiones 1p36(rojo) 1ptel(verde) y 1q25 (aqua), se observa célula con dup(1q25) (flechas). B) Ensayo para detección de la región 3q27 (extremo 3' en verde y extremo 5' en rojo), presencia de célula con dup(3q27) (flecha). C) Ensayo para detección del centrómero del cromosoma 7 (verde) y la región 7q31 (rojo), se observa una célula con monosomía 7 (flecha).



**Figura 3.** Cariotipo normal en médula ósea de paciente con AF: 46, XY.

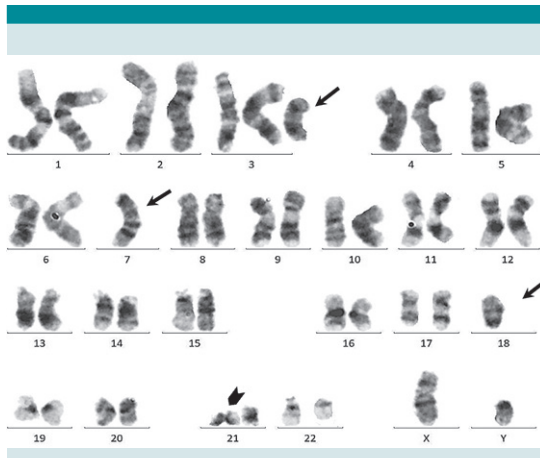
#### Cariotipo: 46,XY[20]

Frecuencia de aberraciones cromosómicas = 0.08 ab/célula

#### Comentario:

Cariotipo normal sin alteraciones cromosómicas clonales, en 20 células analizadas. La inestabilidad cromosómica, al igual que las rupturas reportadas, son hallazgos esperados debido al diagnóstico de AF. Se sugiere seguimiento con cariotipo con bandas GTG y FISH para cromosomas 1, 3 y 7 en MO, anual o antes de acuerdo a la evolución hematológica del paciente y a la decisión del médico tratante.

#### Figura 4



**Figura 4.** Cariotipo en médula ósea de paciente con AF. Flechas: Se observan diversas alteraciones que involucran a los cromosomas 3 y 7 que son marcadores genéticos de progresión a SMD o LMA y además al cromosoma 18. Cabeza de flecha: ruptura cromatídica. 45,XY,-7,-18, +der(3?)(p12).

**Cariotipo:** 45,XY,-7,-18, +der(3?)(p12)[15]/45, idem,-21,+mar1[3]/45,idem,-13,+mar2[1]/ 45, idem,dcl(2)(p23)[1]

#### Comentario:

Presencia de clones celulares con aberraciones numéricas y estructurales de riesgo para desarrollar leucemia mieloide aguda y/o síndrome mielodisplásico. Las alteraciones clonales encontradas corresponden a ganancia de 3q y a monosomía 7, las cuales se han asociado con un mayor riesgo de SMD/LMA en pacientes con AF, además de pérdida del cromosoma 18. Se sugiere seguimiento clínico cercano.

El ejemplo 2 presenta un paciente que tiene una clona con alteraciones cromosómicas asociadas al desarrollo de LMA y/o SMD en AF, de la cual se origina por lo menos una subclona celular extra; adicionalmente, muestra una monosomía del cromosoma 18 y alteraciones de célula única que pueden derivar de la línea celular principal (mainline) o bien de una subclona.

#### 4. Papel de las alteraciones citogenéticas en la evolución de la médula ósea de AF hacia síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

Aunque no se tiene del todo claro como la inestabilidad cromosómica contribuye a la progresión de la FM hacia neoplasias mieloides, actualmente se tienen observaciones importantes al respecto. Algunos reportes indican que la presencia de pérdidas y ganancias de regiones cromosómicas en la AF juegan un papel más importante respecto al inicio de la evolución clonal, que los cambios del tipo mutaciones puntuales.<sup>22,23,28</sup> Estas alteraciones en los brazos cromosómicos, producto de translocaciones no balanceadas y otras alteraciones estructurales, conducen a cambios en el número de copias (CNV, por sus siglas en inglés) que se acumulan progresivamente durante la FM, y son mucho más frecuentes en AF que en casos de LMA esporádicos no relacionados con la AF.<sup>23</sup> Estas CNV usualmente se detectan como AC y como se ha mencionado anteriormente, las más frecuentes en la evolución hacia SMD/LMA son las duplicaciones en 1q y 3q, así como la pérdida total del cromosoma 7 o de sus brazos largos que representan cerca del 75% de las anomalías cromosómicas presentes en la MO de los pacientes con AF.<sup>29</sup>

Actualmente se ha demostrado que la aparición de una duplicación en el brazo largo del cromosoma 1, específicamente en la región 1q32, implica el incremento de dosis génica del gen *MDM4*, un modulador negativo del gen supresor de tumores *TP53*. El análisis longitudinal de muestras de pacientes con AF a través de la combinación de arreglos de CGH, secuenciación masiva de DNA y RNA, y citogenética, revela que la vía de p53 se atenúa por la presencia de 1q+, durante la transición clonal, que se presenta como un evento temprano, previo a la expansión de blastos. Así, 1q+/MDM4 actúa como un "switch" de la expansión clonal, que

no induce directamente el cáncer, pero conduce a la MO hacia un estado pre-leucémico. El aumento lineal en el número de blastos, ocurre posteriormente, luego de la aparición de otros eventos clonales, como +3q o -7q.<sup>23</sup>

La aparición de 3q+ favorece la activación de *EV11*, un gen que codifica para un factor de transcripción y cuya sobreexpresión correlaciona con una forma agresiva y de mal pronóstico de la LMA.<sup>30,31</sup> Por otra parte, las alteraciones en el cromosoma 7 (-7/7q-) se encuentran asociadas a mal pronóstico en neoplasias mieloides, con una alta prevalencia entre los casos pediátricos con SMD, frecuentemente asociados a síndromes de FM. Sin embargo, a pesar de que se han propuesto varios genes candidatos para determinar el rol de estos cambios en la leucemogénesis, su rol no ha sido elucidado.<sup>32,33</sup> En la AF se ha propuesto que las alteraciones en 3q y 7/7q- representan un mayor riesgo de desarrollar SMD o LMA, y se sugiere que los pacientes con anomalías en el cromosoma 7 deben ser remitidos a trasplante de MO, del mismo modo que si se observa una clona con presencia de duplicación 3q en expansión.<sup>20,34</sup>

Finalmente, los cambios que involucran al gen *RUNX1* (ubicado en 21q22) han sido asociados con estadios más avanzados del SMD y a la progresión hacia la LMA en AF. Estos cambios pueden estar acompañados de alteraciones en genes de la vía RAS, lo cual contrasta con la presentación “clásica” del SMD en adultos. En modelos experimentales, se ha encontrado que variantes en este gen contribuyen a la desregulación del ciclo celular en G1/S y a la activación de la señalización inmune innata en la AF.<sup>28,35</sup> Otras alteraciones menos frecuentes, como deleciones en 20q, 11q, 5q y la trisomía 8, también se han reportado en la ruta de la evolución blástica hacia LMA.<sup>23</sup>

Todos estos datos indican que el seguimiento citogenético longitudinal de la MO de los

pacientes AF es indispensable para detectar estos cambios cromosómicos que junto con el monitoreo hematológico de la MO permitirán tomar decisiones oportunas para el manejo de la enfermedad.

## 5. Sobre el seguimiento y tratamiento de los pacientes con AF

La revisión celular morfológica y citogenética de manera seriada en muestras de MO persigue identificar la evolución clonal hacia SMD o LMA, complementando los hallazgos presentes en conteos sanguíneos periféricos. En adición, algunos autores abogan por el uso del conteo de blastos en sangre periférica, en conjunto con un sistema de clasificación que asigne un efecto potencial de las alteraciones citogenéticas que pudiesen encontrarse en los pacientes, para facilitar la toma de decisiones terapéuticas.<sup>36</sup> Durante el manejo de pacientes con AF se recomienda un monitoreo hematológico para evaluar los conteos sanguíneos cada 3 o 4 meses, así como un aspirado de MO anual (o más frecuente si la FM ya está presente), para evaluación morfológica y citogenética.<sup>37</sup> En esta última, se debe considerar la búsqueda de alteraciones cromosómicas estructurales por cariotipo, así como de las alteraciones específicas conocidas por iFISH.<sup>38</sup> **Cuadro 2**

Actualmente la citogenética convencional, puede complementarse con metodologías como FISH Multiplex (M-FISH), microarreglos basados en CGH, microarreglos de SNP, o secuenciación masiva.<sup>23,29,39,40</sup> Sin embargo, a pesar de que estas metodologías refinan el estudio y sin duda pueden aportar información adicional, la evaluación de la expansión clonal asociada a la progresión neoplásica en muestras de MO por bandeado GTG y por iFISH, producen resultados confiables y a bajo costo, siendo técnicas que pueden encontrarse al alcance de laboratorios de citogenética en países en desarrollo.

Hoy en día, la opción terapéutica más recomendada contra las complicaciones hematológicas en la AF es el trasplante de células troncales y progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Un estudio llevado a cabo en más de 100 pacientes con AF trasplantados, develó que los pacientes que sólo presentaban anomalías citogenéticas en la MO tenían una mejor tasa de supervivencia que aquellos que ya habían avanzado a SMD o LMA.<sup>41</sup>

Debido a la repercusión que los resultados citogenéticos tienen sobre el pronóstico y tratamiento del paciente y sobre su posibilidad de inclusión dentro de un protocolo de TCPH, se aconsejan los siguientes períodos de valoración para su realización. **Cuadro 2**

En el contexto del paciente con AF, la detección de anomalías citogenéticas es de particular interés, porque la inestabilidad cromosómica intrínseca de estos pacientes favorece la evolución clonal. Dicho seguimiento, a través de las técnicas descritas en el presente artículo, permite respaldar una vigilancia hematológica más estrecha, que facilite el estudio de la progresión clonal en los pacientes, con énfasis en las fases tempranas de la malignización, para que la intervención médica, a través del TCPH, cuando sea posible, ocurra de forma oportuna.

**Cuadro 2.** Evaluación y seguimiento hematológico de pacientes con AF (Modificada de (Sroka et al., 2020))

Evaluación			Seguimiento	
Estabilidad de los conteos sanguíneos	Clasificación de la FM	Alteraciones citogenéticas clonales (duplicación 1q,3q, monosomía 7q o total)	Análisis de conteos sanguíneos	Análisis morfológico y Citogenético de la MO
Estable	Sin FM, o Leve	Ausente	Cada 3-4 meses.	Anual
Estable	Sin FM, o Leve	Presente*	Cada 3 meses	Cada 3-6 meses.
Inestables	Moderada o Severa	Ausente	Cada 3 meses	Anual**
Inestables	Moderada o Severa	Presente	Cada 1-2 meses.	Revisión inmediata

\*En ausencia de SMD morfológico. \*\* Realizar antes, si los conteos sanguíneos sugieren progresión a SMD/LMA.

#### Financiamiento:

Esta investigación fue parcialmente financiada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONAHCYT), proyecto número CF-2023-G-800; Dirección General de Asuntos del Personal Académico, Universidad Nacional Autónoma de México (proyecto PAPIIT IN205120) y por el Instituto Nacional de Pediatría, Recursos Fiscales E022 proyecto INP 2020/012.

#### Agradecimientos:

Antonio Paz-Martínez agradece el apoyo del CONAHCYT, a través de la beca 762510 para desarrollar su Maestría en Ciencias Biológicas.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés. Los financiadores no tuvieron ningún papel en el diseño o la redacción del manuscrito.

#### REFERENCIAS

1. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the national cancer institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica*. 2018 Jan 1;103(1):30–39. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.178111>.
2. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev*. 2010 Apr 24;24(3):101–122. <https://doi.org/10.1016/j.bre.2010.03.002>.

3. Rodriguez A, D'Andrea A. Fanconi anemia pathway. *Curr Biol*. 2017 Sep 25;27(18):R986–R988. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.07.043>.
4. Bhattacharjee S, Nandi S. DNA damage response and cancer therapeutics through the lens of the Fanconi Anemia DNA repair pathway. *Cell Commun Signal*. 2017 Oct 10;15(1):1–10. <https://doi.org/10.1186/s12964-017-0195-9>.
5. Rodriguez A, Sosa D, Torres L, Molina B, Frias S, Mendoza L. A Boolean network model of the FA/BRCA pathway. *Bioinformatics*. 2012 Mar 15;28(6):858–866. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bts036>.
6. Brooks PJ, Theruvathu JA. DNA adducts from acetaldehyde: Implications for alcohol-related carcinogenesis. *Alcohol*. 2005 Apr;35(3):187–193. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2005.03.009>.
7. Mizumoto A, Ohashi S, Hirohashi K, Amanuma Y, Matsuda T, Muto M. Molecular mechanisms of acetaldehyde-mediated carcinogenesis in squamous epithelium. *Int J Mol Sci*. 2017 sep 10;18(9):1943. <https://doi.org/10.3390/ijms18091943>.
8. Deans AJ, West SC. DNA interstrand crosslink repair and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011 June 24; 11(7):467–480. <https://doi.org/10.1038/nrc3088>.
9. Rodriguez A, Torres L, Juarez U, Sosa D, Azpeitia E, Teresa BG, Cortes E, Ortiz R, Salazar AM, Ostrosky-Wegman P, Mendoza L, Frias S. Fanconi anemia cells with unrepaired DNA damage activate components of the checkpoint recovery process. *Theor Biol Med Model*. 2015 Sep 18;12(1):1–22. <https://doi.org/10.1186/s12976-015-0011-4>.
10. García-De-teresa B, Rodríguez A, Frias S. Chromosome instability in fanconi anemia: From breaks to phenotypic consequences. *Genes*. 2020 Dec 2;11(12):1–35. <https://doi.org/10.3390/genes11121528>.
11. Meetei AR, De Winter JP, Medhurst AL, Wallisch M, Waisfisz Q, Van de Vrugt HJ, Oostra AB, Yan Z, Ling C, Bishop CE, Hoatlin ME, Joenje H, Wang W. A novel ubiquitin ligase is deficient in Fanconi anemia. *Nat Genet*. 2003 Sep 14;35(2):165–170. <https://doi.org/10.1038/ng1241>.
12. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood*. 1994 Sept 1;84(5):1650–1655.
13. Ceccaldi R, Sarangi P, D'Andrea AD. The Fanconi anaemia pathway: New players and new functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016 May 5;17(6):337–349. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.48>.
14. Kutler DI, Singh B, Satagopan J. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood*. 2003 Feb 15;101(4):1249–1256.
15. Moore C, Krishnan K.. Bone marrow failure. *Treasure Island (FL): StatPearls*. Epub 2021.
16. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Santos G, Gordon-Smith EC, Gale RP, Rapoport JM, Starb R. Severe Aplastic Anemia: A Prospective Study of the Effect of Early Marrow Transplantation on Acute Mortality. *Blood*. 1976 Jul. 48(1):63–70.
17. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Gale RP, Kopecky KJ, Rapoport JM, Santos G, Gordon-Smith EC, Starb R.. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. *Blood*. 1979 Mar;53(3):504–514. <https://doi.org/10.1182/blood.v53.3.504.504>.
18. Peffault de Latour R, Soulier J. How I treat MDS and AML in Fanconi anemia. *Blood*. 2016 Jun 16;127(24):2971–2979. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-583625>.
19. Altintas B, Giri N, McReynolds LJ, Best A, Alter BP. Genotype-phenotype and outcome associations in patients with Fanconi anemia: the National Cancer Institute cohort. *Haematologica*. 2023 Jan 1;108(1):69–82. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279981>.
20. Mehta PA, Harris RE, Davies SM, Kim MO, Mueller R, Lampkin B, Mo J, Myers K, Smolarek TA. Numerical chromosomal changes and risk of development of myelodysplastic syndrome-acute myeloid leukemia in patients with Fanconi anemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2010 Dec;203(2):180–186. <https://doi.org/10.1016/j.cancer-cycto.2010.07.127>.
21. Tonnies H, Huber S, Kuhl JS, Gerlach A, Ebell W, Neitzel H. Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: Gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood*. 2003 May 15;101(10):3872–3874. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3243>.
22. Quentin S, Cucchini W, Ceccaldi R, Nibourel O, Pondarre C, Pages MP, Vasquez N, D'Enghien CD, Larghero J, De Latour RP, Rocha V, Dalle JH, Schneider P, Michallet M, Michel G, Baruchel A, Sigaux F, Gluckman E, Leblanc T, Stoppa-Lyonnet D, Preudhomme C, Socie G, Soulier J. Myelodysplasia and leukemia of fanconi anemia are associated with a specific pattern of genomic abnormalities that includes cryptic RUNX1/AML1 lesions. *Blood*. 2011 Apr 14;117(15):161–171. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-308726>.
23. Sebert M, Gachet S, Leblanc T, Rousseau A, Bluteau O, Kim R, Ben Abdelali R, Sicre de Fontbrune F, Maillard L, Fedronie C, Murigneux V, Bellenger L, Naouar N, Quentin S, Hernandez L, Vasquez N, Da Costa M, Prata PH, Larcher L, De Tersant M, Duchmann M, Raimbault A, Trimoreau F, Fenneteau O, Cucchini W, Gachard N, Auger N, Tueur G, Blanluet M, Gazin C, Souyri M, Langa Vives F, Mendez-Bermudez A, Lapillonne H, Lengline E, Raffoux E, Fenaux P, Ades L, Forcade E, Jubert C, Domenech C, Strullu M, Bruno B, Buchbinder N, Thomas C, Petit A, Leverger G, Michel G, Cavazzana M, Gluckman E, Bertrand Y, Boissel N, Baruchel A, Dalle JH, Clappier E, Gilson E, Deriano L, Chevret S, Sigaux F, Socie G, Stoppa-Lyonnet D, De The H, Antoniewski C, Bluteau D, Peffault de Latour R, Soulier J. Clonal hematopoiesis driven by chromosome 1q/MDM4 trisomy defines a canonical route toward leukemia in Fanconi anemia. *Cell Stem Cell*. 2023 feb 2;30(2):153-170.e9. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.01.006>.
24. Heng HH, Regan SM, Liu G, Ye CJ. Why it is crucial to analyze non clonal chromosome aberrations or NCCAs? *Mol Cyto-*

- genet. 2016 Feb 13; 9(1):1–12. <https://doi.org/10.1186/s13039-016-0223-2>.
25. Rangel N, Forero-Castro M, Rondon-Lagos M. New insights in the cytogenetic practice: Karyotypic chaos, non-clonal chromosomal alterations and chromosomal instability in human cancer and therapy response. *Genes*. 2017 Jun 3;8(6):2–29. <https://doi.org/10.3390/genes8060155>.
  26. McGowan-Jordan J, Hastings RJ, Moore S(Eds.). *ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature*. 1<sup>st</sup> ed. Karger; 2020. 156 p. <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-06867-2>.
  27. Vorsanova SG, Kolotii AD, Iourov IY, Monakhov VV, Kirillova EA, Soloviev IV, Yurov YB. Evidence for high frequency of chromosomal mosaicism in spontaneous abortions revealed by interphase FISH analysis. *J Histochem Cytochem*. 2005 Mar;53(3):375–380. <https://doi.org/10.1369/jhc.4A6424.2005>
  28. Chao MM, Thomay K, Goehring G, Wlodarski M, Pastor V, Schlegelberger B, Schindler D, Kratz C P, Niemeyer C. Mutational Spectrum of Fanconi Anemia Associated Myeloid Neoplasms. *Klin Padiatr*. 2017 Nov 13;229(6):329–334. <https://doi.org/10.1055/s-0043-117046>.
  29. Cioc AM, Wagne JE, MacMillan ML, DeFor T, Hirsch B. Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with fanconi anemia: Morphologic and cytogenetic characteristics. *Am J Clin Pathol*. 2010 Jan 1;133(1):92–100. <https://doi.org/10.1309/AJCP7W9VMJENZOVG>.
  30. Groschel S, Lugthart S, Schlenk RF, Valk PJ, Eiwien K, Goudswaard C, Van Putten WJ, Kayser S, Verdonck LF, Lubbert M, Ossenkoppele GJ, Germing U, Schmidt-Wolf I, Schlegelberger B, Krauter J, Ganser A, Dohner H, Lowenberg B, Dohner K, Delwel R. High EVI1 expression predicts outcome in younger adult patients with acute myeloid leukemia and is associated with distinct cytogenetic abnormalities. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 22;28(12):2101–2107. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.0646>.
  31. Konantz M, André MC, Ebinger M, Grauer M, Wang H, Grzywna S, Rothfuss OC, Lehle S, Kustikova OS, Salih HR, Handgretinger R, Fend F, Baum C, Kanz L, Quintanilla-Martinez L, Schulze-Osthoff K, Essmann F, Lengerke C. EVI-1 modulates leukemogenic potential and apoptosis sensitivity in human acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013 Jul 25;27(1):56–65. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.211>.
  32. Inaba T, Honda H, Matsui H. The enigma of monosomy 7. *Blood*. 2018 Jun 28;131(26):2891–2898. <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/131/26/2891/1465937/blood822262.pdf>.
  33. Schwartz JR, Ma J, Lamprecht T, Walsh M, Wang S, Bryant V, Song G, Wu G, Easton J, Kesserwan C, Nichols KE, Mullighan CG, Ribeiro RC, Klcó JM. The genomic landscape of pediatric myelodysplastic syndromes. *Nat Commun*. 2017 Nov 16;8(1):1557. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01590-5>.
  34. Neitzel H, Kuhl JS, Gerlach A, Ebell W, Tonnie H. *Fanconi Anemia. A Paradigmatic Disease for the Understanding of Cancer and Aging*. Monog Hum Genet. Basel. Karger. 2007. Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of fanconi anemia patients: Results and implications; p. 79–94. <https://doi.org/10.1159/000102549>.
  35. Marion W, Koppe T, Chen CC, Wang D, Frenis K, Fierstein S, Sensharma P, Aumais O, Peters M, Ruiz-Torres S, Chihanga T, Boettcher S, Shimamura A, Bauer DE, Schlaeger T, Wells SI, Ebert BL, Starczynowski D, da Rocha EL, Rowe RG. RUNX1 mutations mitigate quiescence to promote transformation of hematopoietic progenitors in Fanconi anemia. *Leukemia*. 2023 June 30;37(8):1698–1708. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01945-6>.
  36. Behrens YL, Gohring G, Bawadi R, Coktu S, Reimer C, Hoffmann B, Sanger B, Kafer S, Thol F, Erlacher M, Niemeyer CM, Baumann I, Kalb R, Schindler D, Kratz CP. A novel classification of hematologic conditions in patients with Fanconi anemia. *Haematologica*. 2021 Nov 1;106(11):3000–3003. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279332>.
  37. Sroka I, Frohnmayer L, Ravenhorst V, Wirkkula L. (Eds.). *Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines*. 5th ed. Eugene: Fanconi Anemia Research Fund; 2020. 265 p.
  38. Alter BP. *Diagnosis, Genetics, and Management of Inherited Bone Marrow Failure Syndromes* Blanche. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007. 2007 Jan 1;1:29–39. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2010.03.002>
  39. Lestou VS, Gascoyne RD, Sehn L, Ludkovski O, Chhanabhai M, Klasa RJ, Husson H, Freedman AS, Connors JM, Horsman DE. Multicolour fluorescence in situ hybridization analysis of t(14;18)-positive follicular lymphoma and correlation with gene expression data and clinical outcome. *Br J Haematol*. 2003 Aug 21;122(5):745–759. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04502>.
  40. Mrozek K. Cytogenetic, Molecular Genetic, and Clinical Characteristics of Acute Myeloid Leukemia With a Complex Karyotype. *Semin Oncol*. 2008 Aug;35(4):365–377. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2008.04.007>.
  41. Ayas M, Saber W, Davies SM, Harris RE, Hale GA, Socie G, Lerademacher J, Thakar M, Deeg HJ, Al-Seraihy A, Battiwalla M, Camitta BM, Olsson R, Bajwa RS, Bonfim CM, Pasquini R, MacMillan ML, George B, Copelan EA, Wirk B, Al Jefri A, Fasth AL, Guinan EC, Horn BN, Lewis VA, Slavin S, Stepensky P, Bierings M, Gale RP. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for fanconi anemia in patients with pretransplantation cytogenetic abnormalities, myelodysplastic syndrome, or acute leukemia. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 1; 31(13):1669–1676. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.9719>.



## Versión en inglés:

### 1. Background

Fanconi anemia (FA) (OMIM: 227650) is a genomic instability syndrome, associated with developmental abnormalities, bone marrow (BM) failure, and predisposition to cancer.<sup>1,2</sup> To date, germline pathogenic variants associated with patients with FA, have been described in at least 22 genes (*FANCA* - *FANCW*), whose protein products are involved in the FA-BRCA pathway, a route that supports DNA repair and replication, among other cellular processes.<sup>3</sup>

Cells from patients with FA are characterized by their hypersensitivity to agents that induce interstrand crosslinks (ICL), a type of highly toxic lesion that prevents DNA strands separation.<sup>4,5</sup> ICLs can be generated by environmental exposures, such as the consumption of foods containing natural psoralens and aldehydes (alcoholic beverages), diets high in fat, estrogens, and nitrosamines (tobacco).<sup>6,7</sup> On the other hand, several anticancer drugs, including cisplatin, mitomycin C (MMC), and some nitrogen mustards, also produce ICL.<sup>8,9</sup>

Failure of the FA-BRCA pathway, the main mechanism for ICL repair, leads to the formation of structural chromosomal aberrations (CAs). These are distinctive of the cellular phenotype of FA. For this reason, the cytogenetic test for FA diagnosis relies on the quantification of breaks, radial exchange figures, ring chromosomes, dicentric chromosomes, etc. in lymphocytes exposed to diepoxybutane (DEB) or MMC.<sup>10,11</sup>

FA is the most common of the inherited bone marrow failure syndromes.<sup>2</sup> FA patients have reduced production of one or more of the major hematopoietic lineages, due to the insufficiency or absence of hematopoietic precursors in the BM. BM failure develops in more than 75% of patients with FA, usually in the first decade

of life, with blood counts lower than normal values for the patient's age.<sup>1,2,12-15</sup> BM failure is classified into three broad categories, according to the degree of the cytopenia observed.<sup>16,17</sup>

### Table 1

Hematological alterations in patients with FA can worsen, leading to the development of myelodysplastic syndromes (MDS) and/or acute myeloid leukemia (AML).<sup>2,18</sup> It has been proposed that genomic instability, combined with chronic inflammation in the BM, inherent to FA, represents a strong selective pressure for the evolution of malignant clones.<sup>18</sup>

In FA, a cumulative incidence of MDS of 50% by the age of 50 has been reported, while in AML it has been estimated to be close to 5% by the age of 30<sup>1</sup>. Although AML can be diagnosed *de novo*, without previous hematological alteration, it often develops from MDS in adolescence, due to the gradual increase in the proportion of blasts over time. The median age of MDS ranges is between 13-15 years; while for AML it is found at the beginning of early adulthood, between 17-19 years.<sup>1,18,19</sup> Importantly, AML is more common in FA patients than acute lymphoblastic leukemia and lymphomas, which have been exceptionally reported.<sup>14,18</sup>

### 2. Clonal and non-clonal cytogenetic alterations leading to MDS/AML in patients with FA

Cytogenetic analysis of BM samples has allowed the detection of karyotype abnormalities associated with premalignant or malignant transformation, acquired during the development of MDS and AML in various cohorts of patients with FA. The estimated risk of developing MDS or AML, three years after the observation of a clonal event (regardless of the chromosome involved) is 35%.<sup>12</sup> For these reasons, cytogenetic monitoring has been shown to have a significant impact on the prognosis and therapeutic decision-making in the disease.

**Table 1.** Severity of the bone marrow failure (modified from Camitta et al., 1979).

	Mild	Moderate (hypoplastic or aplastic anemia)	Severe (severe aplastic anemia)
Absolute neutrophil count	<1,500/mm <sup>3</sup>	<1,000/mm <sup>3</sup>	<500/mm <sup>3</sup>
Platelet count	150,000-50,000/mm <sup>3</sup>	<50,000/mm <sup>3</sup>	<30,000/mm <sup>3</sup>
Hemoglobin level	≥8 g/dL*	<8 g/dL	<8 g/dL

\* lower than normal for age, but >8 g/dL.

A wide range of CAs have been characterized. Unbalanced translocations, as well as deletions and partial duplications are common.<sup>18</sup> The CAs most consistently associated with clonal evolution towards MDS and AML in FA are a duplication of part of the long arm of chromosome 1 (1q+), a partial duplication of chromosome 3 (3q+) and monosomy 7 (-7) or partial loss of the long arm of this chromosome (7q-).<sup>20,21</sup> Less frequently, alterations in 21q22 (*RUNX1*) and partial deletions in 5q, 13q and 20q have been reported.<sup>8,22,23</sup>

The heterogeneity of these changes highlights the need to approach chromosome analysis using classical and molecular cytogenetic techniques. For example, gains in 1q or losses in 7q can be detected using banding techniques with Giemsa staining (GTG banding), whereas gains in 3q or alterations in 21q22 typically require higher resolution assays, such as comparative genomic hybridization (CGH) or interphase fluorescence *in situ* hybridization (iFISH). The latter is especially useful for the detection of incipient clonal populations.<sup>18</sup>

At the same time, during karyotype analysis, non-clonal chromosomal changes may be found. Research in cellular models of spontaneous immortalization suggests that these changes are early cellular events that represents the transition

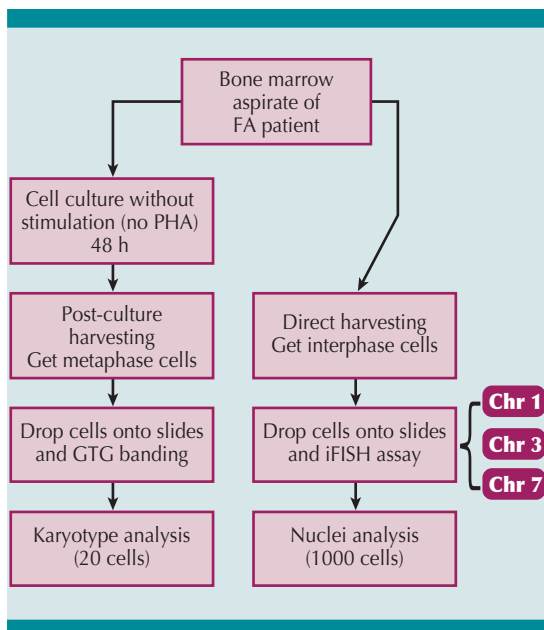
towards the final establishment of a permanent clonal state.<sup>24,25</sup>

Currently, the management guideline for patients with FA suggests that gains in 1q, 3q and partial or total loss of chromosome 7 (7q-/-7), which comprise the majority of clonal alterations detected in patients with FA, should be targeted using iFISH in a large number of cells, in order to detect their presence, even if they are present in a small proportion.<sup>20</sup>

### 3. Analysis of bone marrow samples from patients with FA by conventional and molecular cytogenetics

In patients with a confirmed diagnosis of FA, it is recommended to perform an annual review of the BM, including assessment of tissue architecture and cellularity, to consider morphological changes associated with dysplasia, and karyotype to detect cytogenetic alterations associated with MDS and LMA. Based on the results obtained of these studies, the follow-up period may be less than one year.<sup>10,20</sup>

The methodology used in the Cytogenetics Laboratory of the National Institute of Pediatrics of Mexico, for the cytogenetic analysis of BM in these patients follows a general scheme. **Figure 1**



**Figure 1.** Flowchart for the detection of cytogenetic clones in bone marrow aspirates, for the follow-up of patients with Fanconi anemia (FA). In the figure: iFISH: interphase fluorescence *in situ* hybridization. PHA: phytohemagglutinin, Chr: chromosome. GTG: Giemsa staining.

The detailed methodology is presented below.

### 3.1 Biological Samples.

BM aspirates should be collected in tubes containing heparin as an anticoagulant (green cap). At least 3 ml of sample is required.

### 3.2 Solutions and reagents:

- MarrowMax BM medium (INVITROGEN).
- Colcemid [10 µg/mL] (KaryoMax, GIBCO).
- Hypotonic solution: Potassium chloride (KCl) [0.075 M].
- Carnoy's fixative solution: Methanol: Acetic acid, 3:1 v/v.

- Gurr's buffer solution: Dilute 1 Gurr™ tablet (INVITROGEN) in 1 L of isotonic solution (0.9% sodium chloride (NaCl), final pH of the solution: 7.2).
- Trypsin/EDTA solution for chromosome banding: Dilute 0.015 g of trypsin (1:250, GIBCO) + 0.01 g of EDTA (Sigma-Aldrich) in 50 mL of Gurr's buffer solution.
- Sörensen buffer: Dilute 2.56 g of dibasic sodium phosphate + 6.63 g of potassium phosphate in 1 L with distilled H<sub>2</sub>O.
- Wright's staining solution: Mix 25 mL of eosin methylene blue (Wright's stain, MERCK) with 25 mL of Sörensen's solution.
- Giemsa staining solution: Mix 15 mL of Giemsa staining solution (MERCK) with 35 mL of Sörensen solution.
- Porcine gastric mucosa pepsin solution (Sigma-Aldrich): Dilute an aliquot [0.5mg/mL] in 40 mL of 0.01 N hydrochloric acid (HCl) (final concentration: 2.5x10<sup>-5</sup> g/mL).
- Formaldehyde fixing solution: Mix 1 mL of 37% formaldehyde with 0.18 g of magnesium chloride (MgCl<sub>2</sub>). Complete with 39 mL of 1X phosphate buffer saline (PBS).
- 2X Sodium Citrate Saline Solution (2X SSC): Dilute 100 mL of 20X SSC (Sigma-Aldrich) in 900 mL of distilled H<sub>2</sub>O.

### FISH post-hybridization washes:

- Wash solution 1 (0.4X SSC/0.3% Igepal): Mix 20 mL of 20X SSC with 950 mL of distilled H<sub>2</sub>O. Add 3 mL of Igepal (Sigma-Aldrich). Adjust to 1L with distilled H<sub>2</sub>O.
- Wash solution 2 (2X SSC/0.1% Igepal): Mix 100 mL of 20X SSC with 850 mL

distilled H<sub>2</sub>O. Add 1 mL of Igepal (Sigma-Aldrich). Adjust to 1L with distilled H<sub>2</sub>O.

- Prepare three ethanol/distilled water solutions in the following v/v ratios: 70%, 85% and 100%.
- Counterstaining medium, prepared with 95 µL of Vectashield fluorescence mounting medium (VECTOR Laboratories) + 5 µL Vectashield fluorescence mounting medium with 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) (VECTOR Laboratories).

### 3.3. Procedures.

#### 3.3.1 BM cell culture to obtain metaphases.

1. In a sterile conical centrifuge tube (15 mL), add 1 mL of BM aspirate to 5 mL of MarrowMax medium, pre-warmed to 37°C. Incubate for 48 h, at 37°C. If possible, run in duplicate.
2. Add 60 µL of Colcemid and incubate for 2 h at 37°C.
3. Centrifuge at 500xg for 10 min. Remove the supernatant (SN) with a Pasteur pipette, without resuspending the cell pellet.
4. Resuspend the cell package and add 8 ml of hypotonic solution at 37°C, incubate for 30 min.
5. Prefix the cultures by adding 1 mL of Carnoy's fixative solution at 4°C and mix by inversion.
6. Centrifuge at 500xg for 10 min, discard the SN and resuspend the cell pellet.
7. Add 8 mL of Carnoy's fixative solution at 4°C, mix well and centrifuge at 500xg for 10 min.
8. Repeat steps 6 and 7 until a white and transparent SN cellular pellet is obtained.

The samples can be stored at 4°C, until the slides are prepared.

#### 3.3.1.1 Preparation of slides for chromosome banding.

Note: Use 25mm x 75mm glass slides, washed and cooled in 2% methanol.

1. Remove the SN from the previously harvested tube, until approximately 0.5-1 mL of fixative remains (according to the size of the cell pellet). Resuspend with a Pasteur pipette and place 2 or 3 drops of the suspension on the slide. Avoid overlapping drops during this step. Allow to dry.
2. Evaluate the quality and quantity of the metaphases obtained using phase contrast microscope. Based on this preliminary evaluation, estimate the number of slides to be dropped per patient. Typically, 3 to 5 slides are prepared per sample.
3. Label the slides and place them on a thermal plate or oven at 50°C-60°C for 24 hours, to dehydrate the slide.

#### 3.3.1.2 Chromosome banding (GTG Bands).

Note: For this procedure, it is recommended to use Coplin-type staining glasses (or similar), with the following solutions:

- a) Trypsin/EDTA.
- b) Gurr's buffer solution, for rinsing.
- c) Gurr buffer solution.
- d) Wright's staining solution.
- e) Giemsa staining solution.
- f) Tap water (domestic).

4. Place the slide in solution a), for 30 s - 60 s at room temperature.
5. Rinse briefly in solution b).
6. Place the slide in solution c), for 5 min.
7. Stain the slides with Wright's stain and Giemsa's stain for 30 s and 2 min respectively, rinse with tap water and allow drying.
8. Examine under a light microscope in a bright field and store the slides until analysis.

### 3.3.1.3 Analysis.

At least 20 metaphases should be analyzed, according to the guidelines described in the "International System for Human Cytogenetics Nomenclature" (ISCN) manual. The concepts of cytogenetic clonality described in the chapter of neoplasms<sup>26</sup> must be taken account.

## 3.3.2 iFISH in BM samples.

### 3.3.2.1 Direct harvest of BM.

1. In a sterile conical centrifuge tube (15 mL), add 1-1.5 mL of the BM aspirate to 8 mL of hypotonic solution. Incubate at 37°C for 45 min.
2. Reproduce the protocol from section 3.3.1, starting with step 5.

### 3.3.2.2 iFISH Slides

1. Prepare the slides as described in step 1 of section 3.3.1.1
2. Evaluate the refraction and amount of cytoplasm in the cells through light microscopy, using phase contrast. Additional enzymatic treatments to remove cytoplasm and/or decondense nuclei may be necessary. If the nuclei appear grey

and free of cytoplasm, continue with slide maturation (step 1 of the next section).

3. If the cells appear refractive, enzymatically treat with the pepsin solution at 37°C, for 10 s - 20 s. The treatment time will depend on the degree of refraction previously observed, the greater the refraction, the longer the time.
4. Wash the slides with 1X PBS for 10 min.
5. Fix the slides in formaldehyde solution for 10 min.
6. Wash the slides in fresh 1X PBS for 10 min.
7. Dehydrate the slides in alcohol solutions (70%, 85% and 100%) for two minutes each, and allow to dry.

### 3.3.2.3 Staining procedure for iFISH.

**Note:** It is suggested to use probes for the specific regions 1q25 (with control probe 1p36), 3q27 (*BCL6*, break apart type), CEP7 (centromere of chromosome 7) with a specific region in 7q31; to perform three different multicolor tests<sup>20</sup>. The use of Coplin staining bottles (or similar) is recommended for the washing steps.

1. Maturation. Incubate the slides in a 2X SSC solution for 30 minutes, at 37 °C. Then, dehydrate the slides in alcohol solutions (70%, 85% and 100%) for two minutes each, and allow to dry.
2. Prepare the probe mixture of choice, according to the supplier's instructions. Place the mixture on the slide, in the selected hybridization area and cover with a 22x22 mm coverslip. Seal around the coverslip with plastic adhesive.
3. Codenature the probe and the DNA of the cells on the slide, by placing it on a hot plate at 75°C for 1.5 min.

4. Hybridization. Incubate overnight at 37°C (minimum 6 hours) in a humidity chamber.
  5. Post-hybridization washes. Preheat wash solution 1, to 72°C ( $\pm$  2°C), remove the plastic adhesive and the coverslip, and place the slide into the wash solution 1 for 2 min. The temperature and time of this step determine the cleanliness and quality of the fluorescent signal obtained.
  6. Transfer the slide to wash solution 2 at room temperature for 2 minutes, and allow to drain.
  7. Without allowing the slide to dry, place 10  $\mu$ l of Vectashield/DAPI counterstain medium on a coverslip and cover the hybridized area of the slide. Remove the excess by lightly pressing with absorbent paper.
  8. Store the slides at 4°C, protected from light, until analysis under the fluorescence microscope.
- Only include nuclei with intact borders, without overlapping other nuclei. If the cell borders appear discontinuous or diffuse, that cell should be excluded.
  - For a signal to be quantified, its domain must be separated from another signal (detected with the same fluorescence) by a distance greater than half the diameter of a fluorescent domain. This signal must be clearly distinguishable within the cell, and it must be verified that the signal is not the product of some artefact, by observation under phase contrast.
  - If a different number of fluorescent domains than expected is found, i.e., extra or missing domains, this alteration is quantified, considering that the cells must be located in areas of the slide, with effective and uniform hybridization.

#### 3.3.2.4 Analysis criteria for iFISH.

This step requires an epi-fluorescence microscope, equipped with different fluorescence filters and phase contrast. In addition to single filters, triple and double band filters are required to allow the simultaneous detection of multiple wavelengths. In this way, the choice of the fluorophores used must therefore be based on the excitation and emission spectrum recognized by the microscope. Usually, the signals from commercially available probes are detected in various colors of the visible spectrum (such as red, green, blue, and orange, among others). In addition, a 100X phase contrast (PH3 lens) is required.

#### Evaluation Criteria:<sup>27</sup>

- The slide must have a hybridization efficiency greater than 95%.

The detection of amplifications or deletions is the result of an assay in which two different fluorochromes are used on the same chromosome. In this way, one signal must hybridize over the region of interest, while the other hybridizes in a centromeric area or in a specific locus and are considered as “control probes”. This detection system is also useful for identifying of aneuploidies.

On the other hand, “*break apart*” probes are designed to hybridize to two adjacent regions of the same gene. Each of these zones is differentially labelled with a fluorochrome (e.g., green and red). If the chromosomal region remains intact, the red and green signals will usually overlap, and the presence of a complete or partial yellow signal will be observed in the overlapping area. If the sequence breaks, the signals no longer remain together and will be observed as separate red and green signals.

For iFISH it is recommended to analyze a minimum of 1000 cells per assay. In the particular

case of FA, due to chromosomal instability, it has been suggested that values  $\geq 10\%$  of cells with alteration should be detected to be considered an abnormal clone.<sup>20</sup> However, it is recommended that each laboratory establishes its own cut-off value, by studying each probe in a healthy population. Based on this strategy, our team recognizes a clonal population when the change is present in a proportion of  $\geq 5\%$  of the analyzed cells. **Figure 2**

### 3.4 Report of findings

The final report for the methods we have described (iFISH and GTG bands) must be prepared in accordance with the most recent version of the ISCN manual. The report should address the following considerations:

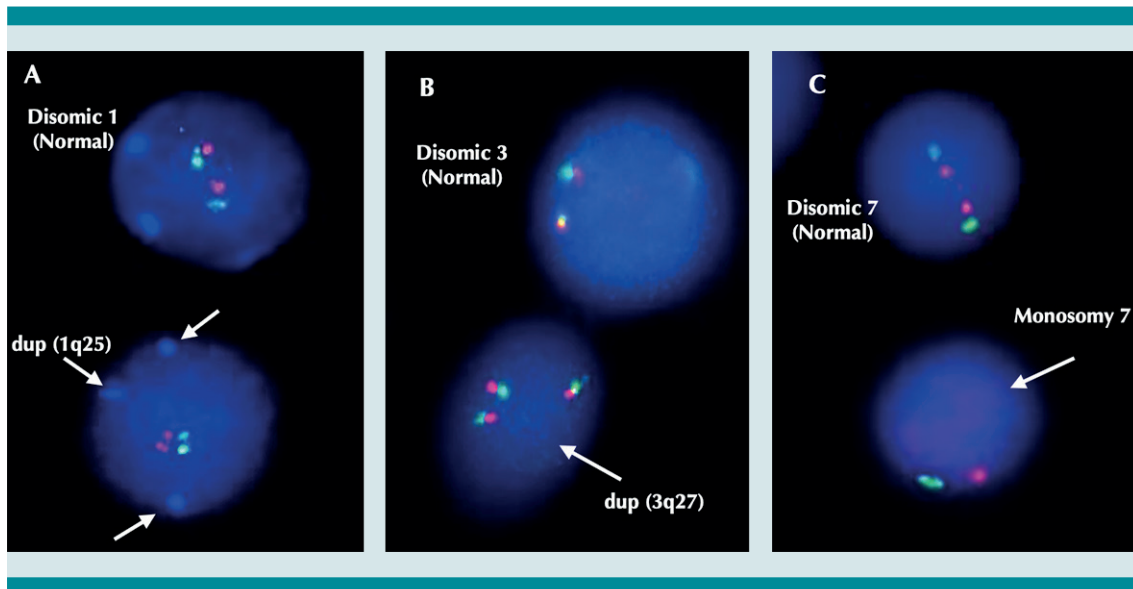
- Patient name, age, date of birth and date of sample collection.

- Record the total number of cells analyzed, with a description of the numerical and structural chromosomal clonal alterations.
- In addition to clonal alterations, it is recommended to document non-clonal (single cell) alterations in a laboratory record.
- The use of a small text commentary, on the relevance of the clonal alterations found (if applicable), is suggested to assist the treating physician on future therapeutic decisions.

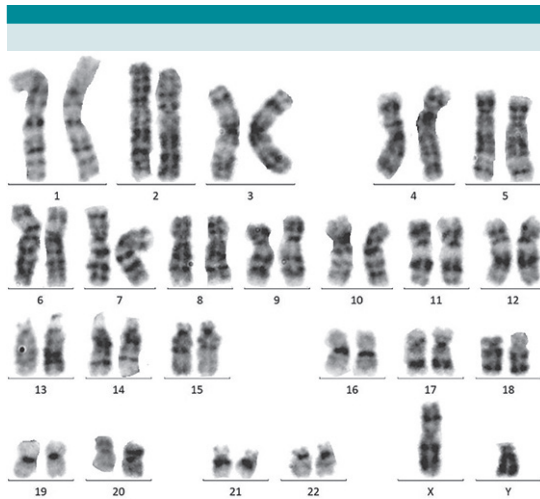
Here are some examples to illustrate the use of cytogenetic formulas, figures, and formulas: **Figure 3**

**Karyotype: 46,XY[20]**

Chromosomal aberrations frequency = 0.08 ab/cell



**Figure 2.** FISH assays on interphase cells. A) Assay for the detection of chromosome 1 in its regions 1p36 (red), 1ptel (green) and 1q25 (aqua), a cell with dup(1q25) is observed (arrows). B) Assay for detection of the 3q27 region (3' end in green and 5' end in red), presence of cell with dup(3q27) (arrow). C) Assay to detect the centromere of chromosome 7 (green) and the 7q31 region (red), a cell with monosomy 7 is observed (arrow).



**Figure 3.** Normal karyotype in the bone marrow of a patient with FA: 46, XY. Karyotype: 46,XY[20]. Frequency of chromosomal aberrations = 0.08/cell.

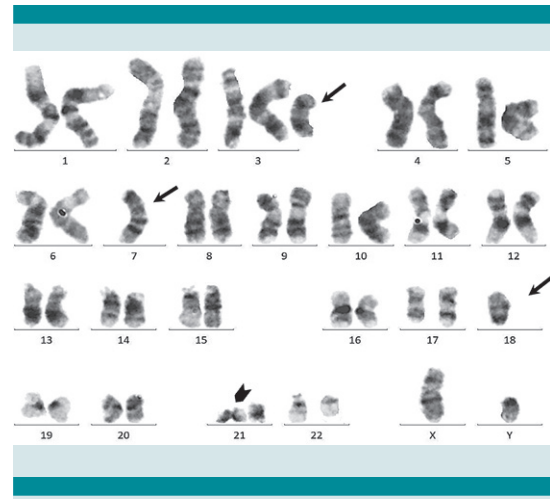
#### Comment:

Normal karyotype without clonal chromosomal alterations, in 20 analyzed cells. Breaks were expected findings due to chromosomal instability of FA. Follow-up with karyotyping with GTG bands and FISH for chromosomes 1, 3 and 7 in BM is recommended annually, or earlier according to the patient's hematological evolution and the decision of the treating physician. **Figure 4**

**Karyotype:**45,XY,-7,-18,+der(3?)(p12)[15]/45, idem,-21,+mar1[3]/45, idem,-13,+mar2[1]/45, idem,del(2)(p23)[1]

#### Comment:

Presence of cellular clones with numerical and structural aberrations associated with the risk of developing acute myeloid leukemia and/or myelodysplastic syndromes. The clonal alterations found correspond to gain of 3q and monosomy 7, which are associated with a higher risk of MDS/AML in patients with FA, in addition to the loss



**Figure 4.** Bone marrow karyotype of a patient with FA. Arrows: Several alterations are observed on chromosomes 3 and 7, which are genetic markers for progression to MDS or AML, and also on chromosome 18. Arrowhead: chromatid break. 45,XY,-7,-18,+der(3?)(p12). Karyotype: 45,XY,-7,-18,+der(3?)(p12)[15]/45, idem,-21,+mar1[3]/45, idem,-13,+mar2[1]/45, idem, del(2)(p23)[1].

of chromosome 18. Close clinical follow-up is recommended.

Example 2 shows a patient who has a clone with chromosomal changes associated with the development of AML and/or MDS in FA, from which at least one extra cell subclone is derived; Additionally, it shows a monosomy of chromosome 18 and single-cell alterations that may be derived from the main cell line (mainline) or from a subclone.

#### 4. Role of cytogenetic alterations in the evolution of FA bone marrow towards myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia.

Although it is not entirely clear how chromosomal instability contributes to the progression of BM failure to myeloid neoplasms, there are currently important observations in this regard. Some reports highlight that the presence of losses and





gains of chromosomal regions in FA, play a more important role in the beginning of clonal evolution, than point mutation-type changes.<sup>22,23,28</sup> These chromosome arms alterations, resulting from unbalanced translocations and other chromosome alterations, lead to copy number variations (CNV) that progressively accumulate during BM failure, and are much more frequent in FA than in cases of sporadic AML unrelated to FA.<sup>23</sup> These CNVs are usually detected as CA and as mentioned above, the most frequent in the progression to MDS/AML are duplications in 1q and 3q, as well as the total loss of chromosome 7 or of its long arms, which account for about 75 % of the chromosomal abnormalities present in the BM of patients with FA.<sup>29</sup>

Recently, it has been shown that the presence of a duplication in the long arm of chromosome 1, specifically in the 1q32 region, implies an increase in the gene dosage of the *MDM4* gene, a negative modulator of the tumor suppressor gene *TP53*. Longitudinal analysis of samples from patients with FA using a combination of array CGH, high-throughput DNA and RNA sequencing, and cytogenetics, reveals that the p53 pathway is attenuated by the presence of the 1q+ during the clonal transition, which is an early event, prior to blast expansion. Thus, 1q+/*MDM4* acts as a switch of clonal expansion that does not directly induce cancer but drives the BM toward a pre-leukemic state. The linear increase in the number of blasts occurs later, after the appearance of other clonal events, such as +3q or -7q.<sup>23</sup>

The presence of 3q+ favors the activation of *EV11*, a gene encoding a transcription factor and whose overexpression correlates with an aggressive form of AML with a poor prognosis.<sup>30,31</sup> On the other hand, alterations in chromosome 7 (-7/7q-) are associated with a poor prognosis in myeloid neoplasms, with a high prevalence among pediatric cases of MDS, often associated with BM failure syndromes. However, although

several candidate genes have been proposed to determine the role of these changes in leukemogenesis, their role has not been elucidated.<sup>32,33</sup> In FA, it has been proposed that alterations in 3q and 7/7q- are associated with a greater risk of developing MDS or AML, and it has been suggested that patients with abnormalities in chromosome 7 should be considered for BM transplantation, in the same way as when a clone with an expanding 3q duplication is observed.<sup>20,34</sup>

Finally, changes involving the *RUNX1* gene (located at 21q22) have been associated with more advanced stages of MDS and progression to AML in FA. These changes may be accompanied by alterations in genes of the RAS pathway, which contrasts with the “classic” presentation of MDS in adults. In experimental models, variants in this gene have been found to contribute to cell cycle deregulation in G1/S and activation of innate immune signaling in FA.<sup>28,35</sup> Other less frequent alterations, such as deletions in 20q, 11q, 5q, and trisomy 8, have also been reported in the pathway of blastic evolution towards AML.<sup>23</sup>

All these data indicate that longitudinal cytogenetic monitoring of the BM of FA patients is essential to detect these chromosomal changes which, together with hematological monitoring of the BM, will allow timely decisions for the management of the disease.

## 5. About the monitoring and treatment of patients with FA.

Serial morphological and cytogenetic cellular examination of BM samples aims to identify clonal evolution towards MDS or AML, which complements the findings of peripheral blood counts. In addition, some authors advocate the use peripheral blood blast counts, in conjunction with a classification system that assigns a potential impact of cytogenetic alterations, that could be found in patients, to facilitate the therapeutic decision-making.<sup>36</sup> During the management of

patients with FA, hematological monitoring is recommended to evaluate blood counts every 3 or 4 months, as well as an annual BM aspirate (or more frequently if BM failure is already present), for morphological and cytogenetic evaluation.<sup>37</sup> The latter should include search for structural chromosomal alterations by karyotype, as well as the known specific alterations by iFISH.<sup>38</sup> **Table 2**

Currently, conventional cytogenetics can be complemented by methods such as multiplex FISH (M-FISH), CGH-based microarrays, SNP microarrays, or high-throughput sequencing.<sup>23,29,39,40</sup> However, although these methodologies refine the study and can undoubtedly provide additional information, the evaluation of clonal expansion associated with neoplastic progression in BM samples by GTG banding and iFISH, provides reliable and affordable results, being techniques that can be found in cytogenetic laboratories of developing countries.

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is currently the most recommended therapeutic option against hematological complications in FA. A study of more than 100 transplanted patients with FA showed that patients with only BM cytogenetic abnormalities had a better survival rate than those who had already progressed to MDS or AML.<sup>41</sup>

Due to the impact that the cytogenetic results have on the patient's prognosis and treatment, as

well as the possibility of inclusion within an HSCT protocol, the following evaluation periods are recommended for their implementation. **Table 2**

In the context of patients with FA, the detection of cytogenetic abnormalities is particularly important, since the intrinsic chromosomal instability of these patients favors clonal evolution. Such monitoring, through the techniques described in this article, allows supporting closer hematological surveillance, which facilitates the study of clonal progression in patients, with emphasis on the early phases of malignancy, so that medical intervention, through the TCPH, when possible, occurs on time.

#### Funding:

This research was partially funded by Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), grant number CF-2023-G-800; Dirección General de Asuntos del Personal Académico, Universidad Nacional Autónoma de México (PAPIIT project IN205120) and by Instituto Nacional de Pediatría, Recursos Fiscales E022 project INP 2020/012.

#### Acknowledgments:

Antonio Paz-Martínez acknowledges the support of CONACYT, through the scholarship 762510 to develop his Master in Biological Sciences.

**Table 2.** Hematological evaluation and follow-up of patients with FA (Modified from Sroka et al, 2020).

Evaluation			Follow-Up	
Stability of blood counts	Classification of BM failure	Clonal cytogenetic alterations (duplication 1q,3q, monosomy 7q or total)	Analysis of blood counts	Morphological and cytogenetic analysis of the BM
Stable	No BMF, or Mild	Absent	Every 3-4 months	Annual
Stable	No BMF, or Mild	Present*	Every 3 months	Every 3-6 months.
Unstable	Moderate or Severe	Absent	Every 3 months	Annual**
Unstable	Moderate or Severe	Present	Every 1-2 months	Immediate review

\*In the absent of morphological MDS. \*\*Perform earlier, if blood counts suggest progression to MDS or AML.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design or writing of the manuscript.

## REFERENCES

- Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the national cancer institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica*. 2018 Jan 1;103(1):30–39. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.178111>.
- Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev*. 2010 Apr 24;24(3):101–122. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2010.03.002>.
- Rodríguez A, D'Andrea A. Fanconi anemia pathway. *Curr Biol*. 2017 Sep 25;27(18):R986–R988. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.07.043>.
- Bhattacharjee S, Nandi S. DNA damage response and cancer therapeutics through the lens of the Fanconi Anemia DNA repair pathway. *Cell Commun Signal*. 2017 Oct 10;15(1):1–10. <https://doi.org/10.1186/s12964-017-0195-9>.
- Rodríguez A, Sosa D, Torres L, Molina B, Frias S, Mendoza L. A Boolean network model of the FA/BRCA pathway. *Bioinformatics*. 2012 Mar 15;28(6):858–866. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bts036>.
- Brooks PJ, Theruvathu JA. DNA adducts from acetaldehyde: Implications for alcohol-related carcinogenesis. *Alcohol*. 2005 Apr;35(3):187–193. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2005.03.009>.
- Mizumoto A, Ohashi S, Hirohashi K, Amanuma Y, Matsuda T, Muto M. Molecular mechanisms of acetaldehyde-mediated carcinogenesis in squamous epithelium. *Int J Mol Sci*. 2017 sep 10;18(9):1943. <https://doi.org/10.3390/ijms18091943>.
- Deans AJ, West SC. DNA interstrand crosslink repair and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011 June 24; 11(7):467–480. <https://doi.org/10.1038/nrc3088>.
- Rodríguez A, Torres L, Juárez U, Sosa D, Azpeitia E, Teresa BG, Cortes E, Ortiz R, Salazar AM, Ostrosky-Wegman P, Mendoza L, Frias S. Fanconi anemia cells with unrepaired DNA damage activate components of the checkpoint recovery process. *Theor Biol Med Model*. 2015 Sep 18;12(1):1–22. <https://doi.org/10.1186/s12976-015-0011-4>.
- García-De-teresa B, Rodríguez A, Frias S. Chromosome instability in fanconi anemia: From breaks to phenotypic consequences. *Genes*. 2020 Dec 2;11(12):1–35. <https://doi.org/10.3390/genes11121528>.
- Meetei AR, De Winter JP, Medhurst AL, Wallisch M, Waisfisz Q, Van de Vrugt HJ, Oostra AB, Yan Z, Ling C, Bishop CE, Hoatlin ME, Joenje H, Wang W. A novel ubiquitin ligase is deficient in Fanconi anemia. *Nat Genet*. 2003 Sep 14;35(2):165–170. <https://doi.org/10.1038/ng1241>.
- Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood*. 1994 Sept 1;84(5):1650–1655.
- Ceccaldi R, Sarangi P, D'Andrea AD. The Fanconi anaemia pathway: New players and new functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016 May 5;17(6):337–349. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.48>.
- Kutler DI, Singh B, Satagopan J. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood*. 2003 Feb 15;101(4):1249–1256.
- Moore C, Krishnan K.. Bone marrow failure. Treasure Island (FL): StatPearls. Epub 2021.
- Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Santos G, Gordon-Smith EC, Gale RP, Rapoport JM, Starb R. Severe Aplastic Anemia: A Prospective Study of the Effect of Early Marrow Transplantation on Acute Mortality. *Blood*. 1976 Jul. 48(1):63–70.
- Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Gale RP, Kopecsky KJ, Rapoport JM, Santos G, Gordon-Smith EC, Storb R.. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. *Blood*. 1979 Mar;53(3):504–514. <https://doi.org/10.1182/blood.v53.3.504.504>.
- Peffault de Latour R, Soulier J. How I treat MDS and AML in Fanconi anemia. *Blood*. 2016 Jun 16;127(24):2971–2979. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-583625>.
- Altintas B, Giri N, McReynolds LJ, Best A, Alter BP. Genotype-phenotype and outcome associations in patients with Fanconi anemia: the National Cancer Institute cohort. *Haematologica*. 2023 Jan 1;108(1):69–82. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279981>.
- Mehta PA, Harris RE, Davies SM, Kim MO, Mueller R, Lampkin B, Mo J, Myers K, Smolarek TA. Numerical chromosomal changes and risk of development of myelodysplastic syndrome-acute myeloid leukemia in patients with Fanconi anemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2010 Dec;203(2):180–186. <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2010.07.127>.
- Tonnies H, Huber S, Kuhl JS, Gerlach A, Ebell W, Neitzel H. Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: Gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood*. 2003 May 15;101(10):3872–3874. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3243>.
- Quentin S, Cucuini W, Ceccaldi R, Nibourel O, Pondarre C, Pages MP, Vasquez N, D'Enghien CD, Larghero J, De Latour RP, Rocha V, Dalle JH, Schneider P, Michallet M, Michel G, Baruchel A, Sigaux F, Gluckman E, Leblanc T, Stoppa-Lyonnet D, Preudhomme C, Socie G, Soulier J. Myelodysplasia and leukemia of fanconi anemia are associated with a specific pattern of genomic abnormalities that includes cryptic RUNX1/AML1 lesions. *Blood*. 2011 Apr 14;117(15):161–171. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-308726>.
- Sebert M, Gachet S, Leblanc T, Rousseau A, Bluteau O, Kim R, Ben Abdelal R, Sicre de Fontbrune F, Maillard L, Fedronie C, Murigneux V, Bellenger L, Naouar N, Quentin S, Hernandez L, Vasquez N, Da Costa M, Prata PH, Larcher L, De Tersant M, Duchmann M, Raimbault A, Trimoreau F, Fenneteau O, Cucuini W, Gachard N, Auger N, Tueur G, Blanluet M, Gazin

- C, Souyri M, Langa Vives F, Mendez-Bermudez A, Lapillonne H, Lengline E, Raffoux E, Fenaux P, Ades L, Forcade E, Jubert C, Domenech C, Strullu M, Bruno B, Buchbinder N, Thomas C, Petit A, Leverger G, Michel G, Cavazzana M, Gluckman E, Bertrand Y, Boissel N, Baruchel A, Dalle JH, Clappier E, Gilson E, Deriano L, Chevret S, Sigaux F, Socie G, Stoppa-Lyonnet D, De The H, Antoniewski C, Bluteau D, Peffault de Latour R, Soulier J. Clonal hematopoiesis driven by chromosome 1q/MDM4 trisomy defines a canonical route toward leukemia in Fanconi anemia. *Cell Stem Cell*. 2023 Feb 2;30(2):153-170.e9. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.01.006>.
24. Heng HH, Regan SM, Liu G, Ye CJ. Why it is crucial to analyze non clonal chromosome aberrations or NCCAs? *Mol Cytogenet*. 2016 Feb 13; 9(1):1-12. <https://doi.org/10.1186/s13039-016-0223-2>.
  25. Rangel N, Forero-Castro M, Rondon-Lagos M. New insights in the cytogenetic practice: Karyotypic chaos, non-clonal chromosomal alterations and chromosomal instability in human cancer and therapy response. *Genes*. 2017 Jun 3;8(6):2-29. <https://doi.org/10.3390/genes8060155>.
  26. McGowan-Jordan J, Hastings RJ, Moore S(Eds.). *ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature*. 1<sup>st</sup> ed. Karger; 2020. 156 p. <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-06867-2>.
  27. Vorsanova SG, Kolotii AD, Iourov IY, Monakhov VV, Kirillova EA, Soloviev IV, Yurov YB. Evidence for high frequency of chromosomal mosaicism in spontaneous abortions revealed by interphase FISH analysis. *J Histochem Cytochem*. 2005 Mar;53(3):375-380. <https://doi.org/10.1369/jhc.4A6424.2005>
  28. Chao MM, Thomay K, Goehring G, Wlodarski M, Pastor V, Schlegelberger B, Schindler D, Kratz C P, Niemeyer C. Mutational Spectrum of Fanconi Anemia Associated Myeloid Neoplasms. *Klin Padiatr*. 2017 Nov 13;229(6):329-334. <https://doi.org/10.1055/s-0043-117046>.
  29. Cioc AM, Wagne JE, MacMillan ML, DeFor T, Hirsch B. Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with fanconi anemia: Morphologic and cytogenetic characteristics. *Am J Clin Pathol*. 2010 Jan 1;133(1):92-100. <https://doi.org/10.1309/AJCP7W9VMJENZOVG>.
  30. Groschel S, Lugthart S, Schlenk RF, Valk PJ, Eiwien K, Goudswaard C, Van Putten WJ, Kayser S, Verdonck LF, Lubbert M, Ossenkoppele GJ, Germing U, Schmidt-Wolf I, Schlegelberger B, Krauter J, Ganser A, Dohner H, Lowenberg B, Dohner K, Delwel R. High EVI1 expression predicts outcome in younger adult patients with acute myeloid leukemia and is associated with distinct cytogenetic abnormalities. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 22;28(12):2101-2107. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.0646>.
  31. Konantz M, André MC, Ebinger M, Grauer M, Wang H, Grzywna S, Rothfuss OC, Lehle S, Kustikova OS, Salih HR, Handgretinger R, Fend F, Baum C, Kanz L, Quintanilla-Martinez L, Schulze-Osthoff K, Essmann F, Lengerke C. EVI-1 modulates leukemogenic potential and apoptosis sensitivity in human acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013 Jul 25;27(1):56-65. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.211>.
  32. Inaba T, Honda H, Matsui H. The enigma of monosomy 7. *Blood*. 2018 Jun 28;131(26):2891-2898. <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/131/26/2891/1465937/blood822262.pdf>.
  33. Schwartz JR, Ma J, Lamprecht T, Walsh M, Wang S, Bryant V, Song G, Wu G, Easton J, Kesserwan C, Nichols KE, Mullighan CG, Ribeiro RC, Klco JM. The genomic landscape of pediatric myelodysplastic syndromes. *Nat Commun*. 2017 Nov 16;8(1):1557. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01590-5>.
  34. Neitzel H, Kuhl JS, Gerlach A, Ebell W, Tonnie H. Fanconi Anemia. A Paradigmatic Disease for the Understanding of Cancer and Aging. *Monog Hum Genet*. Basel. Karger. 2007. Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of fanconi anemia patients: Results and implications; p. 79-94. <https://doi.org/10.1159/000102549>.
  35. Marion W, Koppe T, Chen CC, Wang D, Frenis K, Fierstein S, Sensharma P, Aumais O, Peters M, Ruiz-Torres S, Chihanga T, Boettcher S, Shimamura A, Bauer DE, Schlaeger T, Wells SI, Ebert BL, Starczynowski D, da Rocha EL, Rowe RG. RUNX1 mutations mitigate quiescence to promote transformation of hematopoietic progenitors in Fanconi anemia. *Leukemia*. 2023 June 30;37(8):1698-1708. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01945-6>.
  36. Behrens YL, Gohring G, Bawadi R, Coktu S, Reimer C, Hoffmann B, Sanger B, Kafer S, Thol F, Erlacher M, Niemeyer CM, Baumann I, Kalb R, Schindler D, Kratz CP. A novel classification of hematologic conditions in patients with Fanconi anemia. *Haematologica*. 2021 Nov 1;106(11):3000-3003. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279332>.
  37. Sroka I, Frohnmayer L, Ravenhorst V, Wirkkula L. (Eds.). *Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines*. 5th ed. Eugene: Fanconi Anemia Research Fund; 2020. 265 p.
  38. Alter BP. *Diagnosis, Genetics, and Management of Inherited Bone Marrow Failure Syndromes* Blanche. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007. 2007 Jan 1;1:29-39. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2010.03.002>
  39. Lestou VS, Gascoyne RD, Sehn L, Ludkovski O, Chhanabhai M, Klasa RJ, Husson H, Freedman AS, Connors JM, Horsman DE. Multicolour fluorescence in situ hybridization analysis of t(14;18)-positive follicular lymphoma and correlation with gene expression data and clinical outcome. *Br J Haematol*. 2003 Aug 21;122(5):745-759. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04502>.
  40. Mrozek K. Cytogenetic, Molecular Genetic, and Clinical Characteristics of Acute Myeloid Leukemia With a Complex Karyotype. *Semin Oncol*. 2008 Aug;35(4):365-377. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2008.04.007>.
  41. Ayas M, Saber W, Davies SM, Harris RE, Hale GA, Socie G, Lerademacher J, Thakar M, Deeg HJ, Al-Seraihy A, Battiwalla M, Camitta BM, Olsson R, Bajwa RS, Bonfim CM, Pasquini R, MacMillan ML, George B, Copelan EA, Wirk B, Al Jefri A, Fasth AL, Guinan EC, Horn BN, Lewis VA, Slavin S, Stepensky P, Bierings M, Gale RP. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for fanconi anemia in patients with pretransplantation cytogenetic abnormalities, myelodysplastic syndrome, or acute leukemia. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 1; 31(13):1669-1676. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.9719>.

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i4.2908>

# Guía de Práctica Clínica Mexicana para la Prevención de Infección por Virus Sincitial Respiratorio en Lactantes de Alto Riesgo

## Mexican Clinical Practice Guide for Infection Prevention due to Respiratory Syncytial Virus in High-Risk Infants.

Sarbelio Moreno Espinosa,<sup>1</sup> Alicia Elizabeth Robledo Galván,<sup>2</sup> Daniel Ernesto Noyola Cherpitel,<sup>3</sup> Moisés Quiles Corona,<sup>4</sup> José Luis Mayorga Butrón,<sup>5,6</sup> Nancy Evelyn Aguilar Gómez,<sup>5,6</sup> Irma Alejandra Coronado Zarco,<sup>7</sup> Humberto García Aguilar,<sup>8</sup> Mario Soto Ramos,<sup>9</sup> María Elena Martínez Bustamante,<sup>10</sup> Julio Erdmenger Orellana,<sup>11</sup> Raúl Villegas Silva,<sup>12</sup> Héctor Hernán Ruiz Gutiérrez,<sup>13</sup> Héctor Macías Avilés,<sup>14</sup> Mario Rodríguez Vega<sup>15</sup>

### Resumen

La infección por VSR sigue siendo la primera causa de hospitalización por infección de vías aéreas inferiores en niños en nuestro país y a nivel global. Se calculan más de 3.6 millones de hospitalizaciones por esta causa en todo el mundo y más de 26,000 defunciones anuales. La mayor incidencia de hospitalizaciones ocurre en lactantes menores de seis meses, y ciertos grupos son particularmente vulnerables, los cuales tienen un riesgo incrementado de hospitalizaciones y muerte asociadas a infección por VSR. Este grupo de pacientes, que será definido y tratado en este documento, es candidato a recibir estrategias de prevención que hayan demostrado disminuir el riesgo de un mal desenlace en salud.

**ESTE** documento constituye la Guía de Práctica Clínica (GPC) elaborada por iniciativa de la Academia Mexicana de Pediatría en colaboración con la Agencia Iberoamericana de Desarrollo y Evaluación de Tecnologías en Salud, con el objetivo de establecer recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible y consensuadas por un grupo interdisciplinario de expertos clínicos y metodológicos. Las meta este documento son brindar recomendaciones para disminuir el riesgo de infección por VSR tanto en la comunidad como en el ámbito hospitalario, principalmente en lactantes que tienen un riesgo incrementado de complicaciones y muerte. Este documento cumple con estándares internacionales de calidad, como los descritos por el Instituto de Medicina de Estados Unidos de América (EUA) (IOM, por sus siglas en inglés), el Instituto de Excelencia Clínica de Gran Bretaña (NICE, por sus siglas en inglés), la Red Colegiada para el Desarrollo de Guías de Escocia (SIGN, por sus siglas en inglés) y la Red Internacional de Guías de Práctica Clínica (G-I-N, por sus siglas en inglés). Se integró un Grupo de Desarrollo interdisciplinario de expertos clínicos y metodólogos con experiencia en revisiones sistemáticas de la literatura y el desarrollo de guías de práctica clínica. Se condujo un proceso de panel Delphi modificado para extraer la opinión de los expertos y lograr un nivel de consenso adecuado en cada una de las cinco recomendaciones clave contenidas en este documento.

Esperamos que este documento contribuya a apoyar la toma de decisiones de profesionales de la salud, elaboradores de políticas públicas, representantes de pacientes y sus cuidadores para lograr una mejor calidad en la atención y sobre todo disminuir la carga de la enfermedad por infección por VSR en este grupo vulnerable.

**PALABRAS CLAVE:** Virus sincitial respiratorio, anticuerpos monoclonales, Guía de Práctica Clínica; Revisiones Sistemáticas.

<sup>1</sup> Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Academia Mexicana de Pediatría, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina (CICSAB). Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México.

<sup>4</sup> Federación Nacional de Neonatología de México. Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, Guadalajara, Jalisco.

<sup>5</sup> Instituto Nacional de Pediatría Secretaría de Salud, Ciudad de México.

<sup>6</sup> Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Unidad de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México.

<sup>7</sup> Unidad de cuidados intermedios al recién nacido, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

<sup>8</sup> Departamento de Cardiología pediátrica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

<sup>9</sup> Neumología pediátrica, Hospital Ángeles Chihuahua, Chihuahua, México.

<sup>10</sup> Servicio de infectología, Centro Médico Nacional 20 de noviembre, Ciudad de México.

<sup>11</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Instituto Nacional de Salud, Ciudad de México.

<sup>12</sup> Servicio de neonatología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

<sup>13</sup> Servicio de Neumología pediátrica, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

<sup>14</sup> Pediatra neonatólogo, práctica privada, Ciudad de México.

<sup>15</sup> A2DAHT Iberoamerican Agency for Development & Assessment of Health Technologies, Project manager, Ciudad de México.

### Correspondencia

Alicia Elizabeth Robledo Galván  
aliciaerobledo@yahoo.com

**Este artículo debe citarse como:** Moreno-Espinosa S, Robledo-Galván AE, Noyola-Cherpitel DE, Quiles-Corona M, Mayorga-Butrón JL, Aguilar-Gómez NE, Coronado-Zarco IA, García-Aguilar H, Soto-Ramos M, Martínez-Bustamante ME, Erdmenger-Orellana J, Villegas-Silva R, Ruiz-Gutiérrez HH, Macías-Avilés H, Rodríguez-Vega M. Guía de Práctica Clínica Mexicana para la Prevención de Infección por Virus Sincitial Respiratorio en Lactantes de Alto Riesgo. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (4): 369-412.

**Abstract**

Respiratory syncytial virus infection continues to be the leading cause of hospitalization due to lower respiratory tract infection in children in our country and globally. There are estimated to be more than 3.6 million hospitalizations for this cause worldwide and more than 26,000 deaths annually. The highest incidence of hospitalizations occurs in infants younger than 6 months, and certain groups are particularly vulnerable and have an increased risk of hospitalizations and death associated with respiratory syncytial virus infection. This group of patients that will be defined and treated in this document is a candidate to receive prevention strategies that have been shown to reduce the risk of a poor health outcome.

This Clinical Practice Guideline is an initiative of the Mexican Academy of Pediatrics in collaboration with the Ibero-American Agency for the Development and Assessment of Health Technologies, with the objective of establishing recommendations based on the best available evidence and agreed upon by an interdisciplinary group of clinical and methodological experts. The goals of this document are to provide recommendations to reduce the risk of respiratory syncytial virus infection both in the community and in the hospital setting, primarily in infants who have an increased risk of complications and death. This document complies with international quality standards, such as those described by the United States Institute of Medicine (IOM), the Great Britain Institute of Clinical Excellence (NICE), the Collegiate Network for Scottish Guideline Development (SIGN) and the International Guidelines Network (G-I-N). An interdisciplinary Development Group of clinical experts and methodologists with experience in systematic literature reviews and the development of clinical practice guidelines was formed. A modified Delphi Panel process was conducted to extract expert opinion and achieve an appropriate level of consensus on each of the five key recommendations contained in this document.

We hope that this document contributes to supporting the decision-making of health professionals, public policy makers, patient representatives and their caregivers to achieve better quality of care and, above all, reduce the burden of disease due to syncytial virus infection. respiratory in this vulnerable group.

**KEYWORDS:** Respiratory syncytial virus, Monoclonal antibodies, Clinical Practice Guideline, Systematic Review.

**INTRODUCCIÓN**

La infección por el virus sincitial respiratorio (VSR) sigue siendo la principal causa de hospitalizaciones por infección de vías respiratorias bajas en niños. A diferencia de otros agentes infecciosos que han visto un impacto positivo por programas de inmunización, la carga de la enfermedad y el impacto que tiene el VSR ha permanecido sin cambios en los últimos años.<sup>1</sup>

Una revisión publicada por Shi *et al.* estimó un total de 33 millones de casos de infección de vías

aéreas inferiores por VSR en 2015, 3.2 millones de hospitalizaciones y 59,600 muertes en menores de cinco años. También que 28% de todos los episodios de infecciones de vías respiratorias bajas agudas fueron asociadas a VSR y de 13 a 22% de todas las muertes por infección de vías respiratorias bajas a nivel global. En población de menores de seis meses, se calcularon 1.4 millones de admisiones hospitalarias y 27,300 muertes hospital.<sup>2</sup> En México, en pacientes en menores de cinco años con neumonía, hasta en 81% se ha detectado algún virus respiratorio y en 23% de estos el agente causal fue VSR.<sup>3</sup>

Shi *et al.* condujeron una revisión sistemática para identificar los fenotipos de pacientes que tienen un riesgo incrementado de presentar hospitalización asociado a infección de vías respiratorias bajas por VSR. Los autores incluyeron 20 estudios en niños menores de cinco años. Los factores de riesgo que mostraron una asociación significativa fueron prematurez (RM (razón de momios) 1.96 (IC 95%: 1.44; 2.67), bajo peso al nacer (RM 1.91; IC 95%: 1.45; 2.53), sexo masculino (RM 1.23; IC 95%: 1.13; 1.33), tabaquismo materno (RM 1.36; IC 95%: 1.24; 1.50), antecedentes de atopia (RM 1.47; IC 95%: 1.16; 1.87), ausencia de lactancia materna (RM 2.24; IC 95%: 1.56; 3.20) y hacinamiento (RM 1.94; IC 95%: 1.29; 2.93).<sup>4</sup>

Bylsma *et al.* condujeron una RS en la que incluyeron 42 estudios para evaluar los factores de riesgo en niños menores de cinco años asociados a mortalidad por infección por VSR en Estados Unidos de América (EUA). Los resultados mostraron que la mortalidad en niños sanos va en un rango de 0.04 a 0.55%. Se reportaron un incremento de mortalidad y hospitalizaciones entre niños con prematurez, pacientes admitidos a las unidades de cuidados intensivos (UCI) y en pacientes atendidos en instituciones públicas.<sup>5</sup>

Geoghengan *et al.* condujeron un estudio para evaluar la carga de la enfermedad en países de bajos ingresos e incluyeron la información de 84,840 neonatos. Los resultados mostraron que 65.5% de los pacientes con infección de vías respiratorias bajas mostraron un diagnóstico positivo para VSR. Los autores concluyeron que la insuficiencia respiratoria severa asociada a VSR se asocia de manera importante y casi exclusiva a prematurez y enfermedades cardiopulmonares en países industrializados, en países en vías de desarrollo hay un aumento del riesgo de peor pronóstico por la presencia de complicaciones y el pobre acceso a servicios de salud de alta calidad.<sup>6</sup>

Gentile *et al.* publicaron un estudio prospectivo en 15,451 pacientes con infección de vías respiratorias bajas, donde 45% fue positivo para algún virus respiratorio, el VSR contó para 81.3%, influenza 7.6%, parainfluenza 6.9% y adenovirus 4.3%. El VSR mostró una frecuencia de letalidad de 1.7%, la cual fue más frecuentes en los neonatos prematuros, menores de seis meses de edad, antecedentes de padecimientos respiratorios, desnutrición, cardiopatías congénitas y enfermedades neurológicas crónicas.<sup>7</sup>

En general, el programa de desarrollo de estrategias de inmunización contra VSR consiste en el desarrollo de inmunización activa y pasiva, se ha propuesto la inmunización materna de mujeres embarazadas a base de vacunas proteicas usando las dos subunidades conteniendo la proteína pre-F estabilizada o partículas virales conteniendo la proteína F. Para niños, la inmunización activa con vacunas con virus vivos atenuados, vacunas quiméricas o vacunas empleando vectores recombinantes, han sido las principales propuestas. Las vacunas en base a mRNA (ácido ribonucleico mensajero) están en fase de desarrollo en la actualidad.<sup>1</sup>

En cuanto a la inmunización activa de la infección por VSR, en la actualidad las vacunas bivalentes disponibles son recombinantes y contienen la proteína de prefusión F. En EUA, ambas vacunas fueron aprobadas en el 2023 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés).<sup>8</sup> Los estudios para la aprobación de la vacuna documentan una eficacia de 51.3% (29.4 a 66.8%) contra las consultas por infección respiratoria baja por VSR, y de 56.8% (10.1 a 80.7%) en las hospitalizaciones por infección respiratoria baja por VSR.

La vacuna ha demostrado ser segura para su uso en la mujer embarazada y está recomendada como una dosis única de 0.5 mL de forma intramuscular en mujeres embarazadas entre las 32 y

36 semanas de gestación. Está recomendada su aplicación los dos meses previos al inicio de la estación de VSR, hasta los dos a tres meses antes de finalizar la estación respiratoria, entre los meses de septiembre y enero. Puede administrarse concomitantemente con otras vacunas durante el embarazo como las vacunas contra tétanos, difteria y pertussis acelular (Tdap), influenza y COVID-19, independientemente del tiempo transcurrido entre ellas.<sup>9</sup>

Dentro de las estrategias de inmunización pasiva, palivizumab es un anticuerpo monoclonal aprobado en casi todo el mundo desde hace varios años y que ha demostrado en estudios clínicos una disminución del riesgo de hospitalización asociada a la infección por VSR de aproximadamente 51% en pacientes de alto riesgo y de la admisión a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) en 50%. Las indicaciones varían en todo el mundo y es importante contar con lineamientos basados en evidencia que hagan recomendaciones claras que beneficien a esta población en niños con riesgo incrementado de presentar complicaciones asociadas a la infección por VSR. Otra alternativa de inmunización pasiva que está en desarrollo es el anticuerpo monoclonal nirsevimab, que tiene una vida media más prolongada, con una monodosis para toda la temporada invernal.<sup>9</sup>

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal que se dirige a la conformación de prefusión de la glicoproteína F del VSR. Tiene una vida media larga y una potente actividad neutralizante (afinidad *in vitro* hasta 100 veces mayor que el palivizumab y semivida de eliminación de 69 días).<sup>8</sup> Se espera que una dosis de nirsevimab brinde protección durante al menos cinco meses, de modo que sólo se necesita una dosis al comienzo de la temporada del VSR. Como estrategia para la inmunización pasiva nirsevimab, fue aprobado por la FDA de EUA en 2023.<sup>10</sup> La AAP recomienda su uso para todo niño sano menor de ocho meses que entra a su primera

estación respiratoria de VSR, y en pacientes de 8 a 19 meses que tienen riesgo aumentado de enfermedad severa por VSR, y que inician su segunda estación de circulación de VSR, a dosis de 200 mg. En niños que nacen durante la estación respiratoria, se recomienda que reciban el anticuerpo en su primera semana de vida.<sup>10</sup>

Los estudios realizados han demostrado que es un medicamento eficaz y seguro, con resultados combinados de los estudios de fase IIb y III documentando una reducción de 79.5% en las atenciones médicas por infección respiratoria baja por VSR (95%IC=65.9-87.7), de 77.3% en las hospitalizaciones por infección respiratoria baja por VSR (95%IC=50.3-89.7), y de 86.0% para la enfermedad muy severa por VSR (95%IC=62.5-94.8).<sup>10</sup>

En concordancia con la visión y la misión de la Academia Mexicana de Pediatría, este documento hace una revisión de las distintas estrategias para profilaxis de la infección de VSR en distintos escenarios y con pacientes de características distintas pero que comparten el presentar un riesgo incrementado de desarrollar complicaciones y una mortalidad incrementada asociados a la infección por VSR. Esperamos que este documento brinde apoyo a los tomadores de decisiones clínicas, profesionales de la salud, pacientes y realizadores de políticas públicas y tenga un impacto positivo en nuestra población pediátrica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Grupo de desarrollo de la Guía (GDG)

La Academia Mexicana de Pediatría integró un grupo de trabajo multicolaborativo e interdisciplinario compuesto por miembros activos de la misma, con una amplia trayectoria académica y clínica en diversas especialidades como pediatría, neumología, neonatología, cuidados intensivos neonatales y pediátricos



e infectología; se incluyeron también expertos metodológicos con experiencia en el desarrollo de RS y GPC. El grupo base, también denominado como “core group”, se reunió en diversas ocasiones a través de plataformas “on line”, para acordar el plan de trabajo, los tiempos y la distribución de las responsabilidades, así como los aspectos importantes en la definición de alcances generales de la GPC y la lista de preguntas clínicas estructuradas. El 8 de noviembre del 2022 se llevó a cabo una reunión de presentación de la metodología general de la GPC con la finalidad de acordar el documento de alcances y la lista de preguntas clínicas estructuradas. Durante varios meses se llevaron a cabo reuniones periódicas a distancia video asistidas a través de plataformas electrónicas, con la finalidad de consensuar y analizar los resultados de las búsquedas sistematizadas y la redacción de las recomendaciones iniciales. **Figura 1**

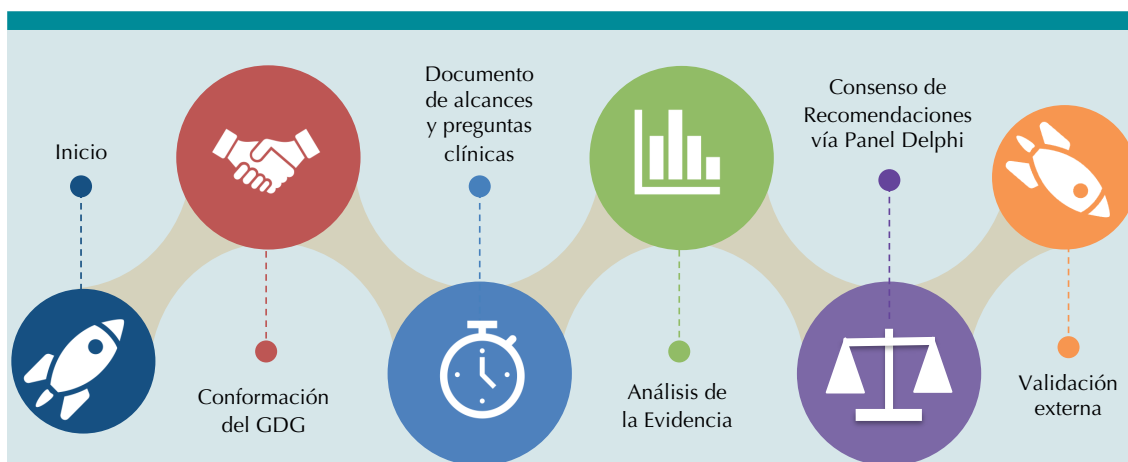
### Preguntas clínicas estructuradas

Se establecieron las preguntas clínicas que abarcan los aspectos descritos en el documento de

alcances. Éstas abordan e identifican brechas en el conocimiento y temas clínicos relevantes de acuerdo a los miembros del GDG. De igual forma se consideraron nuevas terapéuticas y pruebas diagnósticas que están modificando el manejo de los pacientes en riesgo de presentar complicaciones asociadas a la infección de VSR. Se propuso que las preguntas clínicas fueran claras, precisas y específicas para facilitar la búsqueda y la identificación de la evidencia científica, y así evitar recomendaciones poco ajustadas a los problemas clínicos que plantea la GPC. Se empleó para ello el esquema PICO para el desarrollo de las preguntas, el cual considera incluir la “población”, la “intervención”, el “comparador” y el “desenlace clínico”, lo que facilita la búsqueda y la identificación de la evidencia científica (**Anexo A**).

### Búsqueda exhaustiva de la evidencia científica

Se ensamblaron algoritmos y estrategias validadas internacionalmente para la identificación exhaustiva de la evidencia científica. Se identificaron y emplearon en las estrategias de



Modified from Mayorga J, Velasco L, Ochoa F. Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia, cerrando la brecha entre el conocimiento científico y la toma de decisiones clínicas. Documento de la serie MBE, 3 de 3. Gac Mex Oncol. 2015; 6 (6): 329–34.

**Figura 1.** Desarrollo global de la Guía de Práctica Clínica.

búsqueda los términos MeSH (*Medical Subject Headings*, por sus siglas en inglés) para obtener una estrategia de búsqueda sensible y específica, además de explícita para que sea reproducible en un futuro. De acuerdo a la naturaleza de la pregunta clínica a responder, se estableció el tipo de estudio que fuera más confiable para contestarla y, a partir de ahí, otros tipos de estudio que ayuden a dar respuesta, aunque con menos confianza, en los resultados siguiendo los modelos de clasificación de la evidencia.

La revisión bibliográfica inicial identificó diversas GPC relevantes sobre el tema. A partir de esto se llevó a cabo la identificación, la evaluación y la síntesis de la evidencia científica.

Las bases de datos que recopilan GPC fueron consultadas usando los términos MeSH en caso de que existieran, o en su defecto, términos médicos avalados en RS ya publicadas. Se consultaron para la identificación de Guías de Práctica Clínica: En el Reino Unido el *Guidelines Finder National Electronic Library for Health*, en España Guíasalud. Trip Database. Se consultaron también las bases de datos de las principales sociedades y academias del área de especialidad a nivel internacional en búsqueda de GPC publicadas. Se consultaron NICE (*National Institute for Clinical Excellence*, Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido), SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, Red Escocesa Intercolegiada sobre Guías de Práctica Clínica), ICSI (*Institute for Clinical System Improvement*, Instituto para la mejora de los sistemas clínicos) en EUA, el Consejo Nacional Australiano de Salud e Investigación Médica de Australia (*National Health and Medical Research Council* de Australia), NZGG (*New Zealand Guidelines Group*, Grupo sobre Guías de Nueva Zelanda) y google scholar. Finalmente, se consultaron bases de datos de sociedades médicas reconocidas por su labor en la investigación y desarrollo de documentos basados en evidencia sobre VSR.

En la búsqueda exhaustiva de RS se ensamblaron distintas estrategias de búsquedas y se utilizaron diversas bases de datos generales y especializadas en RS. Se emplearon estrategias de búsquedas publicadas y validadas que hayan demostrado ser sensibles y específicas, así como los términos MeSH.

Se consultó *Cochrane Library*, *The Campbell Collaboration Library of Systematic Reviews*, *Centre for Reviews and Dissemination databases* (incluye DARE) *Centre for Reviews and Dissemination*, *National Institute for Health Research* (UK), MEDLINE, PubMed (*National Library of Medicine in the United States*) y EMBASE a través de Elsevier, NICE y el NIHR (*National Institute for Health Research* de UK) para identificar HTA de alta calidad.

Solamente en los casos donde las preguntas clínicas no encontraron una RS para ser respondidas o las GPC no hubieran identificado evidencia científica de alta calidad, se llevaron a cabo búsquedas exhaustivas de la literatura para identificar estudios clínicos que respondieran a esa pregunta.

Las bases de datos que se consultaron para identificar estudios clínicos publicados fueron: *The Cochrane Library*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE) (Issue 1 2023), Medline 1950 a 2023 (OVID) y Embase 1980 a 2023 (Elsevier) y google scholar.

#### Extracción de la evidencia y análisis

Después de que las distintas RS fueron evaluadas en su calidad e incorporadas al cuerpo de evidencia científica, se llevaron a cabo reuniones con el GDG para revisar el texto completo y así poder extraer los resultados. Se consideraron las medidas de asociación resultantes de los meta-análisis reportados en las GPC para determinar el tamaño



del efecto global, ya fuera la razón de momios (RM), el riesgo relativo (RR) o la diferencia de los promedios ponderados de los efectos (DPPE), de acuerdo a los distintos desenlaces definidos por el GDG. Para estudios de prueba diagnóstica se consideraron otras medidas de asociación tales como la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos. En los casos de las preguntas clínicas, en donde no se encontraron RS publicadas de buena calidad, se llevó a cabo la RS para identificar los estudios clínicos pertinentes. En los casos donde las revisiones sistemáticas consultadas utilizaron el sistema GRADE se hará referencia a su sistema de clasificación de la evidencia en el texto. **Cuadro 1**

### Consenso formal de expertos

El proceso de recabar la opinión de todos los expertos que formaron parte del GDG se llevó

a cabo bajo la conducción de un Panel Delphi modificado. Se les hizo llegar una invitación vía correo electrónico para revisar cada una de las recomendaciones clínicas sugeridas por el GDG, las cuales se colocaron en una plataforma digital diseñada para tal fin (Survey Monkey - <https://es.surveymonkey.com>). Se solicitó a los expertos que adjudicaran una calificación utilizando una “escala de Likert” de acuerdo al nivel de acuerdo que tuvieron con el contenido, aplicabilidad, redacción y actualidad de cada una de las recomendaciones clínicas. Ésta está compuesta por un límite inferior de 1 y uno superior de 9, el número 1 determina que el experto está “Totalmente en desacuerdo” con el planteamiento de la recomendación y el número 9 determina que el experto está “Totalmente de acuerdo” con la misma. Se solicitó a todos los miembros del GDG incluyeran un argumento clínico asociado a su respuesta cuantitativa con la finalidad de poder

**Cuadro 1.** Evaluación de Calidad de la Evidencia, SIGN 50.

Nivel de la Evidencia	
1++	Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis de ECAs, o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo.
1+	Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis bien desarrolladas o ECAs con bajo riesgo de sesgo.
1-	Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis de ECAs con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos y controles. Estudios de alta calidad de cohortes o de casos y controles con un riesgo muy bajo de sesgo y una alta probabilidad de que la asociación sea causal.
2+	Estudios de cohortes y casos y controles bien desarrollados con un riesgo bajo de sesgo y una alta probabilidad de que la asociación sea causal.
3	Estudios observacionales no analíticos, como series de casos y reportes de casos.
4	Opinión de los expertos.
Grados de Recomendación	
A	Por lo menos una revisión sistemática con o sin meta-análisis o ECA calificado como 1++, y directamente aplicable a la población en estudio, o un cuerpo de evidencia que consiste principalmente en estudios calificados como 1+, directamente aplicable a la población en estudio y que ha demostrado resultados consistentes.
B	Un cuerpo de evidencia que incluyen estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población en estudio y que ha demostrado resultados consistentes; o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un cuerpo de evidencia que incluyen estudios clasificados como 2+, directamente aplicable a la población en estudio y que ha demostrado resultados consistentes; o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1++.
D	Un cuerpo de evidencia clasificada como 3 o 4; o Evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2+.

ECA: Estudio Clínico Aleatorio, Es importante resaltar que el grado de recomendación se relaciona a la fuerza de la evidencia en la cual se ha basado la recomendación clínica. No refleja la importancia clínica de la recomendación.  
Modificado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2019. (SIGN publication no. 50). [November 2019]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>.

hacer ajustes a la recomendación en caso de que no se lograra un nivel de acuerdo satisfactorio entre los expertos. De las respuestas en la escala de Likert, se calculó la media con sus intervalos de confianza, la mediana, la moda, el recorrido de los rangos intercuartiles y el porcentaje de consenso para cada una de las recomendaciones. Se estableció como nivel mínimo de consenso una media de 7.0 y un porcentaje de al menos 70% de respuestas en el rango de 7 a 9 en la escala de Likert. Los miembros del GDG llevaron el control de la interacción entre los participantes, procesando la información y filtrando el contenido relevante, además de modificar las recomendaciones de acuerdo a los argumentos clínicos de todos los panelistas para poder enviar el nuevo texto a la siguiente ronda del Panel Delphi, para volver a ser evaluado por los mismos participantes de la ronda previa. **Figura 2**

### Redacción de las recomendaciones

Los miembros del GN se reunieron de manera reiterada mediante las plataformas a distancia para revisar la evidencia que responde a cada una de las preguntas clínicas. Tanto la evidencia científica analizada, como la experiencia clínica

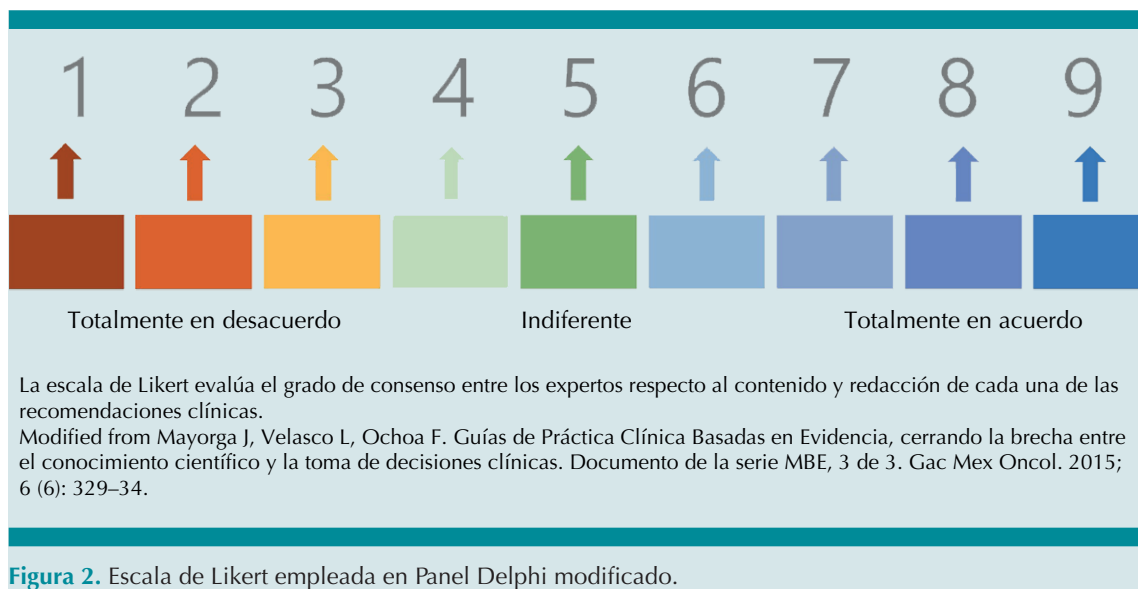
del GDG y la relación riesgo/beneficio fueron consideradas para la redacción de las recomendaciones, en donde fuimos especialmente cuidadosos para evitar ambigüedades (**Cuadro 2**). Se tomaron en cuenta las características organizacionales y los recursos con los que se cuentan tanto en hospitales públicos como privados en nuestro país. Una vez que se concluyó el Panel Delphi se llegó a un consenso de las recomendaciones clínicas. **Cuadro 3**

### Recomendaciones clínicas y evidencia científica

La siguiente sección presenta las recomendaciones con respecto a los tópicos mencionados previamente.

### Cuerpo de la evidencia

Se llevaron a cabo búsquedas para identificar Guías de Práctica Clínica en las bases de datos descritas anteriormente. Además, se implementaron estrategias de búsqueda exhaustiva de la literatura en Pubmed y Embase para identificar RS con o sin meta-análisis o estudios clínicos controlados de acuerdo a estrategias validadas internacionalmente.



**Figura 2.** Escala de Likert empleada en Panel Delphi modificado.

**Cuadro 2.** Tipos de Recomendación

Redacción de las recomendaciones	
Evidencia y consenso clínico	Recomendación
Consecuencias indeseables claramente superan los beneficios	Recomendación fuerte en contra
Consecuencias indeseables probablemente superen a los beneficios	Recomendación condicionada en contra
El balance entre consecuencias indeseables y beneficios clínicos está equilibrado o es incierto	Recomendación para realizar investigación y posiblemente recomendación condicionada para uso en estudios clínicos
Beneficios clínicos probablemente superen a las consecuencias indeseables	Recomendación condicionada
Beneficios clínicos claramente superan a las consecuencias indeseables	Recomendación fuerte
<i>“Recomendación Fuerte se puede hacer cuando hay confianza en que, para la mayoría de nuestros pacientes, la intervención o acción ofrece más beneficio que riesgo (o más riesgo que beneficio). La recomendación debe claramente dirigir y contener “debe/no debe” en la redacción de la misma.</i>	
<i>“Recomendaciones condicionadas”, pueden hacerse cuando la intervención o acción va a brindar más beneficio que riesgo, en la mayoría de los pacientes. Las recomendaciones condicionadas pueden incluir “se puede considerar” en la redacción de las recomendaciones.</i>	

Modificado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A guideline developer’s handbook. Edinburgh: SIGN; 2019. (SIGN publication no. 50). [November 2019]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>

**Cuadro 3.** Resultados Panel Delphi

Estadística del Panel Delphi modificado										
Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentil25	Percentil75	Intervalos de Confianza IC 95%			Porcentaje de Consenso
8.7	0.49	9	8	9	8.5	9	0.34	8.38	9.05	100
8.9	0.38	9	8	9	9	9	0.26	8.60	9.12	100
8.7	0.49	9	8	9	8.5	9	0.34	8.38	9.05	100
8.7	0.49	9	8	9	8.5	9	0.34	8.38	9.05	100
8.9	0.38	9	8	9	9	9	0.26	8.60	9.12	100
8.9	0.38	9	8	9	9	9	0.26	8.60	9.12	100

Se calculó la media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo y el recorrido de los rangos intercuantiles; así como el porcentaje de acuerdo entre los miembros del Grupo de Desarrollo de la Guía. Aunque se estableció un 70% como un porcentaje adecuado de consenso. DE: Desviación estándar.

Los términos MESH empleados para identificar la evidencia científica fueron los siguientes:

(respiratory syncytial viruses[MeSH Subheading]) OR (human respiratory syncytial virus[MeSH Terms]) OR (infections, respiratory syncytial virus[MeSH Terms]) OR (respiratory syncytial virus[MeSH Terms]) OR (respiratory syncytial virus[MeSH Terms]) OR (respiratory syncytial

virus infections[MeSH Terms]) OR (respiratory syncytial viruses[Text Word]) para Pubmed y ('human respiratory syncytial virus'/exp OR 'human respiratory syncytial virus') AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) para EMBASE. Se encontraron 91 RS en Pubmed y 400 RS en Embase con las estrategias de búsqueda emplea-

das. Se llevaron a cabo estrategias de búsqueda específicas para algunas de las intervenciones terapéuticas para complementar la información y se encontraron RS adicionales.

## RECOMENDACIONES Y EVIDENCIA CIENTÍFICA

### Pregunta 1: ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a una morbi-mortalidad incrementada secundaria a infección por VSR en población pediátrica?

**Recomendación.** Algunas condiciones en recién nacidos y lactantes han demostrado ser factores de riesgo asociados a una mayor tasa de hospitalización y mortalidad por infección por VSR.

La prematurez (<32 SDG) es un factor de riesgo bien establecido para presentar complicaciones asociadas a la infección por VSR y un mayor riesgo de rehospitalizaciones durante el primer año.

La displasia broncopulmonar también es un factor de riesgo para que los pacientes presenten complicaciones por infección por VSR como una mayor tasa de hospitalizaciones y mayor mortalidad.

Las cardiopatías congénitas con alteración hemodinámica significativa son también condiciones que imponen un riesgo aumentado para presentar complicaciones derivadas de la infección por VSR como enfermedad grave y hospitalización.

### (Nivel de evidencia 2++ Grado de recomendación B) (Recomendación fuerte)

**Revisión de la literatura y análisis.** A nivel mundial, el VSR es el patógeno más común identificado en niños pequeños con infección del tracto respiratorio inferior (ITRI), así como una causa importante de ingresos hospitalarios.<sup>11</sup> La carga mundial de las ITRI asociadas al VSR se

estima en 33 millones anuales, lo que da lugar a más de tres millones de hospitalizaciones y 59,600 muertes hospitalarias en niños menores de cinco años.<sup>12</sup> En lactantes menores de seis meses, las ITRI asociadas al VSR representan alrededor de 1.4 millones de hospitalizaciones y 27,300 muertes hospitalarias.<sup>12</sup>

Se estima que anualmente aproximadamente 2.1 millones de niños menores de cinco años requieren atención médica como pacientes hospitalizados o ambulatorios por la infección por VSR. Entre los pacientes ambulatorios, 60% (1.3 millones) tiene entre dos y cinco años de edad, y 40% restante tiene entre el nacimiento y los dos años de edad.<sup>13</sup> Los lactantes durante el segundo mes de vida tienen la tasa más alta de hospitalización por VSR, una tasa que es casi el doble en comparación al siguiente grupo de mayor riesgo (lactantes en el primer mes posterior al nacimiento).<sup>13</sup> Anualmente, el VSR es responsable de aproximadamente 500,000 visitas a urgencias, 1.5 millones de consultas ambulatorias y 50,000 hospitalizaciones en niños menores de 24 meses de edad.<sup>14</sup>

El VSR representa un problema de salud pública en niños menores de cinco años. Un estudio publicado en 2013 evaluó la tendencia de hospitalizaciones asociadas a infección por VSR y el uso de ventilación mecánica en EUA del año 2000 a 2009 analizando una base de datos electrónica compilada por la Agencia de Investigación y Calidad del Cuidado de la Salud de ese mismo país. Los autores evaluaron los años 2000, 2003, 2006 y 2009 de manera separada y se analizaron 544,828 casos en total. Los resultados del análisis mostraron que la incidencia de hospitalizaciones asociadas a VSR disminuyeron de 17.9 (2000) a 14.9 (2009) por 1000 personas anualmente entre niños de < 2 años de edad ( $p < 0.001$ ), sin embargo, hubo un incremento de 34% en la hospitalización de niños de alto riesgo, de 5.9% (2000) a 7.9% (2009) ( $p < 0.001$ ) y

del uso de ventilación mecánica de 1.9% (2000) a 2.3% (2009) ( $p < 0.008$ ).<sup>14</sup>

En los EUA, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han estimado que aproximadamente 40,000 bebés son hospitalizados anualmente debido al VSR. Una publicación reciente de la Red de Vigilancia de Nuevas Vacunas (NVSN) de los CDC indicó que en el período de vigilancia 2015 a 2016, las hospitalizaciones por VSR en los Estados Unidos fueron 2.9 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2.8-3.1) por 1000 niños menores de cinco años y 14.7 (IC95%, 13.6-15.9) por 1000 lactantes menores de seis meses, observándose la tasa más alta entre los lactantes de un mes (25.1 por 1000; IC95%, 21.1-29.3). (5) En otro estudio basado en los datos de la muestra nacional de pacientes hospitalizados (NIS) de 2011 a 2019, las hospitalizaciones infantiles por VSR fueron 56,927 (rango, 43,945-66,155) y la tasa de hospitalización infantil por VSR en 2019 fue de 17.2 (IC95%, 15.5-19.0) por cada 1,000 nacidos vivos.<sup>5</sup>

La mortalidad entre lactantes y niños con VSR varía en la literatura publicada. Una revisión reciente de casos globales de infección respiratoria aguda grave por VSR reportó una mortalidad hospitalaria de 0.1% entre niños de uno a cinco años en países industrializados y de 9.3% entre lactantes de 6 a 11 meses en países de bajos ingresos.<sup>5</sup> La infección por VSR tiene más probabilidades de tener un desenlace grave en niños con ciertas patologías médicas crónicas preexistentes, lo que resulta en una mayor tasa de hospitalización (*odds ratio* [OR], 6.25) y un mayor riesgo de muerte (2 a 37% en comparación con <1% en niños sin comorbilidades).<sup>11</sup>

En un estudio prospectivo para establecer la frecuencia y características de niños mexicanos hospitalizados por VSR (1,252 niños de 2012 a 2015) publicado en 2019. El VSR, se detectó en 43.7% de los niños ingresados con ITRI, en 43.3% de los ingresados en la unidad de cuida-

dos intensivos (UTI) y en 36.4% de los fallecidos. Los lactantes con infección por VSR suelen tener menor edad, se les diagnosticó bronquiolitis con mayor frecuencia y tenían menos probabilidades de tener comorbilidades que aquellos con ITRI diferente de VSR. Entre los lactantes con VSR, el ingreso en la UTI se asoció con la presencia de comorbilidades, el diagnóstico de neumonía y la edad temprana. Cuatro (0.73%) de los 547 lactantes con infección por VSR fallecieron; la muerte fue más común en aquellos con comorbilidades que en los lactantes previamente sanos (3.8 frente a 0.2%, respectivamente;  $p = 0.02$ ).<sup>15</sup> **Cuadro 4**

La pandemia de COVID-19 ha cambiado drásticamente la epidemiología de otras infecciones respiratorias virales tanto en niños como en adultos.<sup>16,17</sup> La infección por VSR tiene distribución mundial y causa brotes anuales predecibles, sin embargo, en el año 2020 se saltó una temporada completa durante el primer año de la pandemia de COVID-19. Posteriormente, en los años 2021 y 2022 la relajación de las intervenciones no farmacéuticas (distanciamiento social, uso de mascarillas y el cierre prolongado de las escuelas) implementadas durante la pandemia de COVID-19, resultó en un pico de incidencia fuera de la estacionalidad clásica previa a la pandemia y para la temporada de los años 2022 a 2023, con un ascenso pronunciado de los casos y un inicio más temprano de la temporada.<sup>18</sup> Este cambio en la estacionalidad dificultó la coordinación para el inicio de la administración de la inmunoprofilaxis con palivizumab en los niños de mayor riesgo, registrando un aumento en la tasa de hospitalización en este grupo.<sup>18</sup> La falta de circulación y exposición al VSR durante más de un año ha resultado en una reducción de la neutralización de anticuerpos contra VSR en mujeres embarazadas y lactantes y, por lo tanto, un mayor número de niños susceptibles al VSR. Este fenómeno debe ser considerado en la vigilancia y planificación de futuras estrategias de prevención.

**Cuadro 4.** Características de pacientes con VSR asociado con LRTI admitidos y no admitidos a UCI

	Admisiones a UCI (n = 26)	No admitido a UCI (n = 521)	P
Sexo			
Femenino	10 (38.5%)	215 (41.3%)	0.78
Masculino	16 (61.5%)	306 (58.7%)	
Edad en meses (mediana, IQR)	2.4 (1.6 a 7.5%)	6.3 (2.5 a 12.0%)	<0.001
Enfermedad subyacente <sup>a</sup>	10 (38.5%)	68 (13.1%)	<0.001
Prematurez	6 (23.1%)	40 (7.7%)	0.02
Displasia broncopulmonar	1 (3.8%)	12 (2.3%)	0.47
Asma	1 (3.8%)	13 (2.5%)	0.49
Enfermedad cardíaca congénita	3 (11.5%)	10 (1.9%)	0.04
Síndrome de Down	0 (0%)	4 (0.8%)	1.0
Exposición al humo de tabaco	2 (7.7%)	92 (17.7%)	0.28
Hermanos < 5 años	4 (15.4%)	176 (33.8%)	0.05
Atiende guardería	0 (0%)	14 (2.7%)	1.0
Contacto con otros enfermos	11 (42.3%)	207 (39.9%)	0.57
Uso de antibióticos durante hospitalización	21 (80.8%)	344 (66.0%)	0.12
Ventilación mecánica	23 (88.5%)	0 (0%)	<0.001
Duración de hospitalización en días (mediana, IQR)	13 (8 a 16.2 %)	4 (3 a 6%)	<0.001
Alta con diagnóstico de ITRI			0.007
Bronquiolitis <sup>b</sup>	2 (7.7%)	287 (55.1%)	
Neumonía <sup>b</sup>	24 (92.3%)	198 (38.0%)	
Tos ferina	0 (0%)	34 (6.5%)	
Otro	0 (0%)	2 (0.4%)	
Muerte	4 (15.4%)	0 (0%)	<0.001

<sup>a</sup>Algunos infantes tenían más de una enfermedad subyacente, bP <0.005, IQR= rango intercuartil, ITRI= infección del tracto respiratorio inferior. Modificado de: González-Ortiz AM, Bernal-Silva S, Comas-García A, Vega-Morúa M, Garrocho-Rangel ME, Noyola DE. Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized Children. Arch Med Res. el 1 de agosto de 2019;50(6):377-8315.

### Enfermedad pulmonar crónica en lactantes prematuros y otras enfermedades crónicas pulmonares

La Sociedad Europea de Medicina Respiratoria en sus GPC de 2020<sup>19</sup> define la displasia broncopulmonar (DBP) como el “padecimiento respiratorio crónico que predominantemente afecta a los niños nacidos pretérmino”. El avance en el manejo pre y posparto de estos neonatos ha mejorado la sobrevivencia, como el uso de

corticosteroides en la madre, la administración de factor surfactante intratraqueal, la modificación en los parámetros del apoyo ventilatorio mecánico, entre otras medidas; sin embargo, la prevalencia de la BD no ha disminuido. Evidencia reciente ha demostrado que estos niños tienen una estructura pulmonar alterada, una función pulmonar disminuida, un incremento en el riesgo de progresión de la enfermedad y por consecuencia de síntomas respiratorias en los años siguientes e incluso en la edad adulta.<sup>20</sup>



La enfermedad pulmonar crónica (EPC) ha sido definida por la Asociación Americana de Pediatría (AAP) como un “lactante nacido a una edad gestacional de <32 semanas con necesidad de oxígeno suplementario durante al menos los primeros 28 días posteriores al nacimiento.”<sup>21</sup> En una revisión sistemática y meta-análisis realizada por Shi y colaboradores de 27 estudios con un total de 109,440 casos de ITRI por VSR publicada en 2022; se estudiaron los factores de riesgo para mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI) y mortalidad en pacientes con EPC. En esta revisión se identificaron tres estudios que usaron análisis multivariado (una en un país en desarrollo y dos en países industrializados) y cinco que usaron análisis univariado (dos en países en desarrollo y tres en países industrializados) y reportaron a la EPC como un factor de riesgo para mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI). Las meta estimaciones de OR fueron 3.20 (IC95%, 0.97–10.57) y 4.17 (0.78–22.21), respectivamente.<sup>11</sup>

En una revisión sistemática publicada en 2016 por Paes y colaboradores de datos de 39 estudios de enero de 1955 hasta diciembre de 2015 de los factores de riesgos asociados a hospitalización y mortalidad en niños con DBP infección grave por VSR; En esta revisión se identificaron que los estudios de los EUA, Canadá y Europa han demostrado que los lactantes con EPC/BDP, en particular los que nacen prematuramente, tienen un alto riesgo de hospitalizaciones asociadas al VSR en los primeros dos años de vida.<sup>22</sup> Las tasas de hospitalización para niños con EPC en los primeros dos años de vida sin profilaxis fueron 12 a 21% con una media ponderada de 16.8%. La EPC se asoció con una tasa más alta de hospitalización que otros grupos de alto riesgo y fue un factor de riesgo independiente significativo para hospitalización con una OR de 2.2 a 7.2.

Los lactantes y niños pequeños con BDP tuvieron tasas altas de hospitalización por VSR que, en general, eran similares en Europa, Estados Unidos y Canadá, y en su mayoría variaban entre 12 y 21%. Los lactantes con BDP también tuvieron una estancia hospitalaria más prolongada que otros grupos de alto riesgo y los recién nacidos a término. En promedio, los lactantes pasaron de 4 a 11 días en el hospital. Una vez hospitalizados por VSR, los niños afectados estaban en riesgo de un curso de la enfermedad más grave (estancia hospitalaria prolongada y ventilación mecánica) que los niños no hospitalizados.<sup>22</sup>

En un estudio de cohorte retrospectivo de 1,721 lactantes prematuros (23 a 36 semanas de edad gestacional) se encontró que la BDP, definida como  $\geq 28$  días de oxígeno perinatal, era un factor de riesgo significativo para hospitalización por VSR (OR 3.7;  $p < 0.001$  vs. aquellos que requirieron  $>28$  días de oxígeno).<sup>23</sup> De manera similar, en un estudio de cohorte basado en la población de 1,103 lactantes nacidos <35 SDG, se encontró que la BDP, definida como el requerimiento de oxígeno más allá de las 36 semanas de edad posconcepcional, se asoció de forma independiente con hospitalización por VSR (OR ajustado 3.99 (IC95%, 1.4–11.2)).<sup>24</sup>

La Sociedad Pediátrica Canadiense, en estudios realizados entre 1995 y 2009, reportó que la hospitalización asociada a VSR fue de 6.0 a 22.6%.<sup>14</sup> En la revisión sistemática de Paes la duración media de la estancia hospitalaria por VSR fue de 4 a 11 días, y un estudio reportó que 29% de los hospitalizados ingresaron a una unidad de cuidados intensivos (UCI) y 24% ameritaron ventilación mecánica.<sup>14</sup>

Los datos sobre el riesgo de VSR en niños con EPC de etiología diferente a la prematurez son limitados. Se reportaron tasas aumentadas de hospitalización por VSR en lactantes < 24 meses de edad con enfermedad pulmonar quística congénita (EPQC) (8.3%, IC de 95%: 0.5, 16.2)

y en niños con enfermedad pulmonar intersticial crónica (EPIC) que recibieron corticosteroides (30%, IC de 95% 9.9, 50.1).<sup>14</sup>

En un estudio, Kristensen y colaboradores reportaron tasas de hospitalización por VSR para niños < 24 meses con EPIC (27.3%), malformaciones pulmonares congénitas (13.7%), otras malformaciones congénitas de las vías respiratorias (8.3%, 9.3%) y algunas patologías neuromusculares que afectan la capacidad para eliminar las secreciones de las vías respiratorias (9.9 a 15.9%), mientras que la tasa global en la población de esta edad fue de 2.8%.<sup>14</sup>

En comparación con los recién nacidos prematuros (<32 SDG) con EPC/BPD con probable bronquiolitis y aquellos con otros problemas respiratorios, los bebés prematuros con EPC/BPD e infección comprobada por VSR tuvieron una estancia hospitalaria más prolongada (mediana: 21 vs. 6.5 y 8 días), respectivamente;  $p < 0.001$ ) y una mayor duración de la estancia en las salas de pediatría (mediana de 16 vs. 4.5 y 6 días, respectivamente). Las atenciones de pacientes ambulatorios durante los primeros dos años de vida también fueron significativamente más altas en el grupo de VSR probado ( $p < 0.01$ ), al igual que las consultas de atención primaria por enfermedades respiratorias ( $p < 0.05$ ), en comparación con los otros grupos.<sup>25</sup>

Los datos sugieren que las tasas de hospitalización para lactantes con EPC/BPD han disminuido constantemente durante los últimos 15 años.<sup>26,27</sup> Los hallazgos de un estudio de cohorte de 11 años (1998 a 2008) realizado en los EUA sugieren que la hospitalización en niños de  $\geq 2$  años con EPC ha disminuido constantemente, incluso cuando las hospitalizaciones por todas las causas en esta población de alto riesgo permanecieron sin cambios.<sup>26</sup> En promedio, se informaron alrededor de 966 hospitalizaciones por VSR (rango 98 a 1373) por año para niños de dos años con EPC. Durante el período de estudio, la tasa

prevista de hospitalización por VSR disminuyó significativamente, en 48% (de 93.78 a 49.06 por un millón de niños;  $p = 0.013$ ). Los autores sugieren que las razones de esta disminución pueden ser secundarias a una mejor unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y el manejo ambulatorio de EPC, y posiblemente un mayor uso de inmunoprofilaxis contra VSR en esta población de alto riesgo.<sup>26</sup>

### Cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica significativa

Los niños con cardiopatía congénita (CC) tienen mayor riesgo de morbilidad por infección del tracto respiratorio inferior (ITRI) debido a las alteraciones anatómicas cardiovasculares, que pueden causar hipertensión pulmonar, lo que conduce a un desajuste entre la ventilación y la perfusión y, en última instancia, a la hipoxia. A nivel mundial, el VSR es la causa más común de infección viral del tracto respiratorio inferior aguda en pediatría, con al menos 3.4 millones de episodios que requieren ingreso hospitalario cada año. La cardiopatía congénita limita la capacidad para aumentar el gasto cardíaco y, al mismo tiempo, el suministro de oxígeno puede verse gravemente limitado. Si un lactante desarrolla una ITRI por VSR, el consumo de oxígeno puede verse más afectado y el trabajo respiratorio en estos lactantes con reserva cardíaca comprometida aumenta.<sup>28</sup>

Los niños con CC con repercusión hemodinámica (CCRH) tenían un alto riesgo de morbilidad y mortalidad por VSR en la época en que la cirugía correctiva generalmente se retrasaba. Dado que la reparación temprana en la infancia se convirtió en la norma, se espera que el riesgo de enfermedad grave por VSR haya disminuido, aunque los datos que respaldan lo anterior son escasos.<sup>14</sup> En diversos estudios se ha identificado a la CC como un factor de riesgo independiente para hospitalización, independientemente de la repercusión hemodinámica significativa.<sup>29-32</sup>

Los lactantes y niños pequeños con cardiopatía congénita tienen más riesgo de enfermedad grave, hospitalización y, en algunos casos, pueden requerir ingreso en UCI, oxigenoterapia suplementaria y ventilación mecánica prolongada.<sup>28,29</sup>

Las definiciones de trabajo de CC han evolucionado con el tiempo y pueden no ser consistentes entre los estudios. La CC con repercusión hemodinámica en asociación con VSR se ha definido como:<sup>33,34</sup>

- CC cianógena o acianógena no corregida o paliada con hipertensión pulmonar
- Presión arterial pulmonar sistólica <40 mmHg o presión arterial pulmonar media <25 mmHg, y/o
- Necesidad de medicación para controlar la insuficiencia cardíaca congestiva.

Esta definición no fue utilizada consistentemente por todos los autores y manuscritos, pero sugerimos que ésta es una definición útil, y tal vez debería adoptarse en futuros manuscritos que describan la epidemiología y el manejo de la CC.

En una revisión sistemática y meta-análisis publicada en 2022 realizada por Shi y colaboradores, en seis estudios que usaron análisis multivariado y ocho que usaron análisis univariado encontraron que la cardiopatía congénita fue un factor de riesgo para un mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI). La meta de estimaciones generales de OR fueron 3.40 (IC de 95%, 2.14–5.40) y 4.84 (3.16–7.42), respectivamente.<sup>11</sup>

En una revisión sistemática publicada en 2022, se evaluó la mortalidad en niños < cinco años de edad con infección por VSR. En esta revisión se incluyeron un total de 42 estudios de 1979 a 2019 y se encontró que la tasa de letalidad reportada en niños con infección por VSR fue

mayor en niños con CC (n=8;0.28-14.3%; 1993 a 2015) que en aquellos sin CC (0.04 a 6.2%); las mayores tasas de letalidad fueron reportadas en pacientes ingresados en UTI.<sup>5</sup>

En una revisión sistemática (RS) publicada en 2017, de 38 estudios realizados de 1995 a 2015 se identificó a la CC (especialmente con repercusión hemodinámica significativa) como un predictor independiente de hospitalización asociada a la infección por VSR y las tasas variaron de 14 a 357 por 1000. Los resultados reportan una mayor hospitalización en lactantes <12 meses y de manera estratificada las tasas de hospitalización de las edades 0 a 3, 3 a 6, 6 a 12 y 12 a 24 meses fueron de 360, 60, 0 y 10 por 1,000, respectivamente.<sup>28</sup> La mediana de días de estancia hospitalaria para niños con CCRH fue de 4.4 a 14 días y la proporción de pacientes hospitalizados ingresados en la UCI fue de 53%, con una mediana de la estancia de 9.5 a 11 días.<sup>28</sup> En esta revisión se enfatiza que pocos estudios han investigado específicamente la mortalidad por VSR en niños con CC. Los datos disponibles de la literatura publicada sugieren que la tasa de letalidad oscila entre 0 y 3.3%.<sup>28</sup>

Un estudio de cohorte publicado en 2009, realizado para determinar la tasa de mortalidad y los factores de riesgo de mortalidad de 406 pacientes ingresados a la UCI con infección grave por VSR, encontró que los factores de riesgo asociados fueron: cardiopatía (RR 2.98), adquisición hospitalaria de la infección por VSR (2.89) y comorbilidades (RR 2.36). En este trabajo todas las muertes por VSR tenían condiciones médicas/comorbilidades preexistentes (27% cardiopatías).<sup>35</sup> Datos similares de un estudio retrospectivo publicado en 2015 que informó que la mayoría (76 a 79%) de las muertes asociadas con el VSR ocurrieron en lactantes con afecciones crónicas complejas. Las patologías cardiovasculares fueron las afecciones crónicas únicas más frecuentes identificadas y se aso-

ciaron con el 37 a 45% de todas las muertes relacionadas con el VSR.<sup>35</sup>

En un estudio retrospectivo publicado en 2023 realizado en una unidad pediátrica de Italia se evaluó la tasa de hospitalización en pacientes con CC con y sin profilaxis con palivizumab. Durante el periodo de estudio comprendido entre el 2004 al 2022 se incluyeron 128 niños con CC, la mayoría de flujo pulmonar aumentado y a todos se les administró profilaxis con palivizumab. El rango de edad de los pacientes fue de 0 a 24 meses y 102 completaron un ciclo de cinco dosis mientras que 26 recibieron dosis incompletas de profilaxis ( $\leq 3$  dosis) por el momento de la aplicación y la edad de los pacientes. Veintisiete niños ameritaron hospitalización por bronquiolitis, casi todos (26 de 27) recibieron profilaxis parcial con palivizumab ( $\leq 3$  dosis). Los pacientes con CC con bronquiolitis tuvieron mayor estancia hospitalaria al compararse con un grupo control ( $14.4 \pm 21.7$  días vs.  $6.2 \pm 2.3$  días) y algunos ingresaron a UTI (n=4). En este estudio, se muestra evidencia de la eficacia de palivizumab para proteger a los pacientes menores de dos años con cardiopatía congénita Hemodinámicamente significativa de la enfermedad por VSR y sus complicaciones potencialmente mortales.<sup>36</sup>

Durante la hospitalización, los pacientes con CC e infección por VSR pueden sufrir comorbilidades (co infección bacteriana u otras complicaciones relacionadas con la hospitalización) que pueden empeorar el curso de la enfermedad, prolongando la estancia hospitalaria. Además, la infección por VSR y la consiguiente hospitalización pueden retrasar y complicar la cirugía cardíaca correctiva, lo que aumenta la morbilidad relacionada con la cardiopatía en pacientes con cardiopatía.<sup>36</sup>

Los resultados quirúrgicos en niños con cardiopatía coronaria han mejorado en las últimas dos

décadas. Sin embargo, un número significativo de niños están expuestos al VSR, lo que puede provocar una morbilidad y mortalidad considerables. Además, se identificó que la infección por VSR adquirida en el periodo perioperatorio de una cirugía correctiva y la infección asociada a la atención de la salud en las unidades de cuidados intensivos representaron importantes causas de morbilidad.<sup>28</sup>

Los resultados quirúrgicos en niños con cardiopatía han mejorado en las últimas dos décadas. Sin embargo, un número significativo están expuestos al VSR, lo que puede provocar una morbilidad y mortalidad considerables.<sup>37,38</sup> En un análisis *post hoc* de un ensayo aleatorizado multicéntrico, Tulloh *et al.*<sup>38</sup> incluyeron a todos los niños que se sometieron a cirugía cardíaca y compararon los resultados de aquellos que adquirieron la infección por VSR con los que no la adquirieron (controles), emparejados por características demográficas (edad y peso en el momento de la operación) y fisiología de la morfología cardíaca. Se encontró que la infección por VSR más de seis semanas antes del *bypass* cardiopulmonar causó una morbilidad significativa (el requerimiento de oxígeno suplementario aumentó en 17% en comparación con sólo 3% en los controles ( $p < 0.05$ )). Este análisis también encontró que la duración de la medicación para la insuficiencia cardíaca tendía a ser más prolongada (seis meses en [50% de los niños]) si los niños estaban hospitalizados por VSR.<sup>38</sup>

Khongphatthanayothin *et al.*<sup>28</sup> informaron sobre 25 niños con cardiopatía coronaria que se sometieron a cirugía cardíaca dentro de los seis meses posteriores a la infección por VSR. La cirugía para la cardiopatía coronaria realizada durante el período sintomático de la infección por VSR se asoció con un mayor riesgo de complicaciones posoperatorias (en particular, hipertensión pulmonar) que si la cirugía se realizara de forma electiva después del alta después de la infección por VSR.<sup>28</sup> Altmann *et al.*<sup>37</sup> informaron que la

infección posoperatoria por VSR en niños con cardiopatía puede causar una morbilidad significativa, lo que resulta en estancias hospitalarias prolongadas (2.1 veces más en comparación con controles históricos emparejados por edad con lesiones cardíacas comparables) y tiempo en la UTI. La infección por VSR también resultó en el retraso de cirugía cardíaca en 35% (12/34) de los pacientes que necesitaban cirugía durante la temporada de VSR.<sup>28</sup>

### Síndrome de Down

Existe evidencia de que los niños con síndrome de Down tienen un mayor riesgo de hospitalización asociada a la infección por VSR que los niños sanos. Este aumento se explica en parte por comorbilidades como CC, EPC o prematuridad. Excluyendo a los niños con estas comorbilidades, el riesgo sigue siendo elevado. Las posibles explicaciones para esto incluyen alteraciones anatómicas del tracto respiratorio superior, malacia de las vías respiratorias, disfunción de la deglución, hipotonía y alteraciones en la inmunidad.<sup>14</sup>

En una revisión sistemática y meta-análisis publicada en 2022, realizada por Shi y colaboradores identificó al síndrome de Down como un factor de riesgo de mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI), en dos estudios que utilizaron análisis multivariado y tres que utilizaron análisis univariado. La meta estimación de OR para este último fue de 2.29 (IC95%, 0.91–5.76).<sup>11</sup>

Un meta-análisis publicado en 2018, reportó un OR para hospitalización por VSR en comparación con controles sanos de 8.69 (IC de 95%: 7.33, 10.30) para todos los casos de síndrome de Down y un OR combinado de 16.66 (IC de 95%: 7.22 a 38.46) cuando sólo se incluyeron los estudios que excluyeron a los niños con otros factores de riesgo conocidos de VSR grave (dos estudios). Las tasas reales de hospitalización por

VSR en este subgrupo fueron 7.6 y 9.7%. Los niños con síndrome de Down, incluidos aquellos con factores de riesgo conocidos de VSR grave, tenían mayor días de estancia hospitalaria (diferencia de medias agrupada 4.73 días; IC de 95%: 2.12, 7.33), requerimiento de oxígeno (OR agrupado 6.53; IC de 95%: 2.22, 19.19); Ingreso en la UCI (OR combinado: 2.56, IC de 95%: 1.17 a 5.59) y necesidad de ventilación mecánica (OR combinado: 4.56; IC de 95%: 2.17 a 9.58) y tasa de mortalidad asociada al VSR (OR combinado: 9.4; IC de 95%: 2.26 a 39.15) comparado a controles de niños sin síndrome de Down.<sup>14</sup>

En un estudio retrospectivo de cohorte publicado en 2015 donde se incluyeron 633 200 niños se evaluaron los factores de riesgo para enfermedad grave por VSR en niños con síndrome de Down. En esta serie se encontró que los niños con síndrome de Down tuvieron una tasa de hospitalización de 9.6% comparado con 2.8% de los niños sin síndrome de Down. El síndrome de Down tuvo un cociente de riesgo (*hazard ratio*, HR) ajustado mayor para la hospitalización por VSR que la mayoría de los factores de riesgo, 3.46 (IC de 95%: 2.75–4.37). Un análisis de sensibilidad demostró HR 3.21 (95% IC 2.51–4.10) para pacientes con síndrome de Down de 0 a 23 meses de edad y HR 5.07 (95% IC 2.21–11.59) de 24 a 36 meses de edad. Los días de estancia hospitalaria de los niños con y sin síndrome de Down fue de cuatro días (2 a 7) y dos días (1 a 4) ( $p < 0.001$ ). Los pacientes con síndrome de Down tenían mayor riesgo de requerir asistencia respiratoria (riesgo relativo 5.5; IC95%, 2.5–12.3). La mediana (de edad al ingreso de los niños con y sin síndrome de Down fue de 9.8 meses (5.5 a 17.7) y 3.5 meses (1.7 a 8.7) ( $p < 0.001$ ). Los autores concluyen que el síndrome de Down se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de hospitalización por VSR. Los niños con síndrome de Down son mayores en el momento de la hospitalización por VSR y tienen una enfermedad por VSR más grave que los niños sin síndrome de Down. Este mayor

riesgo de hospitalización continua más allá de los 24 meses.<sup>39</sup>

En un estudio de casos y controles que incluyó 630 niños nacidos con síndrome de Down en Colorado, EUA, hubo 85 hospitalizaciones con ITRI por VSR, de los cuales 50 no tenían condiciones subyacentes concurrentes identificadas. Los niños con síndrome de Down tenían un riesgo significativamente mayor que aquellos sin síndrome de Down de ser hospitalizados con ITRI por VSR (OR, 5.99; IC95%, 6.68-5.38), incluso en ausencia de otras condiciones subyacentes (OR 3.5; IC95%, 3.10). -4.12). Los autores concluyen que los niños con síndrome de Down tienen un mayor riesgo de ser hospitalizados con VSR-ITRI incluso en ausencia de factores de riesgo coexistentes.<sup>40</sup>

#### **Prematurez con edad gestacional < 37 o ≤ 32 semanas**

El riesgo de hospitalización por infección por VSR aumenta con la menor edad gestacional. En una revisión sistemática y meta-análisis publicados en 2022, realizada por Shi y colaboradores en seis estudios que utilizaron análisis multivariado y nueve que utilizaron análisis univariado informaron la prematurez con edad gestacional (EG) <37 semanas como un factor de riesgo para un mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI). Las meta estimaciones de OR fueron 1.75 (IC95%, 1.31–2.36) y 2.73 (1.92–3.87), respectivamente. Tres estudios que utilizaron análisis multivariado y otros tres que utilizaron análisis univariado, informaron que la prematuridad con EG ≤32 semanas es un factor de riesgo de mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI). Las meta estimaciones de OR fueron 2.68 (IC95%, 1.43–5.04) y 5.90 (2.35–14.83), respectivamente.<sup>11</sup>

En un estudio cohorte prospectivo de 294 recién nacidos prematuros realizado en México publicado en el 2019 de lactantes con edad gestacional media de 33 semanas con diagnósticos en 96 casos con DBP, 17 con CC y 11 tenían ambas condiciones. Hubo 71 episodios de hospitalización en 53 lactantes. Se registró al menos una hospitalización por infección respiratoria aguda en 33 de 96 participantes con DBP, en siete de 17 con CC y en 18 de 192 lactantes sin estos diagnósticos. Cinco (71.4%) de los niños con CC que requirieron ingreso también tenían DBP. Las tasas de hospitalización confirmadas por VSR fueron de 9.4, 5.9 y 2.6% para los bebés con DBP, CC y lactantes prematuros por lo demás sanos, respectivamente. Se estimó que las frecuencias de admisión atribuibles al VSR eran del 13.6, 16.5 y 4.1%, respectivamente. Los autores concluyen que los recién nacidos prematuros mexicanos, en particular aquellos con DBP, tienen altas tasas de hospitalizaciones asociadas a infección respiratoria aguda y VSR.<sup>41</sup> **Cuadro 5**

Hall y colaboradores en un estudio prospectivo de niños hospitalizados con enfermedad de las vías respiratorias inferiores por VSR confirmada por laboratorio entre 2000 y 2005, informaron tasas de hospitalización por VSR por 1000 lactantes <24 meses de edad de 19.3, 18.7, 6.3, 6.9 y 5.3 para edades gestacionales <29, 29 a 31, 32 a 34, ≥35 semanas y lactantes a término, respectivamente.<sup>14</sup>

En un meta-análisis de estudios de 1990 a 2007, en pacientes durante su primera temporada de VSR la mortalidad por todas las causas fue 0.99 y 0.13% para los lactantes de ≤32 SDG y 32 a 35 SDG, respectivamente. La mortalidad atribuible al VSR fue 0.03% para los dos grupos combinados (clasificación promedio de AMSTAR). En otra revisión sistemática de la literatura de 1975 a 2011, la tasa de letalidad media ponderada para niños ≤ 24 meses hospitalizados con VSR fue de 1.2% (rango, 0-8.3%; mediana, 0%; n = 10) para lactantes

**Cuadro 5.** Características de pacientes con VSR asociado con LRTI admitidos y no admitidos a UCI

Características de infantes	Número de sujetos	Número admitido con ARI	Número admitido con VSR confirmado	Admisiones atribuibles a VSR <sup>a</sup>
Todos los participantes	294	53 (18%)	14 (4.8%)	22 (7.5%)
<b>Edad gestacional al nacimiento</b>				
< 28 sem	10	2 (20%)	0 (0%)	0.5 (5%)
28 a 31 sem	63	16 (25.4%)	3 (4.8%)	4.7 (7.5%)
32 a 34 sem	142	26 (18.3%)	9 (6.3%)	13.9 (9.8%)
35 a 36 sem	79	9 (11.4%)	2 (2.5%)	2.9 (3.7%)
<b>Displasia broncopulmonar</b>				
DBP ligera	34	10 (29.4%)	5 (14.7%)	5.9 (17.3%)
DBP moderada a severa	62	23 (37.1%)	4 (6.4%)	7.2 (11.6%)
<b>Enfermedad congénita cardíaca</b>				
DBP o enfermedad congénita cardíaca	102	35 (34.3%)	9 (8.8%)	14.1 (13.8%)
<b>Pretérmino sin DBP o enfermedad congénita cardíaca</b>				
	192	18 (9.4%)	5 (2.6%)	7.9 (4.1%)
<b>Meses al nacimiento</b>				
Octubre a marzo	173	28 (16.2%)	8 (4.6%)	12.8 (7.4%)
Abril a septiembre	121	25 (20.7%)	6 (4.9%)	9.2 (7.6%)

<sup>a</sup>Admisiones atribuibles a VSR fueron establecidas añadiendo el número de infecciones confirmadas y la probabilidad estimada de infecciones por VSR en aquellos infantes que no tenían una muestra disponible para prueba viral. Sem= semana, DBP= displasia broncopulmonar. Modificado de: Benítez-Guerra D, Piña-Flores C, Zamora-López M, Escalante-Padrón F, Lima-Rogel V, González-Ortiz AM, et al. Respiratory syncytial virus acute respiratory infection-associated hospitalizations in preterm Mexican infants: A cohort study. *Influenza Other Respir Viruses*. el 1 de marzo de 2020;14(2):182–8.41.

prematuros <37 SDG vs. una media ponderada de 0.2% (rango 0-1.5%; mediana, 0.0%; n = 6) para niños sin factores de riesgo de VSR grave (calificación AMSTAR baja).<sup>14</sup>

### Edad < 6 meses en el momento de la temporada de VSR

En una revisión sistemática y meta-análisis publicados en 2022, realizada por Shi y colaboradores dos estudios que usaron un análisis multivariado y tres que usaron un análisis univariado informaron que también la edad <6 meses durante la temporada del VSR era un factor de riesgo de mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI).

Las meta estimaciones de OR resultantes fueron 2.02 (IC95%, 1.73–2.35) y 2.15 (1.34–3.46), respectivamente.<sup>11</sup>

### Coinfección

En una revisión sistemática y meta-análisis publicados en 2022, realizada por Shi y colaboradores dos estudios reportaron la coinfección con ≥ un patógeno, como un factor de riesgo de mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI) mediante el análisis multivariado, mientras que tres estudios utilizaron el análisis univariado. Este último resultó en un OR meta estimado de 3.11 (IC 95%, 0.56–17.27).<sup>11</sup>

### Sexo masculino

En una revisión sistemática y meta-análisis publicada en 2022, realizada por Shi y colaboradores cinco estudios que utilizaron un análisis multivariado y siete que utilizaron un análisis univariado informaron que el sexo masculino era un factor de riesgo para un mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI). Las meta estimaciones de OR fueron 1.39 (IC95%, 0.95–2.04) y 1.13 (0.95–1.35), respectivamente.<sup>11</sup>

### Otros factores de riesgo

Diversos estudios indican que la hospitalización por VSR ocurre con mayor frecuencia en niños con fibrosis quística que en niños sanos. En una revisión sistemática calificada por AMSTAR, las tasas de hospitalización por VSR fueron 6.4 a 18.1%, 2.5 a 4.3 veces más altas que en niños sanos. La duración media de la estancia fue de 2 a 11 días y el ingreso en la UCI se notificó en 12.5% (1 de 8 pacientes hospitalizados).<sup>14</sup>

El VSR puede causar elevada morbilidad y mortalidad en niños inmunocomprometidos; estudios han reportado que dicho estado es un factor de riesgo con un OR de 2.08 (IC95%, 0.60–7.25).<sup>11</sup>

Una revisión sistemática calificada por AMSTAR, reportó que la mayoría de las infecciones por VSR en receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas y órganos sólidos ocurren en los primeros dos años después del trasplante. Los niños inmunocomprometidos < 2 años con hospitalización por VSR tuvieron una mediana de días de estancia hospitalaria de 7 y 10 días, con ingreso en la UCI en 13 y 19.1% e intubación y/o ventilación mecánica en 3 y 14.3%. Las tasas generales de letalidad fueron 0 y 4.8%.<sup>14</sup>

En una revisión sistemática y meta-análisis publicados en 2022, realizada por Shi y colaboradores

informó el estado inmunocomprometido como un factor de riesgo mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI) con un OR de 2.08 (IC95%, 0.60–7.25), mediante análisis univariable.<sup>11</sup>

En una revisión sistemática y meta-análisis publicados en 2022, realizada por Shi y colaboradores identificaron que sólo un estudio ha reportado que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un factor de riesgo de mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI) en niños con VSR-ITRI.<sup>42</sup> El OR fue de 4.00 (IC de 95%, 1.50–10.60) basado en un análisis multivariado y 4.20 (2.40–7.70) basado en un análisis univariado.<sup>11</sup>

En una revisión sistemática y meta-análisis publicada en 2022, realizada por Shi y colaboradores sólo dos estudios informaron la enfermedad neurológica como factor de riesgo de mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI). El OR fue de 9.92 (IC95%, 2.24–38.32) en un estudio basado en análisis multivariable y más bajo en otros dos estudios basados en análisis univariable (significativo en un estudio).<sup>11</sup>

En una revisión sistemática y meta-análisis publicados en 2022, realizados por Shi y colaboradores se reportó al bajo peso como factor de riesgo de mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI).<sup>11</sup> La definición de bajo peso al nacer varió entre los estudios, desde <2,500 g hasta <1,500 g, hasta el percentil 10 o menos.<sup>7,43,44</sup> Dos estudios se basaron en análisis multivariable y cuatro utilizaron análisis univariable (tres de cuatro informaron OR significativos). El peso inferior al normal se definió como peso para la edad, puntuación  $z \geq 2$  desviaciones estándar



por debajo de la puntuación media, peso por debajo del quinto percentil o peso por debajo del tercer percentil para la edad en tres estudios.<sup>7,11,45</sup>

En una revisión sistemática publicada por Bylsma y colaboradores en 2022, se evaluó la mortalidad en niños < 5 años de edad con infección por VSR.<sup>(5)</sup> En esta revisión se incluyeron un total de 42 estudios de 1979 a 2019 y se encontró que la tasa de letalidad entre lactantes y niños menores de cinco años osciló entre 0% en dos estudios de una sola institución (2010 a 2015; 2015 a 2019).<sup>46,47</sup> un estudio de vigilancia (2015 a 2016)<sup>48</sup> 1.7% en otro estudio de una sola institución (2012 a 2015)<sup>49</sup> Entre los cuatro estudios que estratificaron la mortalidad por VSR por grupos de edad gestacional, dos estudios informaron que los bebés nacidos <37 SDG tenían tasas de letalidad más altas que los bebés nacidos ≥37 SDG.<sup>5</sup> Las tasas de letalidad entre los bebés y niños de la UCI en estos ocho estudios oscilaron entre 0.0 y 11.26% (1990 a 2017).<sup>5</sup>

En una revisión sistemática y meta-análisis publicados en 2022, realizados por Shi y colaboradores<sup>11</sup> se reportaron las meta estimaciones de mortalidad identificándose sólo para prematuridad con EG <37 semanas de tres estudios que utilizan análisis univariable (OR, 3.81; IC de 95%, 1.68–8.63).

Dos estudios reportaron cardiopatías congénitas como factor de riesgo de mal pronóstico (estancia hospitalaria prolongada, utilización de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica e ingreso a UTI) usando análisis univariable, y uno de ellos reportó un OR significativo. La coinfección se informó en un estudio con un OR de 1.76 (IC95%, 0.37–8.47). Un estudio informó síndrome de Down con un OR de 13.01 (IC95%, 2.24–57.98). Se informó que el VIH tiene una asociación significativa con la muerte en dos estudios, con OR de 12.70 (IC95%, 3.90–41.10) y 22.20 (4.80–102.00).<sup>11</sup> Un estudio informó prematuridad con EG ≤32 semanas con un OR

de 6.37 (IC95%, 0.98–33.15); un estudio informó bajo peso al nacer (<1500 g) con un OR de 11.34 (2.09–61.65) y un estudio informó estado de bajo peso con un OR de 1.75 (0.54–5.65).<sup>11</sup>

En una revisión sistemática publicada en 2022, se evaluó la mortalidad en niños < 5 años de edad con infección por VSR. En esta revisión se incluyeron un total de 42 estudios de 1979 a 2019 y se encontró que la mortalidad reportada en niños con infección por VSR es variable. La tasa de letalidad reportada en bronquiolitis fue del 0 a 1.7% y la mayor tasa de letalidad se reportó en prematuros, los ingresados a terapia intensiva y los lactantes y niños asegurados en instituciones públicas.<sup>5</sup>

### Pregunta 2: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las medidas para la prevención de la infección por el VSR en pacientes de alto riesgo?

**Recomendación.** Recomendamos establecer estrategias de implementación de medidas de prevención y control de la infección, ya que han demostrado disminuir el riesgo de transmisión de patógenos respiratorios, incluidos el VSR. El lavado de manos antes y después del contacto con los pacientes, uso de equipo básico de protección personal y cubrebocas, son algunas de las medidas que han demostrado efectividad.

### (Nivel de evidencia 1- Grado de recomendación B) (Recomendación condicionada a favor)

**Revisión de la literatura y análisis.** Las medidas de prevención y control de la infección (IPC, por sus siglas en inglés) han demostrado ser eficaces para mitigar el avance de la infección por virus respiratorios tanto en la comunidad como en ambientes hospitalarios, estos últimos se encuentran especialmente en riesgo durante los picos de circulación viral y de hospitalizaciones por causas infecciosas respiratorias.<sup>46</sup> Tanto el Centro Europeo para Prevención y Control de Enfermedades (ECDC, por sus siglas

en inglés) como el Centro para Prevención y Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) de EUA recomiendan implementar medidas administrativas y organizacionales, lavado de manos y otras medidas de higiene, uso de equipo de protección personal (EPP, por sus siglas en inglés), así como medidas ambientales como ventilación y limpieza. Ambos centros de prevención recomiendan en estos periodos de alta transmisión viral el uso de cubrebocas, así como las medidas de higiene y en las áreas del hospital comunes y habitaciones de pacientes.

Es importante llevar a cabo el diagnóstico oportuno de infecciones respiratorias producidas principalmente por VSR, influenza y SARS-COV-2 que faciliten el manejo y la adecuada ubicación de estos pacientes y disminuir el riesgo de transmisión dentro del nosocomio. El realizar pruebas universalmente ha demostrado un beneficio limitado, sin embargo, segmentar estos estudios diagnósticos hacia la población vulnerable o de alto riesgo puede ser una medida más efectiva. Otras medidas recomendadas por la ECDC es la de aislar los casos confirmados o altamente sospechosos de infecciones respiratorias de impacto en habitaciones aisladas, o en el caso de que la capacidad del hospital se empiece a saturar, organizar pabellones de pacientes con infecciones confirmadas del mismo agente infeccioso (cohortes).

Los pacientes de alto riesgo o que presenten coinfección con más de dos agentes respiratorios deben ser priorizados para ocupar una habitación aislada individual. Estos lineamientos hacen hincapié en la importancia de que los profesionales sanitarios que conviven con pacientes con infecciones respiratorias tengan sus EPP, como cubrebocas, protectores para ojos, guantes y batas son deseables en todos los casos, sobre todo en los profesionales de la salud que lleven a cabo procedimientos generadores de aerosoles (AGP, por sus siglas en inglés). Con respecto a las habitaciones, se recomienda la

limpieza habitual de pisos, paredes y mobiliarios con agentes desinfectantes, así como contar con ventilación que provea un intercambio mínimo por hora del aire de las instalaciones.

Una RS publicada por French *et al.* En 2016 tuvo como objetivo<sup>50</sup> evaluar el riesgo de infecciones nosocomiales por VSR y la efectividad de las IPC para disminuir su transmisión. Los autores incluyeron 40 estudios de investigación, y los resultados mostraron un riesgo de transmisión hospitalario durante un brote por VSR 6 a 56% en unidades de terapia intensiva neonatal. De los estudios que evaluaron la efectividad de las IPC, 13 fueron estudios experimentales o cohortes prospectivas y siete fueron cohortes retrospectivas, la mayoría conducidos en unidades de terapia intensiva neonatal. Los estudios fueron calificados como con alto riesgo de sesgo utilizando la herramienta RoB; Riesgo de Sesgo (*Risk of Bias*) de Cochrane. Los estudios incluyeron intervenciones compuestas por distintas estrategias que incluyeron: diagnóstico temprano en pacientes sintomáticos, medidas de tamizaje en admisión para todos los pacientes y familiares, medidas de aislamiento, utilización de EPP.<sup>51</sup> Los autores reportaron en su mayoría que la implementación de estas medidas fue efectiva en comparación a las medidas estándar del nosocomio, llegando en promedio a disminuir el riesgo relativo en alrededor de 50% para la mayoría de los estudios. Cinco estudios compararon el uso de EPP y evaluaron la disminución de infecciones de los profesionales de la salud y de los pacientes.

La mayoría de los estudios concluyeron que los EPP fueron efectivos para disminuir la infección a los profesionales de la salud, aunque uno de ellos no encontró diferencias en la transmisión del virus a los pacientes y dos no encontraron diferencias en la transmisión del virus a los profesionales de la salud. Los autores concluyeron que en general, hay poca evidencia científica que haya evaluado la

efectividad de las IPC en nosocomios. No fue posible evaluar la efectividad de las distintas estrategias por separado por lo que persiste la necesidad de llevar a cabo estudios prospectivos de alta calidad que evalúen las distintas intervenciones de manera separada. En general, aún con la información limitada, parece que las estrategias compuestas por distintas intervenciones de prevención son efectivas para disminuir el riesgo de infecciones en ambientes hospitalarios, particularmente unidades de terapia intensiva neonatal.<sup>50</sup>

Una RS publicada por Jefferson *et al.*<sup>52</sup> en 2023 con la colaboración Cochrane tuvo como objetivo evaluar la efectividad de las IPC para interrumpir o reducir la transmisión de algunos tipos de virus respiratorios. Los autores incluyeron estudios clínicos aleatorios (ECA) y estudios clínicos “cluster” para evaluar intervenciones para disminuir la transmisión viral, como estudios de tamizaje a la entrada de los nosocomios, aislamiento, cuarentena, distanciamiento físico, protección personal, higiene de manos, uso de cubrebocas y lentes, entre otros. Los autores incluyeron 78 ECA y estudios “cluster” con 610,872 participantes. Se incluyó información reciente, alguna de ella publicada en nuestro país, en referencia a la pandemia de COVID-19 a nivel mundial.<sup>52</sup> Cuando los autores evaluaron el uso de cubrebocas, incluyeron 12 estudios (10 “cluster”) con dos estudios entre profesionales de la salud y 10 en población general. Los resultados de los meta-análisis mostraron que el uso de cubrebocas en la comunidad no mostró diferencia para enfermarse de algún padecimiento parecido a influenza o COVID-19 en la comunidad (CR 0.95; IC95%: 0.84; 1.09) ni tampoco en el riesgo de enfermarse de influenza o virus de SARS-COV-2 confirmado por laboratorio (CR 1.01; IC95%: 0.72; 1.42).<sup>52</sup>

Cuando los autores compararon el uso de mascarillas N95/P2 en comparación a cubrebocas quirúrgicos (cuatro en hospitales y uno en una

casa de cuidados) no encontraron diferencias en cuanto al riesgo de infección viral (CR 0.70; IC 95%: 0.45; 1.10) o de enfermedad similar a influenza (CR 0.82; IC95%: 0.66; 1.03) o de enfermedad confirmada por laboratorio (CR 1.10; IC95%: 0.90; 1.34), sin embargo, fueron pocos los que hicieron esta comparación y con moderado a alto riesgo de sesgo.<sup>52</sup>

El lavado de manos fue evaluado en 19 estudios clínicos, en escuelas y la comunidad en general y mostró, en comparación a no llevarlo a cabo, una reducción de 14% en el riesgo relativo en el riesgo de infecciones virales de vías respiratorias. (RR 0.86; IC95%: 0.81; 0.90) con 52,105 participantes. En términos absolutos, representa una disminución de 380 eventos por 1,000 personas a 327 por 1,000 personas. Sin embargo, cuando se evaluó el riesgo de infección confirmada por laboratorio, no se pudo observar un beneficio claro del lavado de manos (RR 0.91; IC95%: 0.63; 1.30) con 8,332 participantes.<sup>52</sup> No hubo estudios clínicos que hayan evaluado el uso de guantes, máscaras faciales o pruebas de tamizaje a la entrada de los centros hospitalarios. Los autores concluyeron que se observó una muy alta heterogeneidad entre los estudios, con mucha variabilidad en la medición de los desenlaces y la aplicación de las intervenciones, por lo que estos resultados deben interpretarse con cautela.<sup>52</sup>

### Pregunta 3: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la lactancia materna para la prevención de la infección por el VSR en pacientes de alto riesgo?

**Recomendación.** Recomendamos la implementación de estrategias para favorecer la lactancia materna como prevención primaria complementaria para disminuir la transmisión de infecciones respiratorias y de esta manera asegurar que esta se lleve a cabo y facilitar las condiciones para la misma. En los recién nacidos prematuros está indicado el empleo de fortificadores de leche humana.

### (Nivel de evidencia 1+ Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)

**Revisión de la literatura y análisis.** La leche humana tiene propiedades antivirales, antibacterianas y antiinflamatorias. Ipy y colaboradores reportaron que el riesgo de hospitalización por infecciones del tracto respiratorio inferior durante el primer año de vida se reduce 72% si los lactantes reciben lactancia materna exclusiva durante más de cuatro meses.<sup>53</sup> Los niños que reciben lactancia materna tienen una ventaja inmunológica al compararse con los que son alimentados con leche de fórmula, siendo evidente la disminución de la incidencia de infecciones, así como el desarrollo de patologías a largo plazo como asma.<sup>54</sup>

Se ha establecido una asociación entre la microbiota de la leche humana y la del intestino del lactante.<sup>55,56</sup> Recientemente ha surgido evidencia de un vínculo entre el microbioma de la leche materna y la colonización de la nasofaringe de los lactantes.<sup>56</sup> La leche materna hace que aumente el número de colonias de *Corynebacterium* y *Dolosigranulum*, que son los miembros de la familia recientemente reconocidos de la bacteria del ácido láctico. Lo anterior favorece a una microbiota saludable y mejora la respuesta inmunológica durante una enfermedad viral.<sup>57</sup>

La leche materna contiene Inmunoglobulina A (IgA) específica dirigida a virus y algunos otros factores antiinfecciosos (lactoferrina, lisozima, glicoproteínas, mucinas) los cuales tienen la propiedad de inhibir diversos virus. Lo anterior se ve reforzado por un estudio publicado por Tsumi y colaboradores en donde se reportó que la leche de madres infectadas por VSR contenían IgA específica contra varias proteínas estructurales de VSR (proteína F, M, etc.).<sup>58</sup>

El calostro contiene particularmente elevados títulos de anticuerpos neutralizantes contra VSR, los cuales disminuyen a la semana de iniciar

con la lactancia materna.<sup>59</sup> Se ha demostrado que la lactancia materna se ha asociado a una disminución en el riesgo de hospitalización para patógenos respiratorios en lactantes sanos en países en vías de desarrollo, sin embargo, el papel específico de protección de la lactancia materna dirigido al VSR no está tan claramente establecido.<sup>60,61</sup>

La lactoferrina se considera un componente importante del sistema inmunitario no específico y evita la entrada de virus en la célula huésped, ya sea bloqueando los receptores celulares o uniéndose directamente a las partículas virales.<sup>62</sup> Sano y colaboradores confirmaron que la lactoferrina interactuaba directamente con la subunidad F1, que contiene sitios antigénicos de la proteína F en VSR disminuyendo la infectividad y la captación de VSR.<sup>63</sup>

Otros componentes de la leche materna, como la lisozima, la caseína, la mucina, las células, etc., tienen funciones protectoras contra varios tipos de infecciones. Recientemente, la concentración del antagonista del receptor de la interleucina-2 (sCD25) ha sido nominada como asociada con la severidad de la infección por VSR. Roine *et al.* Informaron que la concentración de sCD25 en la fase aguda de la infección fue menor en los lactantes amamantados que en los no amamantados. Estas observaciones indican que la lactancia materna reduce la activación inmunitaria y juega un papel importante en la reducción de la gravedad de la infección por VSR. Se ha reportado también que la lactancia materna incrementa la respuesta inmunitaria contra VSR en el epitelio respiratorio y con las células mononucleares de sangre periférica, lo anterior a través de una mayor expresión de interleucina 15 (IL-15), que ha sido correlacionado con la severidad de la infección. La reducción de la infiltración de neutrófilos entre lactantes alimentados al seno materno ha mostrado que reduce la gravedad del cuadro cuando se compara con lactantes alimentados con fórmula. La leche materna ade-

más incrementa la expresión de interferón alfa y disminuye la expresión de inmunomoduladores proinflamatorios, como la IL-8.<sup>60</sup>

Una revisión sistemática publicada por Mineva *et al.* en 2023<sup>64</sup> tuvo como objetivo el determinar la evidencia científica que apoye la protección que la lactancia materna aportaría para prevenir o disminuir la gravedad por infección de VSR. Los autores incluyeron estudios en donde los lactantes recibieron lactancia materna parcial o total y que desarrollaron infección de vías respiratorias asociada a VSR. Los autores incluyeron solamente estudios analíticos y excluyeron las series de casos. Incluyeron en el análisis 19 estudios que analizaron información de 31 países que incluyeron 16,787 lactantes.

Diez estudios fueron cohortes prospectivas, tres casos y controles, dos estudios transversales, dos modelos predictivos, un estudio epidemiológico y un estudio retrospectivo. Los autores reportan que cinco de los seis estudios analizados que evaluaron las tasas de infección de vías respiratorias bajas por VSR encontraron una disminución significativa en los pacientes alimentados al seno materno en comparación a los alimentados con fórmula. Cuatro estudios encontraron que la lactancia materna se asoció a una disminución en las tasas de admisión hospitalaria en lactantes con infección por VSR. Quince de diecinueve estudios concluyeron que la lactancia materna se asocia a una disminución en el riesgo de hospitalización por infección confirmada por VSR entre lactantes.

Tres estudios evaluaron el uso de oxígeno suplementario en pacientes con bronquiolitis confirmada menores de 12 meses y los tres estudios concluyeron que la alimentación con leche materna se asoció a un menor uso de oxígeno suplementario. La admisión en UTIP para recibir apoyo ventilatorio fue de 1.1% en lactantes alimentados exclusivamente con leche materna, 3.5% en aquellos parcialmente alimentados con

leche materna y 4.5% en aquellos pacientes que no recibieron leche materna. Los autores concluyen que la leche materna ha demostrado ofrecer un buen grado de protección en lactantes contra VSR, es ampliamente disponible y de bajo costo para ser muy importante en las estrategias de prevención primaria en esta población.<sup>64</sup>

En un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico realizado en Japón por Nishimura *et al.* de 892 casos de infecciones respiratorias agudas en niños menores de 100 días de vida, se identificó en 203 niños al VSR como agente etiológico y en éstos se evaluaron los efectos de la lactancia materna sobre la gravedad de la infección por el VSR (incidencia y duración de hospitalización, requerimiento de oxígeno). Los autores concluyeron que la lactancia materna redujo la tasa de lactantes que requirieron oxigenoterapia ( $p = 0.032$ ; OR 0.2556 IC95%, 0.074-0.892) y por lo tanto una disminución del riesgo de insuficiencia respiratoria en las infecciones por VSR con la consiguiente reducción de la duración de la hospitalización en la primera infancia.<sup>60</sup>

Un estudio retrospectivo realizado en Corea del 2016 al 2018 en niños menores de un año admitidos en urgencias de cuatro hospitales con el diagnóstico de infección por VSR, tuvo como objetivo investigar si la lactancia materna tiene un efecto beneficioso contra la infección respiratoria por VSR en comparación con la alimentación con fórmula entre lactantes y se encontró entre los 411 lactantes incluidos en este estudio, 94, 161 y 156 se incluyeron en los grupos lactancia materna exclusiva (LME), lactancia mixta (LM) y lactancia por fórmula (LF), respectivamente. Las tasas de oxigenoterapia fueron significativamente diferentes entre los grupos LME (4.3%), LM (8.1%) y LF (13.5%) ( $p = 0.042$ ). Los OR para administración de oxígeno fueron significativamente más altos en el grupo LF que en el grupo LME (OR ajustado, 3.807; intervalo de confianza de 95%, 1.22-11.90;  $P = 0.021$ ). La tasa de ingreso en UTI del grupo

LME (1.1%) fue menor que la de los grupos LM (3.5%) y LF (4.5%); sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.338$ ).<sup>65</sup>

La evidencia disponible sugiere que la lactancia materna se asocia con una menor frecuencia y gravedad de las infecciones agudas del tracto respiratorio inferior asociadas al VSR, según estudios observacionales de grados variables de evidencia y riesgo de sesgos. La lactancia materna debe promoverse a nivel mundial como prevención primaria complementaria en las infecciones respiratorias; además de las emergentes estrategias de inmunoprofilaxis e inmunización materna.

#### **Pregunta 4: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la evitación de la exposición ambiental al humo del cigarro para la prevención de la infección por el VSR en pacientes de alto riesgo?**

**Recomendación.** Recomendamos en todos los casos establecer estrategias de educación para concientizar sobre el efecto dañino de la exposición ambiental al humo del tabaco durante toda la etapa del embarazo, en los recién nacidos y lactantes; favoreciendo un ambiente libre de humo de tabaco y otras sustancias nocivas.

#### **(Nivel de evidencia 1+ Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)**

**Revisión de la literatura y análisis.** La exposición a humo de tabaco puede ser activa o pasiva, según la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>66</sup> y la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA).<sup>67</sup> De acuerdo a la definición establecida por la Encuesta Nacional de Adicciones, fumador activo es la persona que al momento de la entrevista refirió haber fumado alguna vez en la vida y ha fumado durante el último año, y fumador pasivo es la persona que refirió nunca haber fumado, que convive a diario con al menos una persona que fuma cigarros en su casa, en el salón de clases o en su trabajo. Nunca fumador,

es una persona que al momento de la entrevista refirió nunca haber fumado cigarros en su vida.

En México, se ha reportado en la población de 12 a 65 años, donde 18.5% correspondió a fumadores activos (14 millones de mexicanos) los cuales iniciaron el hábito de fumar a una edad promedio de 13.7 años; 35.6% de la población (27 millones de mexicanos) había probado alguna vez en su vida el cigarrillo.<sup>67</sup> En tanto que la Encuesta Mundial del Tabaquismo en Jóvenes que fue aplicada en México en el año 2003, en 19,502 estudiantes de escuelas secundarias, se identificó que la mitad convive con fumadores (45.7%), de ellos en 52.7% uno o ambos padres fuman y 54.5% están expuestos al humo del cigarro fuera del hogar. <sup>67</sup> A pesar de estas definiciones clásicas, la Organización Mundial de la Salud en su Convención para el Marco del Control del Tabaquismo (*WHO Framework Convention on Tobacco Control* (WHO FCTC) adoptado en la Asamblea general de la OMS en mayo 21 del 2003 y puesta en marcha el 27 de febrero del 2005, elabora lineamientos internacionales para implementar estrategias en el control del tabaquismo y en éstas recomienda cambios importantes en las definiciones al respecto. <sup>66</sup>

Estas Guías para la Protección a la Exposición del Humo del Cigarro recomiendan no emplear el término de exposición pasiva al humo de cigarro y remplazarlo por “exposición al humo del cigarro de segunda mano” o “exposición ambiental al humo del tabaco”. Por ello nos referiremos de ahora en adelante como “exposición ambiental al humo del tabaco” (ETS, por sus siglas en inglés) a la exposición al “humo del cigarro producto de la combustión del extremo distal del cigarro y otros productos del tabaco en combinación con el humo derivado de la exhalación del fumador”.

En el humo de tabaco se han identificado más de 4,700 compuestos, entre ellos la nicotina. Ésta se absorbe por el tracto respiratorio, mu-

cosa bucal y piel; 80 a 90% de la nicotina se metaboliza en el hígado y el resto en pulmón y riñones. Los principales metabolitos de la nicotina son la cotinina y el N-óxido de nicotina, por lo que la medición de éstos permite evaluar la exposición al humo de tabaco, además de otros marcadores en cabello, sangre o en orina (ej., carboxihemoglobina, tiocianato) y la aplicación de cuestionarios.<sup>68</sup> Estudios con la técnica de quimioluminiscencia en sujetos sin enfermedad, muestran que las concentraciones mayores a 25 ng/mL identifican a los expuestos ambientalmente al humo del cigarro y las concentraciones mayores a 500 ng/mL identifican a los fumadores.

La exposición ambiental a humo de tabaco se ha asociado a un incremento en la susceptibilidad de infecciones de vías respiratorias y se ha considerado que el humo de tabaco interfiere con el sistema inmunitario en niños.<sup>69</sup> En un estudio descriptivo en 410 niños de 1 a 14 años de edad, se encontró una media de episodios de infección de vías aéreas inferiores de 2.53 al año en niños sin exposición pasiva al humo del cigarro, en comparación con 3.52 en niños con exposición pasiva. Sin embargo, la relación entre padre fumador e incidencia de patología de vías aéreas altas no fue estadísticamente significativa. La relación de tabaquismo materno se reportó con significancia estadística con las vías aéreas altas y bajas, obteniendo en ambos casos una  $p < 0.001$  y  $p < 0.0001$ , respectivamente. Con respecto a la existencia de uno o varios fumadores en casa, se reportó significación estadística tanto para vías altas ( $p < 0.0001$ ) como bajas ( $p < 0.0001$ ).<sup>70</sup>

Actualmente hay más de 150 estudios publicados, desde el primero en 1967, que vinculan la ETS con un aumento en la incidencia de enfermedades respiratorias en niños.<sup>66</sup> Las consecuencias de la exposición intrauterina al tabaco se manifiestan en la edad neonatal y durante toda la infancia. El tabaquismo materno

durante la gestación puede alterar de las pruebas de función pulmonar durante la primera infancia y persistir hasta la edad adulta, originando frecuentemente obstrucción de las vías aéreas de mediano y pequeño calibres.<sup>63</sup> Además, contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad en los niños y se ha asociado con efectos adversos en la salud pediátrica, incluidos prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino, mortalidad perinatal, enfermedades respiratorias, problemas neuroconductuales y disminución del rendimiento escolar.<sup>64</sup>

La ETS altera los mecanismos de protección de las vías respiratorias, como el aclaramiento mucociliar, y deteriora la respuesta inmunitaria innata, aumentando la susceptibilidad a infecciones respiratorias por diversos patógenos. Debido a que la mayoría de las mujeres que fuman durante el embarazo continúan fumando después del parto, no es fácil diferenciar si el efecto adverso del tabaco es atribuible a un daño en el desarrollo del feto durante la gestación o a la exposición posnatal.<sup>71</sup>

El tabaquismo materno prenatal y la ETS posnatal conducen a una disminución dependiente de la dosis en la función pulmonar y a morbilidad respiratoria en lactantes y niños. Además, la ETS en el hogar aumenta la incidencia de enfermedades del oído medio, asma, sibilancias, tos, bronquitis, bronquiolitis, neumonía y deterioro de la función pulmonar.<sup>72</sup>

En una RS y meta-análisis publicado en 2016 por Jayes *et al.*, se evaluó los efectos del humo de tabaco en la salud respiratoria. En este estudio se incluyeron 216 artículos y se documentó que la ETS aumentó significativamente el riesgo de asma, sibilancias, infecciones de las vías respiratorias bajas y reducción de la función pulmonar en niños.<sup>73</sup> Los niños < 2 años de edad que habían estado expuestos al tabaquismo materno prenatal tenían un riesgo 1.41 veces mayor (41%) de desarrollar sibilancias en comparación

con los niños no expuestos (RR, 1.41; IC95%: 1.19; 1.67). La mayor incidencia de sibilancias se observó en los niños expuestos al tabaquismo materno posnatal, los niños < 5 años de edad tenían entre 1.65 y 1.70 veces (65 a 70%) más probabilidades de desarrollar sibilancias que los niños no expuestos. (< 2 años: RR agrupado, 1.70; IC95%: 1.23; 2.35; 3 a 4 años: RR, 1.65; IC95%, 1.20-2.27). Los niños < 2 años de edad que estuvieron expuestos al humo materno prenatal tuvieron 1.85 veces (85%) más probabilidades de desarrollar asma que los niños no expuestos (RR, 1.85; IC95%, 1.35-2.54).

En todos los grupos de edad, los niños expuestos al tabaquismo doméstico tenían entre 1.14 y 1.30 veces (14 a 30%) más probabilidades de desarrollar asma. Sin embargo, la exposición posnatal al humo materno o paterno no pareció aumentar consistentemente el riesgo de desarrollar asma en cualquier grupo de edad.<sup>73</sup>

En esta RS se identificaron trece estudios que evaluaron el efecto de la exposición al tabaquismo pasivo sobre la función pulmonar en niños. Las mediciones de la función pulmonar se evaluaron dentro de las ocho semanas posteriores al nacimiento. El tabaquismo materno prenatal se asoció significativamente con una tasa de respiración tidal reducida en los bebés dentro de la semana después del nacimiento y en los nacidos prematuros a las 37 semanas de gestación. El tabaquismo materno prenatal redujo la función pulmonar (volumen espiratorio forzado al 0.5 segundos), en lactantes a las seis semanas de edad.<sup>73</sup>

El tabaquismo materno posnatal redujo significativamente el flujo de aire durante la inspiración y la espiración en sus bebés, según lo medido por la conductancia específica y, por lo tanto, aumentó potencialmente la susceptibilidad al asma y/o a la EPOC. Sin embargo, el tabaquismo posnatal materno no se asoció con reducción en el volumen pulmonar. El tabaquismo paterno

durante el embarazo no tuvo un impacto significativo en varias medidas de la función pulmonar (volumen corriente, frecuencia respiratoria, ventilación por minuto y tiempo hasta el flujo espiratorio máximo).<sup>73</sup> Una RS de Stocks y Deza-teux<sup>74</sup> de una compilación de artículos realizada durante 18 años, se identificó una reducción en el flujo espiratorio forzado en lactantes expuestos al tabaquismo de sus padres, así como un impacto importante en el asma y bronquiolitis en lactantes y niños. La ETS se asoció con un aumento de las enfermedades con sibilancias y un aumento de los síntomas en los asmáticos.<sup>74</sup>

Cada vez hay más evidencia de que la ETS puede aumentar la gravedad de las infecciones de las vías respiratorias por VSR.<sup>75-77</sup> En primer lugar, se ha encontrado una tasa más alta de hospitalización por infección de vías respiratorias bajas asociada al VSR en niños que tuvieron ETS. En segundo lugar, los datos publicados por Bradley *et al.*<sup>78</sup> indican que los lactantes con infección por VSR con ETS tienen una saturación de oxígeno significativamente más baja durante la hospitalización que los no expuestos. Finalmente, Semple *et al.*<sup>79</sup> demostraron que los niños hospitalizados que tenían antecedente de ETS, necesitaron con mayor frecuencia oxígeno suplementario y ventilación mecánica.

En una RS realizada por DiFranza y colaboradores publicada en 2012 se estudió la asociación entre la exposición pasiva al humo del cigarro y enfermedad grave (hospitalización, ingreso a urgencias o consulta ambulatoria) en niños < 5 años con infección por VSR. Este estudio incluyó 30 artículos desde 1990 a 2009 y se concluyó que la ETS coloca a los niños en mayor riesgo de hospitalización por infección del tracto respiratorio inferior atribuible al VSR y aumenta la gravedad de la enfermedad entre los niños hospitalizados.<sup>76</sup>

En un estudio de cohorte prospectivo publicado en 2021 se evaluó el efecto de la exposición



prenatal y posnatal al tabaco en el desarrollo de bronquiolitis aguda durante los dos primeros años de vida. Durante el periodo de estudio (octubre de 2015 a febrero de 2016) se incluyeron 223 recién nacidos; 13.9% estuvieron expuestos a tabaquismo durante la gestación, 21.4% en período posnatal y 12.4% en ambos momentos. La incidencia de bronquiolitis fue de 28.7% al año de vida y de 34.5% a los dos años. El análisis multivariado demostró que la exposición prenatal y posnatal al tabaco son factores de riesgo independiente para el desarrollo de bronquiolitis (OR 4.38; IC95% 1.63;11.76).<sup>71</sup>

En las últimas dos décadas, un número cada vez mayor de jurisdicciones han ampliado las políticas libres de humo para incluir áreas al aire libre (escuelas, áreas de juego y parques), lugares semiprivados (viviendas compartidas) y áreas privadas (automóviles privados). Muchos de estos lugares son frecuentados por niños y, por lo tanto, contribuyen a los daños asociados a la ETS durante la niñez. En la actualidad, la evidencia disponible indica que las políticas de ambientes libres de humo pueden reducir de manera efectiva los resultados adversos para la salud respiratoria en los niños, incluida la disminución de la asistencia al hospital por exacerbaciones de asma (10%) (IC95% 3–17) y por infecciones del tracto respiratorio inferior (18%).<sup>80</sup>

En una RS y meta-análisis publicada en 2021 por Radó *et al.*, se evaluaron los efectos de las políticas de ambientes libres de humo en la salud respiratoria en niños. Esta revisión encontró que las políticas de automóviles libres de humo estaban asociadas con reducciones sustanciales de los daños asociados a la ETS entre los niños que viajaban en automóviles. Se estimó que dichos cambios podrían traducirse en una disminución estimada de 0.2 a 2.4% en los diagnósticos de asma. Además, algunos estudios indicaron que las políticas libres de humo que incluyen las escuelas, áreas interiores públicas, semipriva-

das, privadas y al aire libre, podrían reducir los daños asociados a la ETS y mejorar la salud en los niños. La evidencia identificada sugiere que extender las políticas libres de humo a entornos privados y al aire libre podría ayudar a proteger a los niños de los daños relacionados con las ETS y brindar beneficios adicionales para la salud.<sup>81</sup>

El ETS prenatal y posnatal es un factor de riesgo evitable, por lo que la disminución del hábito tabáquico en mujeres con intención de embarazo debe ser una prioridad en medicina preventiva. Es fundamental diseñar estrategias efectivas para evitar la exposición prenatal y posnatal al tabaco, así como medidas que promuevan el inicio y la continuidad de la lactancia materna, considerando el efecto protector que éstas ofrecen en el desarrollo de bronquiolitis y otras enfermedades infecciosas de la infancia.

#### Pregunta 5: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti VSR para la prevención de la infección por el VSR en pacientes de alto riesgo?

**Recomendación.** Recomendamos la aplicación de anticuerpos monoclonales contra VSR, ya que han demostrado disminuir la tasa de hospitalización en estas poblaciones de alto riesgo:

1. Lactantes pretérminos <32 SDG con displasia broncopulmonar con las siguientes características: edad <12 meses de edad al comienzo de la temporada de VSR; para estos pacientes, además, está recomendada a la edad de 12 a 23 meses si aún requirieron terapia médica (por ejemplo, oxígeno suplementario, glucocorticoides) para displasia broncopulmonar dentro de los seis meses del inicio de la temporada de VSR.
2. Lactantes pretérminos sin displasia broncopulmonar con las siguientes características: lactantes nacidos a las <29

semanas de edad gestacional que tienen <12 meses de edad al comienzo de la temporada de VSR; lactantes prematuros nacidos entre las 29 y <32 semanas de edad gestacional que tienen <12 meses de edad al comienzo de la temporada de VSR y que tienen factores de riesgo adicionales (p. ej., asistencia a guardería, hermano mayor en el hogar, exposición al humo de tabaco parental)

3. Lactantes con cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica con edad <12 meses de edad al comienzo de la temporada de VSR

En pacientes seleccionados (displasia broncopulmonar grave o con cardiopatías complejas) pueden recibir un segundo ciclo del anticuerpo en el segundo año de vida. En este momento, palivizumab es el único anticuerpo monoclonal disponible en nuestro país.

Es importante considerar los cambios en los picos de mayor circulación del VSR durante los meses del año y ajustar la administración del anticuerpo monoclonal de acuerdo a los resultados del sistema de vigilancia epidemiológica nacional.

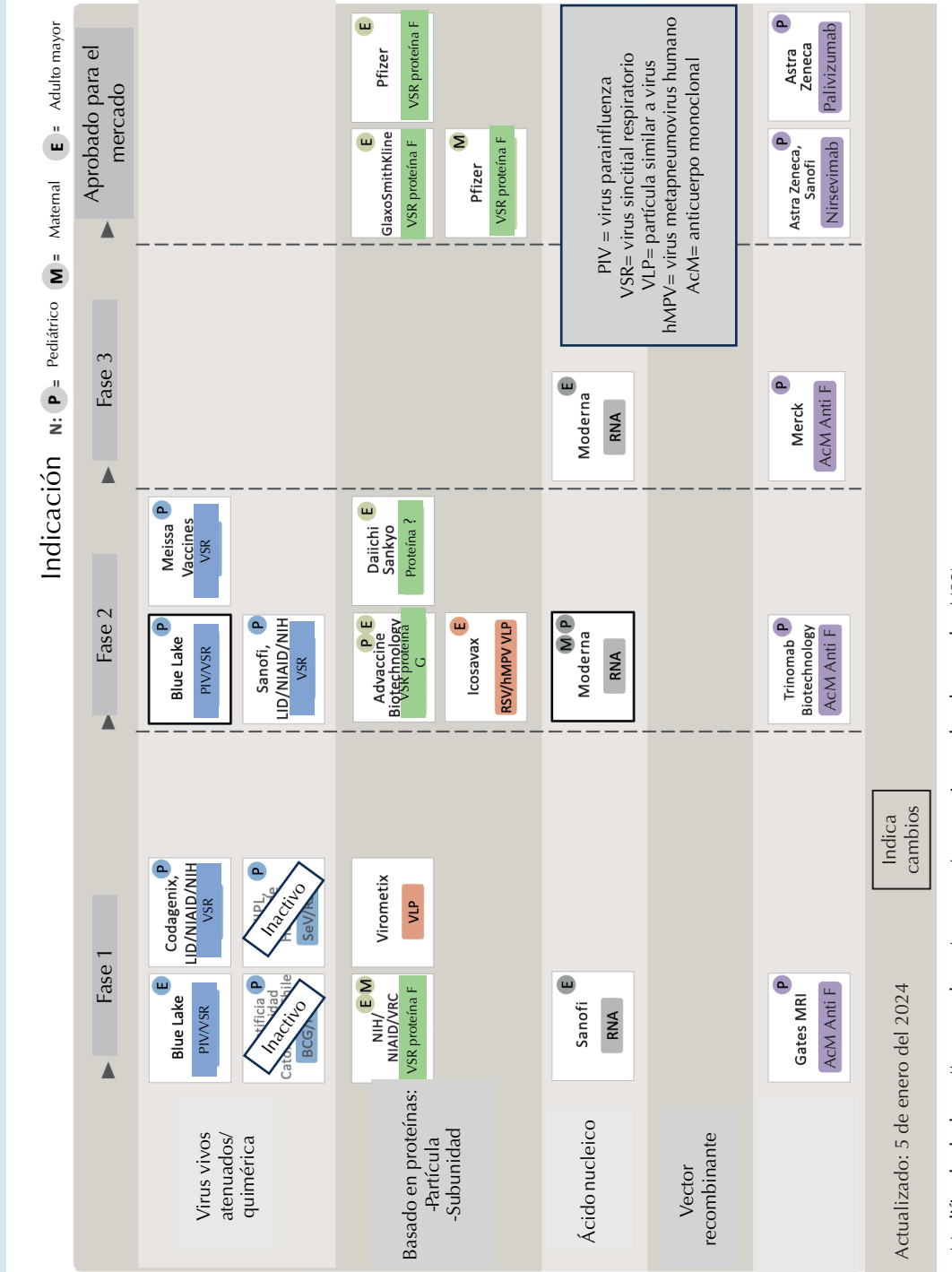
**(Nivel de evidencia 1++ Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)**

**Revisión de la literatura y análisis.** Como se ha comentado previamente, el VSR es un virus RNA de cadena sencilla de la familia de los *Paramyxoviridae* y la subfamilia de los *Pneumoviridae*. Este virus contiene 10 genes que codifican 11 proteínas y expresa en su superficie dos proteínas que son de gran importancia para la virulencia del VSR; la proteína F de fusión y la proteína G de acoplamiento son capaces de generar anticuerpos neutralizantes por parte del huésped.<sup>8</sup> La proteína F induce la fusión de las membranas celulares y virales y de esta manera

permite la entrada del virus a la célula lo que genera la sincitio característica. Otras proteínas virales comprenden el heparán sulfato, ICAM-1, TLR-4 (*Toll Like Receptors*) y la nucleolina. Se han descrito dos formas conformacionales de la proteína F, una forma prefusional y una forma posfusional, siendo la primera la que da inicio a la fusión y tiene la capacidad de inducir una mucho mayor producción de anticuerpos neutralizantes, en comparación a la forma posfusional. Por ello, la proteína F es un blanco para el desarrollo de anticuerpos monoclonales, vacunas y medicamentos antivirales, ya que contiene seis sitios antigénicos que además son altamente conservados incluso en los subtipos A y B.<sup>8</sup>

Se han intentado diversas estrategias para lograr la inmunización pasiva para la prevención de la infección grave por VSR<sup>82</sup> (**Figura 3**). Una de las primeras fue la administración de gammaglobulina policlonal con una concentración alta de anticuerpos neutralizantes contra VSR. La administración de esta preparación logró una disminución de 40% de las hospitalizaciones, sin embargo, algunos aspectos de seguridad hicieron que se optara por continuar el desarrollo de otras opciones distintas.<sup>8</sup> El desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos al VSR constituyó el siguiente avance importante en lograr la inmunización pasiva, particularmente palivizumab, que ha demostrado lograr una mayor producción de anticuerpos neutralizantes que los anticuerpos policlonales. Algunos otros anticuerpos monoclonales están en desarrollo en este momento, como motavizumab, MPE8, TL3D3, nirsevimab, entre otros. Sin embargo, tanto motavizumab como motavizumab-YTE fallaron en demostrar superioridad en comparación a palivizumab y se discontinuó su programa de desarrollo e investigación.<sup>8</sup>

El nirsevimab es un anticuerpo monoclonal IgG1 con una gran actividad neutralizante y una vida media prolongada, debido a la sustitución de tres aminoácidos (YTE). Se dirige a la forma



Modificado de: <https://www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/> (82).

**Figura 3.** Captura de vacuna para VSR y anticuerpos monoclonales (AcM).

prefusional de la proteína F y ha mostrado en estudios *in vitro* e *in vivo* tener mayor potencia que palivizumab. El nirsevimab ha sido aprobado por la Agencia de Medicamentos de la Comunidad Europea (EMA, por sus siglas en inglés) y la Agencia Reguladora para Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) recientemente, sin embargo, todavía no ha sido aprobado en México por la Comisión Federal contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). El clesromivab es otro anticuerpo monoclonal en desarrollo para la inmunización pasiva contra VSR, y que también está dirigido hacia el sitio IV de la proteína F prefusional, y que actualmente se encuentra en Fase II de su programa de investigación.<sup>8,83</sup>

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1) producido por tecnología recombinante, dirigido al epítipo del sitio A antigénico de la proteína F del VSR que tiene actividad neutralizante y que además inhibe la función de fusión de la misma. Consiste en dos cadenas pesadas y dos ligeras y 95% de la secuencia polipeptídica es humana (5% murina).<sup>84</sup> Es actualmente el único anticuerpo monoclonal aprobado por la mayoría de las agencias regulatorias alrededor del mundo, y México no es la excepción, desde hace más de dos décadas para la prevención de infección de vías respiratorias bajas grave causada por el VSR en poblaciones de alto riesgo. Alrededor del mundo, las indicaciones aprobadas por las agencias sanitarias incluyen: pacientes pretérmino (<35 SDG y < de seis meses de edad al inicio de la temporada de infección por VSR; pacientes con DBP que requirieron tratamiento médico los seis meses previos y de < 24 meses de edad al inicio de la temporada de infección por VSR; y los pacientes con enfermedad cardíaca congénita con afectación hemodinámica significativa y que tengan < 24 meses de edad al inicio de la temporada de infección por VSR.<sup>8,83</sup> Sin embargo, algunas poblaciones distintas se han propuesto como posibles beneficiarias de esta tecnología en salud, no obstante, situaciones de costo y de acceso

han limitado la extensión de la aprobación de esas indicaciones en la mayor parte del mundo.

Las GPC de la Academia Americana de Pediatría publicadas en 2014<sup>84</sup> constituyen la actualización de un primer documento publicado en 1998 que con base a un estudio clínico controlado, reportó una disminución del riesgo de hospitalización asociada a infección de VSR de 10.6% entre niños que recibieron placebo a 4.8% en pacientes que recibieron el tratamiento profiláctico con palivizumab.<sup>84</sup>

Estudios posteriores en pacientes con cardiopatía congénita mostraron una reducción en las hospitalizaciones de 9.7 a 5.3%. Derivado de los estudios epidemiológicos conducidos en EUA para determinar las poblaciones de riesgo de presentar una mayor frecuencia de hospitalizaciones y una mortalidad incrementada, las GPC de AAP establecen como una población en la que se puede considerar la profilaxis como aquellos pacientes pretérminos de <29 SDG (28 semanas y 6 días, o menos). La tasa de hospitalización entre niños pretérmino de >35 SDG y niños a término asociada a VSR es la misma (5.1/1000 vs. 5.3/1000).<sup>84</sup> Sin embargo, la tasa de hospitalización en niños pretérmino >30 SDG a 35 SDG se incrementa casi al doble. Respecto a los lactantes pretérmino con alteraciones pulmonares crónicas, las tasas de hospitalización se incrementan a 12.8%, y palivizumab ha demostrado disminuir esa tasa a 7.9% ( $p = 0.038$ ). Respecto a los pacientes con cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica, las GPC AAP hacen énfasis en la disminución que mostró palivizumab en el riesgo de hospitalización de estos pacientes, disminuyendo de 9.7 (placebo) a 5.3% ( $p = 0.003$ ), aunque, el grupo de niños con cianosis se vio menos beneficiado que el grupo acianógeno (11.8 vs. 5.0%,  $p=0.003$ ).<sup>84</sup>

Sin embargo, respecto a los pacientes pediátricos con fibrosis quística, un estudio aleatorio no contó con la suficiente potencia para demostrar

una disminución en el riesgo de hospitalización en estos pacientes, se incluyeron 186 pacientes y se presentó una hospitalización en el grupo placebo y una hospitalización en el grupo que recibió palivizumab. La conclusión de las GPC APP es que no hay evidencia de alta calidad que sustente eficacia de la profilaxis con palivizumab en estos pacientes, por lo que no pueden hacer una recomendación para su uso en esta población.<sup>84</sup>

Las GPC canadienses, desarrolladas por la Agencia de Salud Pública de Canadá (PHAC, por sus siglas en inglés) y el Comité Asesor Nacional de Inmunizaciones (NACI, por sus siglas en inglés)<sup>85</sup> recomiendan que el palivizumab debería ofrecerse a lactantes prematuros de <30 SDG y < 6 meses de edad al momento de la temporada de VSR, a los niños <24 meses con enfermedad pulmonar crónica o lactantes pretérmino que requirieron de oxígeno en los seis meses previos a la temporada de VSR, lactantes de <12 meses con cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica importante.<sup>85</sup> La terapia con palivizumab podría considerarse en otras poblaciones como aquellos lactantes pretérmino de 30 a 32 SDG y <3 meses de edad con alto riesgo de exposición a VSR. Niños menores de 24 meses de edad con fibrosis quística que requirieron de apoyo de oxigenoterapia o ventilación asistida en los seis meses previos. Niños menores de 12 meses con cardiopatía con afectación hemodinámica importante no congénita o que estén en programa de implante cardíaco. Niños menores de 24 meses de edad con inmunodeficiencia severa, además de niños que viven en comunidades alejadas sin acceso a hospitales por vía terrestre.<sup>85</sup>

Una RS publicada por Reeves *et al.*, en 2022 <sup>86</sup> tuvo como objetivo identificar todas las GPC europeas dedicadas al tratamiento profiláctico contra VSR. Los autores incluyeron 20 GPC nacionales en las cuales revisaron las coincidencias y discrepancias en las indicaciones

para la terapia profiláctica para infección grave asociada a VSR. Los autores encontraron grandes discrepancias respecto a la edad gestacional para considerar candidatos a los lactantes prematuros, 10 GPC recomendaron el uso de palivizumab en lactantes nacidos entre la 32 y la 35 SDG si un factor de riesgo adicional está presente. Para los lactantes nacidos en la semana 29 a la 32 de la gestación, 11 GPC consideraron el uso de palivizumab sólo si había un factor de riesgo presente, siete GPC la recomiendan en estos pacientes, aunque no tengan factores de riesgo, y las GPC de Suecia y Suiza no lo recomiendan. Para lactantes pretérmino extremos <29 SDG, 15 GPC recomiendan el uso de palivizumab durante la época de VSR. Cuatro GPC adicionales consideran el uso de palivizumab en estos pacientes cuando además tienen un factor de riesgo adicional.<sup>86</sup> Respecto a los pacientes con DBP, catorce GPC recomiendan el uso de palivizumab en lactantes menores de dos años y cinco de ellas en lactantes menores de un año de edad. Diecisiete GPC recomiendan el uso de palivizumab en pacientes con cardiopatía congénita con afectación hemodinámica importante, menores de dos años en 11 países y menores de un año en cinco países.<sup>86</sup>

Una RS publicada por Garegnani *et al.*, en 2022 con la Colaboración Cochrane<sup>87</sup> tuvo como objetivo evaluar la eficacia de palivizumab para la prevención de infecciones graves asociadas a VSR en niños. Los autores utilizaron la herramienta RoB2 para evaluar el riesgo de sesgo y utilizaron la clasificación GRADE para evaluar la calidad de la evidencia. Los autores incluyeron cinco ECA con un total de 3,343 participantes, la gran mayoría pacientes ambulatorios y un estudio incluyó pacientes de las UTI. Tres estudios incluyeron lactantes de 24 meses de edad o menores al inicio de la temporada de VSR con una edad gestacional < 35 semanas. Un estudio incluyó lactantes con 32 SDG o menos que fueron hospitalizados en una UTI neonatal, lactantes de menos de 12 meses de edad al inicio de

la temporada de VSR con una edad gestacional < 28 semanas y lactantes de menos de 6 meses al inicio de la temporada de VSR con una edad gestacional de 29 a 32 semanas. Dos estudios incluyeron pacientes con DBP y fueron < 24 meses de edad. Finalmente, un estudio incluyó pacientes de 24 meses con cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica significativa.<sup>87</sup> El palivizumab se administró intramuscularmente en casi todos los estudios, excepto uno, donde se administró de manera endovenosa. La dosis empleada fue en todos los casos 15 mg/kg dosis. Los autores reportaron los estudios con bajo riesgo de sesgo. Los resultados de los meta-análisis mostraron que, en cinco estudios con 3,343 participantes, palivizumab disminuye las hospitalizaciones a dos años de seguimiento en comparación a placebo de manera significativa (cociente de riesgos (CR) 0.44, IC95%: 0.30; 0.64). Los autores reportaron que no hubo diferencias respecto a la mortalidad a dos años de seguimiento entre ambos grupos (CR 0.69, IC95%: 0.42; 1.15).

Respecto a la incidencia de eventos adversos, tres estudios reportaron este desenlace y los resultados de los meta-análisis no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos a 150 días de seguimiento (CR 1.09, IC95%: 0.85; 1.39). Con relación a las hospitalizaciones, se encontró una disminución en el riesgo de hospitalización a favor del grupo que recibió palivizumab en comparación al grupo placebo a dos años de seguimiento (CR 0.78, IC95%: 0.62; 0.97), y además se reportó una discreta diferencia en cuanto al tiempo de hospitalización (DM -42.24, IC95% -84.77; 0.29). Se reportó también la incidencia de infección por VSR en donde se observó una disminución significativa a favor de palivizumab en comparación a placebo a dos años de seguimiento (RR 0.33, IC95%: 0.20; 0.55). Dos estudios reportaron uso de oxígeno suplementario después de la infección aguda, y no se observó diferencia entre los pacientes que recibieron palivizumab y los que recibieron

placebo (DM -36.85, IC95% -85.19; 11.49). Respecto a los días de estancia en las UTI, tampoco se observó una diferencia significativa a favor de palivizumab respecto a placebo (DM -13.51 días, IC95% -61.11; 34.08) al igual que en los días en los que se requirió el apoyo mecánico ventilatorio (DM 5.78; IC95% -10.37, 21.92). Los autores de la RS concluyeron que la calidad de la evidencia es de moderada a alta y que el empleo de palivizumab en estos pacientes de riesgo se asoció a una disminución en el riesgo de hospitalización y en la incidencia de infección por VSR a dos años de seguimiento.<sup>87</sup>

Una RS publicada por Robinson *et al.*,<sup>88</sup> con la Colaboración Cochrane tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de palivizumab como tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos con fibrosis quística. Los autores incluyeron un estudio (186 lactantes de hasta dos años de edad) que comparó cinco aplicaciones mensuales de palivizumab vs. placebo. El estudio fue evaluado como con bajo riesgo de sesgo por su calidad metodológica, pero con alto riesgo de sesgo debido a que no se reportaron la totalidad de los desenlaces. Los resultados reportados a seis meses de seguimiento muestran que 1 de 92 pacientes (palivizumab) requirieron hospitalización en comparación a 1 de 94 (placebo). Ningún paciente falleció en el estudio. La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos.<sup>88</sup> Otras revisiones sistemáticas publicadas confirman que el único estudio clínico controlado es el mismo incluido en la RS de Gonzales.<sup>88-90</sup>

Una RS publicada en 2022 por Gonzales *et al.*<sup>91</sup> tuvo como objetivo evaluar y sintetizar toda la evidencia científica disponible, tanto proveniente de estudios clínicos controlados como de estudios observacionales, que hayan evaluado el palivizumab para la prevención de formas graves de la infección en pacientes de alto riesgo. Los autores incluyeron 60 estudios (cinco ECA Fase III y 55 estudios observacionales) que reunieron los criterios de inclusión. Todos los

estudios clínicos controlados fueron calificados por los revisores como con bajo riesgo de sesgo, evaluados mediante las herramientas RoB-2 y ROBINS-I. Los estudios observacionales fueron evaluados mediante la herramienta JBI y los resultados reportaron 56.1% como con buena calidad metodológica y el resto con moderada calidad metodológica. Los resultados muestran, de acuerdo a dos estudios Fase III, que las tasas de hospitalización disminuyeron significativamente; en los lactantes prematuros se registraron tasas de 1.8 (palivizumab) vs. 8.1% (placebo) ( $p < 0.001$ ), en los pacientes con DBP se registraron tasas de 7.9 (palivizumab) vs. 12.8% (placebo) ( $p < 0.001$ ) y en los pacientes con cardiopatía congénita se registraron tasas de 5.3 (palivizumab) vs. 9.7% (placebo) ( $p < 0.003$ ).

En los estudios observacionales de “mundo real”, se reportaron en 16 estudios tasas de 0.7 a 40.0% en lactantes prematuros, entre 0 y 5.5% en pacientes con DBP y entre 2.1 y 12.2% en pacientes con cardiopatía congénita. Sin embargo, se reportaron tasas mayores en lactantes prematuros extremos (5.6, 5.4 y 6.7% en lactantes  $< 28$  SDG y 8.7% en lactantes  $< 27$  SDG), en pacientes con DBP grave (9.0%) y en pacientes con dos o más factores de riesgo (8.9%).<sup>91</sup> De acuerdo a nueve estudios observacionales, la terapia con palivizumab se asoció a una disminución en la frecuencia de las hospitalizaciones asociadas a infección por VSR en comparación a pacientes que no lo recibieron.

Respecto a las tasas de admisión en las UTI y el tiempo de estancia en las mismas, en un estudio fase III no hubo diferencia en las tasas de ingreso a UTI en los pacientes que recibieron palivizumab (38.2%) en comparación a los pacientes que recibieron placebo (38.1%), sin embargo, los días de estancia en UTI disminuyeron de manera significativa (15.9 días por 100 pacientes con palivizumab vs. 71.2 días por 100 pacientes que no recibieron palivizumab); lo que constituyó un 78% de reducción del tiempo en UTI ( $p = 0.08$ ).<sup>91</sup>

En los estudios observacionales de “mundo real”, nueve estudios reportaron las tasas de admisión en UTI. Seis de ellos reportaron tasas de admisión de 16.6 a 33.3% en pacientes prematuros. De manera similar, se reportaron tasas de admisión de 23.7 a 33.3% en pacientes con cardiopatía congénita que recibieron palivizumab.<sup>91</sup>

Respecto a las tasas y duración de ventilación mecánica asistida, un estudio Fase III que incluyó pacientes con cardiopatía congénita no encontró diferencia en la proporción de pacientes que requirieron ventilación mecánica asistida y que recibieron palivizumab (23.5%) en comparación a los que recibieron placebo (22.2%), sin embargo, la duración del apoyo ventilatorio disminuyó de manera significativa (6.5 días con palivizumab vs. 54.7 días con placebo por cada 100 niños) ( $p = 0.224$ ). De acuerdo a seis estudios observacionales, el rango de necesidad de ventilación mecánica asistida fue de 5.6 a 14% y no hubo diferencia entre los pacientes que recibieron palivizumab en comparación a los que no lo recibieron.<sup>91</sup>

La incidencia de eventos adversos en los grupos que recibieron palivizumab fue baja, tanto en ECA (0 a 12% de los pacientes) como en los estudios observacionales (0.7%). En los ensayos clínicos, no se reportaron EA serios asociados a palivizumab y no hubo diferencia en la incidencia en ninguna de las poblaciones estudiadas. En los estudios observacionales de “mundo real”, la incidencia de EA asociados a palivizumab tuvo un rango de 2.1 a 7% y los EA serios de 0.3 a 1.4%. Los eventos adversos comúnmente registrados fueron eritema local, fiebre, dolor local, irritabilidad, vómito y diarrea. No hubo diferencia en la incidencia de eventos adversos serios. En un estudio que incluyó 2,018 pacientes  $< 2$  años con cardiopatía congénita, no hubo diferencia en la incidencia de eventos adversos serios.<sup>91</sup>

En dos ECA Fase III, la mortalidad asociada a infección por VSR fue muy baja (0.2% en lactantes

prematuros y 0.3% en lactantes con cardiopatía congénita), sin embargo, no hubo diferencias en comparación a placebo. En los estudios observacionales de “mundo real”, 10 estudios reportaron 0% mortalidad en los pacientes que recibieron palivizumab, en otros dos estudios, se reportó una mortalidad de 1.1% en niños que recibieron palivizumab.<sup>91</sup>

El primer estudio pivote de palivizumab, fue publicado en 1998 por el grupo de estudio IMPact-RSV<sup>92</sup> y se trata de un estudio clínico controlado con placebo, doble ciego, conducido en 129 centros en EUA, Canadá y Reino Unido; en donde se incluyeron 1,502 lactantes prematuros (<35 SDG) o DBP que fueron aleatorizados para recibir cinco inyecciones intramusculares de palivizumab (15 mg/kg) o su equivalente en un placebo idéntico. El desenlace primario fue hospitalización confirmada con infección por VSR y fueron seguidos durante 150 días. A los pacientes hospitalizados se les evaluó el número de días en el hospital, días con oxígeno suplementario, total de días con infección de vías respiratorias bajas de moderada a grave, días en la UTI y la necesidad de ventilación mecánica. Los resultados de este estudio clínico mostraron que la profilaxis con palivizumab resultó en una reducción de 55% de las hospitalizaciones asociadas a infección de VSR (10.6 placebo vs. 4.8% palivizumab). Los niños prematuros sin DBP mostraron 78% de reducción de las hospitalizaciones asociadas a VSR en comparación de los niños con DBP que mostraron 39% de reducción. Los análisis de regresión logística para evaluar características de la población estudiada para encontrar diferencias en la eficacia, fallaron en demostrar diferencias estadísticamente significativas.<sup>92</sup> El grupo con palivizumab también mostró menor número de días de hospital, menor número de días con oxígeno, menores número de días con infección de vías respiratorias bajas de moderadas a severas y una menor incidencia de admisión a UTI.<sup>92</sup>

Otro estudio pivote fue el publicado por Feltes *et al.*, en 2003<sup>93</sup> en donde condujeron un estudio clínico controlado, comparado con placebo, donde incluyeron 1287 niños con enfermedad cardíaca congénita con repercusión hemodinámica, para recibir cinco inyecciones mensuales de palivizumab 15 mg/kg o placebo. El seguimiento fue a 150 días y el resultado del estudio mostró una reducción relativa de 45% en las hospitalizaciones asociadas a infección por VSR, una reducción de 56% en los días totales de hospitalización por 100 niños ( $p = 0.003$ ) y una reducción de 73% de los días de hospital con incremento del oxígeno suplementario por 100 niños ( $p = 0.014$ ). Los eventos adversos fueron similares en ambos grupos y no hubo pacientes que descontinuaran la aplicación de palivizumab. Hubo una mortalidad de 4.2% (27 participantes) en el grupo con placebo en comparación a 3.3% (21 participantes) en el grupo de palivizumab.

Otro estudio pivote fue el publicado por Tavsü *et al.*, en 2013<sup>94</sup> que incluyó lactantes prematuros (<32 SDG) que recibieron de manera aleatoria palivizumab o placebo. Los autores incluyeron 79 pacientes. Los resultados mostraron una menor incidencia de las hospitalizaciones asociadas a VSR en el grupo que recibió palivizumab en el año de la profilaxis, pero también en el año siguiente.

#### **Pregunta 6: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas estrategias para la contención de brotes hospitalarios de infecciones por el VSR?**

**Recomendación.** Recomendamos la implementación de estrategias de control múltiple que pueden incluir el uso de equipo de protección personal (protección ocular, batas y mascarillas), el aislamiento o agrupamiento de pacientes afectados, aseo de superficies, el empleo de pruebas de diagnóstico rápido de VSR y la promoción de una adecuada higiene de manos. Esto sin excluir las medidas implementadas en cada



hospital para esta finalidad. Además, se sugiere la administración de palivizumab a lactantes expuestos como una posible intervención durante un brote de VSR.

**(Nivel de evidencia 1+ Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)**

**Revisión de la literatura y análisis.** Aunque la incidencia de infección respiratoria viral distinta de SARS-CoV-2 disminuyó durante la pandemia de COVID-19, los virus respiratorios tienen un impacto significativo en los entornos de atención médica, incluso en circunstancias normales. Se estima que aproximadamente 19,000 infecciones asociadas a la atención de la salud por virus respiratorios ocurren en hospitales de EUA cada año, lo que resulta en un aumento de la morbilidad, mortalidad y costos de atención médica de los pacientes.<sup>85</sup> Los brotes de VSR entre pacientes hospitalizados vulnerables son motivo de especial preocupación, ya que es más probable que desarrollen estancias hospitalarias más prolongadas, con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad.<sup>86-88</sup>

En 2023 Saiman *et al.*, identificaron de manera retrospectiva a niños hospitalizados  $\leq 18$  años con infecciones asociadas a la atención de la salud por VSR en seis hospitales pediátricos en los EUA durante el periodo 2016 a 2021 y se evaluaron los resultados relacionados con las infecciones asociadas a la atención de la salud por VSR, el traslado a la unidad de cuidados intensivos pediátricos y la mortalidad hospitalaria. En este estudio se identificaron 122 niños (mediana de edad 16.0 meses [IQR 6.60 meses]), donde la mediana de aparición de las infecciones hospitalarias por VSR fue al día 14 de hospitalización (IQR 7, 34 días). En 78 (63.9%) niños se documentó que tenían dos o más condiciones preexistentes.

Las comorbilidades cardiovasculares, gastrointestinales, respiratorias neurológicas/

neuromusculares, y la prematurez fueron las más comunes. Cincuenta y cinco (45.1%) niños requirieron escalamiento de soporte respiratorio y 18 (14.8%) fueron trasladados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Cinco (4.1%) fallecieron durante la hospitalización. En el análisis multivariable, las comorbilidades respiratorias (OR: 3.36 [IC95 1.41, 8.01]) se asociaron con mayores probabilidades de aumento de la asistencia respiratoria. Como conclusión de este estudio resalta que las infecciones asociadas a la atención de la salud por VSR causan morbilidad prevenible y aumentan la utilización de recursos sanitarios.<sup>89</sup>

Las infecciones asociadas a la atención de la salud por VSR se asocian con mayores costos debido a la hospitalización prolongada y las intervenciones adicionales tienen una alta morbilidad y mortalidad. En un registro global de infecciones por VSR publicado en 2023 por Lowensteyn *et al.*, muestran que las muertes hospitalarias relacionadas con el VSR pueden contribuir sustancialmente a la carga global de mortalidad infantil relacionada con el VSR. Más de la mitad de las muertes notificadas ocurrieron antes de los seis meses y es posible que se hayan evitado mediante estrategias de inmunización contra el VSR dirigidas a los lactantes, como los anticuerpos monoclonales de acción prolongada. Las medidas de control de infecciones siguen siendo de gran importancia para prevenir infecciones asociadas a la atención de la salud. Aunque se carece de evidencia de alta calidad, las estrategias de control de componentes múltiples parecen ser ampliamente exitosas, mismas que incluyen la higiene de las manos y el uso de equipo de protección (gafas, guantes, batas, mascarillas) las cuales puede reducir las tasas de infección asociada a la atención de la salud de 39 a 76%.<sup>90</sup>

En un estudio de cohorte retrospectivo (2012 a 2017) de una UCIN en un hospital general en México publicado en el 2020, se evaluó

el impacto clínico y los costos de la infección asociada a la atención de la salud por VSR. Se incluyeron 24 recién nacidos con infección asociada por VSR y 24 recién nacidos sin VSR pareados por edad gestacional, peso al nacer y período de hospitalización. En este estudio se encontró que los lactantes con infección hospitalaria por VSR tuvieron una hospitalización más prolongada (mediana de 24 días vs. 13 días;  $p = 0.05$ ), mayor uso de antibióticos (45.8 vs. 8.3%;  $p = 0.003$ ), mayor necesidad de ventilación mecánica (54.2 vs. 0.4%;  $p < 0.001$ ), infecciones asociadas a la atención de la salud más frecuentes (45.8 vs. 0%;  $p < 0.001$ ) y mayores costos directos de hospitalización (mediana 3587.20 USD vs. 1123.60 USD;  $p = 0.001$ ). Se concluyó que las infecciones asociadas a la atención de la salud por VSR se asocian a un aumento significativo de los costos en los lactantes hospitalizados en la UCIN y lo anterior, justifica la evaluación de intervenciones que puedan reducir la incidencia de infecciones hospitalarias por VSR en este entorno<sup>91</sup>

Se han reportado numerosos brotes hospitalarios por VSR en múltiples grupos de edad y entornos, incluidas las unidades de cuidados intensivos neonatales, hematología, trasplantes y oncología.<sup>92</sup> La infección de VSR asociada a la atención médica se define como uno o más síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y una prueba de PCR positiva para VSR obtenida  $\geq 72$  h después de la admisión o si un niño fue readmitido con prueba obtenida  $\leq 48$  h después de un alta hospitalaria previa no relacionada con VSR.<sup>93</sup>

Actualmente no existe un tratamiento específico para el VSR ni una vacuna autorizada en edad pediátrica, por lo que el control de la transmisión es crucial. El VSR se transmite a través de gotas de secreción nasofaríngea de individuos infectados. Estas gotas ingresan a través de las membranas mucosas de los ojos, la nariz y la boca posterior al contacto cercano o autoin-

culación después del contacto con superficies contaminadas.<sup>94</sup> El aislamiento respiratorio estándar de casos, apego a la higiene de manos, el uso de equipos de protección personal (EPP) son efectivos, en diversos grados, en la prevención y el control de los brotes de VSR en ambientes hospitalarios. En los últimos años, la inmunoprofilaxis con el anticuerpo monoclonal palivizumab se ha utilizado durante brotes hospitalarios de VSR para pacientes con alto riesgo de complicaciones graves (por ejemplo, lactantes prematuros). (10.1016/j.jhin.2004.04.024)

En una RS publicada en 2016, se evaluó el riesgo de transmisión hospitalaria del VSR (tasa de ataque) durante los brotes y la efectividad de las medidas de control de la infección. De los 44 estudios incluidos, la mayoría ( $n = 14$ ) eran de unidades pediátricas y de éstas ( $n=13$ ) eran neonatales y se identificó que el riesgo de transmisión del VSR en el entorno hospitalario fue de 6 a 56% (mediana: 28.5%). En cuanto a la efectividad de las medidas de control de infecciones, la mayoría de los estudios ( $n = 13$ ) emplearon intervenciones múltiples (por ejemplo, equipo de protección personal, aislamiento respiratorio), y se reportó en gran medida que éstas fueron efectivas para reducir la transmisión hospitalaria. Cuatro estudios examinaron el equipo de protección personal, donde la protección ocular pareció más eficaz que las batas y las mascarillas. Un estudio informó sobre la profilaxis con palivizumab para pacientes (no existió evidencia estadística de efectividad) aunque el tamaño de la muestra fue limitado. En esta revisión se concluyó que el riesgo de transmisión del VSR varía ampliamente durante los brotes hospitalarios. Si bien las estrategias de control de componentes múltiples parecen tener éxito en términos generales (reducciones relativas en el riesgo de transmisión de más de 50%), se requiere más investigación para desglosar la efectividad de los componentes individuales, incluida la función potencial de la profilaxis con palivizumab.<sup>85</sup>

Se debe priorizar el estudio adicional de estrategias de mitigación efectivas para las infecciones virales respiratorias adquiridas en el hospital; esta prioridad se ve reforzada por el impacto de la pandemia de COVID-19 en las infecciones virales estacionales. Se han defendido diversos enfoques para disminuir el riesgo de transmisión de infección asociada a la atención de la salud por VSR. Una estrategia de control múltiple parece proporcionar los mejores resultados; esta estrategia incluye el uso de equipo de protección personal (protección ocular, batas y mascarillas), el aislamiento o agrupamiento de pacientes afectados, el empleo de pruebas de diagnóstico rápido de VSR y la promoción de una adecuada higiene de manos.<sup>86</sup> Además, se ha sugerido la administración de palivizumab a lactantes expuestos como una posible intervención durante un brote de VSR, pero la evidencia sobre la efectividad de esta intervención es limitada.

En general, debido a que la mayoría de los estudios que informan sobre intervenciones para reducir las infecciones nosocomiales por VSR han incluido más de una intervención, la contribución de cada una de ellas en el control de los brotes no se ha determinado por completo, por lo que se requieren estudios adicionales para definir el mejor enfoque para prevenir y controlar estas infecciones.

### **PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN**

Es importante contar con alternativas de inmunización pasiva eficaces, accesibles y seguras para la prevención por infección de VSR. Además, también es deseable contar con alternativas de inmunización activa de vida media prolongada que hagan más sencilla la administración del esquema completo para los pacientes. Esto ha sido complejo debido particularmente a la respuesta inmunitaria a este agente. Se esperan avances gracias a un mejor entendimiento de la

inmunogenicidad de candidatos potenciales dirigidas a la proteína de conformación pre-F de la glicoproteína F y en el desarrollo de alternativas de inmunización activa que tengan una eficacia prolongada y efectiva en los años venideros. Sin embargo, se espera que el uso de inmunización pasiva, como el palivizumab, siga siendo piedra angular en la protección de lactantes nacidos pretérmino o con otros factores de riesgo para disminuir el riesgo de desenlaces graves en esta población.

### **Actualización**

Se planea la actualización de la Guía de Práctica Clínica para incorporar nueva evidencia científica a las recomendaciones en un periodo de tres a cuatro años.

### **Declaración de conflictos de interés**

\_\_\_\_\_ declaran no tener ningún conflicto de interés.

JLMB y NEAG recibieron honorarios como parte del grupo metodológico independiente y no tienen conflictos de interés que reportar.

### **Información importante**

Esta Guía de Práctica Clínica y los documentos que sean publicados con base en ella representan herramientas originadas por el consenso de expertos clínicos acerca de las terapias y toma de decisiones vigentes para el manejo de osteoporosis postmenopáusica.

Este documento ha sido publicado para que los especialistas consideren las recomendaciones clínicas y las incorporen a la toma de decisiones de su práctica clínica cotidiana. Sin embargo, estas recomendaciones no se encuentran por arriba del criterio clínico independiente de cada médico y de las condiciones individuales de cada paciente.

## REFERENCIAS

1. Scotta MC, Stein RT. Current strategies and perspectives for active and passive immunization against Respiratory Syncytial Virus in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. marzo de 2023;99:S4-11.
2. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017 Sep 2;390(10098):946-958 doi: 10.1016/S0140-6736(17)30938-8.
3. Moreno-Espinosa S, Estrada-Ruelas I, Sánchez-Miranda Y, Flores-Arizmendi RA, Macías-Avilés HA, Ruiz-Gutiérrez HH, et al. Prevención de la infección grave por virus sincicial respiratorio en la población pediátrica en México: postura de un grupo de expertos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2020;77(3):100-111 English doi: 10.24875/BMHIM19000166
4. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2).
5. Bylisma LC, Suh M, Movva N, Fryzek JP, Nelson CB. Mortality Among US Infants and Children Under 5 Years of Age with Respiratory Syncytial Virus and Bronchiolitis: A Systematic Literature Review. Vol. 226, *Journal of Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2022. p. S267-81.
6. Geoghegan S, Erviti A, Caballero MT, Vallone F, Zanone SM, Losada JV, et al. Mortality due to respiratory syncytial virus burden and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. el 1 de enero de 2017;195(1):96-103.
7. Geoghegan S, Erviti A, Caballero MT, Vallone F, Zanone SM, Losada JV, et al. Mortality due to respiratory syncytial virus burden and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. el 1 de enero de 2017;195(1):96-103.
8. Rodriguez-Fernandez R, Mejias A, Ramilo O. Monoclonal Antibodies for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*. el 26 de mayo de 2021;40(5S):S35-9.
9. Topalidou X, Kalergis AM, Papazisis G. Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates and the Approved Vaccines. Vol. 12, *Pathogens*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
10. Verwey C, Madhi SA. Review and Update of Active and Passive Immunization Against Respiratory Syncytial Virus. *BioDrugs*. el 25 de mayo de 2023;37(3):295-309.
11. Shi T, Vennard S, Mahdy S, Nair H. Risk Factors for Poor Outcome or Death in Young Children With Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis*. el 12 de agosto de 2022;226(1):S10-6.
12. Who strategy for global respiratory syncytial virus surveillance project based on the influenza platform [Internet]. 2019. <http://apps.who.int/bookorders>.
13. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. [http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/134/2/e620/1103824/peds\\_2014-1666.pdf](http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/134/2/e620/1103824/peds_2014-1666.pdf)
14. Canada. National Advisory Committee on Immunization, Public Health Agency of Canada. Recommended use of palivizumab to reduce complications of respiratory syncytial virus infection in infants. 151 p.
15. González-Ortiz AM, Bernal-Silva S, Comas-García A, Vega-Morúa M, Garrocho-Rangel ME, Noyola DE. Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized Children. *Arch Med Res*. 2019;50(6):377-83.
16. Hernández-Rivas L, Pedraz T, Calvo C, San Juan I, Mellado M<sup>a</sup>. J, Robustillo A. Respiratory syncytial virus outbreak during the COVID-19 pandemic. How has it changed? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2022;
17. Reicherz F, Yang Xu R, Abu-Raya B, Majdoubi A, Golding L, Stojic A, et al. Waning immunity against respiratory syncytial virus during the COVID-19 pandemic 1 2. [https://academic.oup.com/journals/pages/open\\_access/funder\\_policies/chorus/standard\\_publication\\_model](https://academic.oup.com/journals/pages/open_access/funder_policies/chorus/standard_publication_model)
18. Ramilo O, Rodriguez-Fernandez R, Mejias A. Respiratory Syncytial Virus Infection: Old Challenges and New Approaches. *J Infect Dis* [Internet]. el 30 de enero de 2023; Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiad010/7003275>
19. Duijts L, van Meel ER, Moschino L, Baraldi E, Barnhoorn M, Bramer WM, et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *European Respiratory Journal*. el 1 de enero de 2020;55(1).
20. Weigl JAI, Puppe W, Schmitt HJ. Incidence of Respiratory Syncytial Virus-Positive Hospitalizations in Germany. Vol. 20, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Springer-Verlag; 2001.
21. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. [http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/134/2/e620/1103824/peds\\_2014-1666.pdf](http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/134/2/e620/1103824/peds_2014-1666.pdf)
22. Paes B, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Bont L, Checchia PA, Simões EAF, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Chronic Lung Disease. Vol. 5, *Infectious Diseases and Therapy*. Springer Healthcare; 2016. p. 453-71.
23. Joffe S, Escobar GJ, Black SB, Anne Armstrong M, Lieu TA. Rehospitalization for Respiratory Syncytial Virus Among Premature Infants [Internet]. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/>
24. Liese JG, Grill E, Fischer B, Roeckl-Wiedmann I, Carr D, Belohradsky BH, et al. Incidence and risk factors of

- respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr*. el 1 de abril de 2003;162(4):230–6.
25. Greenough A, Cox S, Alexander J, Lenney W, Turnbull F, Burgess S, et al. Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection [Internet]. Vol. 85, *Arch Dis Child*. 2001. Disponible en: [www.archdischild.com](http://www.archdischild.com)
  26. Groothuis JR, Fryzek JP, Makari D, Steffey D, Martone WJ. Respiratory syncytial virus hospitalization trends in infants with chronic lung disease of infancy, 1998-2008. *Clin Epidemiol*. el 29 de septiembre de 2011;3(1):245–50.
  27. Weigl JAI, Puppe W, Schmitt HJ. Incidence of Respiratory Syncytial Virus-Positive Hospitalizations in Germany. Vol. 20, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Springer-Verlag; 2001.
  28. Checchia PA, Paes B, Bont L, Manzoni P, Simões EAF, Fauroux B, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Congenital Heart Disease. Vol. 6, *Infectious Diseases and Therapy*. Springer Healthcare; 2017. p. 37–56.
  29. Kristensen K, Stensballe LG, Bjerre J, Roth D, Fisker N, Kongstad T, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus hospitalisation in children with heart disease. *Arch Dis Child*. octubre de 2009;94(10):785–9.
  30. Resch B, Kurath-Koller S, Hahn J, Raith W, Köstenberger M, Gamillscheg A. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations over three consecutive seasons in children with congenital heart disease. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. el 1 de julio de 2016;35(7):1165–9.
  31. Cilla G, Sarasua A, Montes M, Arostegui N, Vicente D, Pérez-Yarza E, et al. Risk factors for hospitalization due to respiratory syncytial virus infection among infants in the Basque Country, Spain. *Epidemiol Infect*. junio de 2006;134(3):506–13.
  32. Ák ZS, Saliba E, Kosma P, Posfay-Barbe K, Yunis K, Farstad T, et al. Predictors of RSV LRTI hospitalization in infants born at 33 to 35 weeks gestational age: A large multinational study (PONI). *PLoS One*. el 1 de junio de 2016;11(6).
  33. Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RMR, Harris BS, Jensen KM, Losonsky GA, et al. A Randomized Controlled Trial of Motavizumab Versus Palivizumab for the Prophylaxis of Serious Respiratory Syncytial Virus Disease in Children With Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease [Internet]. Vol. 70, *Pediatr Res*. 2011. Disponible en: [www.pedresearch.org](http://www.pedresearch.org)
  34. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric pulmonary hypertension. Vol. 132, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 2037–99.
  35. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child*. febrero de 2009;94(2):99–103.
  36. Ratti C, Greca A della, Bertoncelli D, Rubini M, Tchana B. Prophylaxis protects infants with congenital heart disease from severe forms of RSV infection: an Italian observational retrospective study: Palivizumab prophylaxis in children with congenital heart disease. *Ital J Pediatr*. el 1 de diciembre de 2023;49(1).
  37. Altman CA, Englund JA, Demmler G, Drescher KL, Alexander MA, Watrin C, et al. Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: A contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatr Cardiol*. 2000;21(5):433–8.
  38. Tulloh R, Flanders L, Henderson J, Thompson R, Feltes T. Does RSV infection cause pulmonary hypertension in children undergoing cardiac surgery? *Arch Dis Child*. el 1 de abril de 2011;96(Supplement 1):A37–8.
  39. Stagliano DR, Nylund CM, Eide MB, Eberly MD. Children with down syndrome are high-risk for severe respiratory syncytial virus disease. *Journal of Pediatrics*. el 1 de marzo de 2015;166(3):703–709.e2.
  40. Zachariah P, Rutenber M, Simões EAF. Down syndrome and hospitalizations due to respiratory syncytial virus: A population-based study. *Journal of Pediatrics*. 2012;160(5).
  41. Benítez-Guerra D, Piña-Flores C, Zamora-López M, Escalante-Padrón F, Lima-Rogel V, González-Ortiz AM, et al. Respiratory syncytial virus acute respiratory infection-associated hospitalizations in preterm Mexican infants: A cohort study. *Influenza Other Respir Viruses*. el 1 de marzo de 2020;14(2):182–8.
  42. Moyes J, Cohen C, Pretorius M, Groome M, Von Gottberg A, Wolter N, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory tract infection hospitalizations among HIV-infected and HIV-uninfected South African children, 2010-2011. *Journal of Infectious Diseases*. el 12 de diciembre de 2013;208(SUPPL. 3).
  43. Greenberg D, Dagan R, Shany E, Bar-Ziv J, Givon-Lavi N. Increased risk for respiratory syncytial virus-associated, community-acquired alveolar pneumonia in infants born at 31-36 weeks of gestation. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(4):381–6.
  44. Lu L, Yan Y, Yang B, Xiao Z, Feng X, Wang Y, et al. Epidemiological and clinical profiles of respiratory syncytial virus infection in hospitalized neonates in Suzhou, China. *BMC Infect Dis*. el 15 de octubre de 2015;15(1).
  45. Okubo Y, Morisaki N, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Dose-dependent relationships between weight status and clinical outcomes among infants hospitalized with respiratory syncytial virus infections. *Pediatr Pulmonol*. el 1 de abril de 2018;53(4):461–6.
  46. Tripathi S, Al-Sayyid B, Gladfelter TR. Comparative epidemiology, hospital course, and outcomes of viral respiratory infections in hospitalized pediatric patients. *Indian J Med Microbiol*. el 1 de enero de 2021;39(1):24–9.
  47. Omer SB, Bednarczyk R, Kazi M, Beryl Guterman L, Aziz F, Allen KE, et al. Assessment and Validation of Syndromic Case Definitions for Respiratory Syncytial Virus Testing in a Low Resource Population. *Pediatric Infectious Disease Journal*. el 1 de marzo de 2019;38(3):E57–9.

48. Rha B, Curns AT, Lively JY, Campbell AP, Englund JA, Boom JA, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Young Children: 2015-2016 [Internet]. Disponible en: [www.aappublications.org/news](http://www.aappublications.org/news)
49. Hoover J, Eades S, Lam WM. Pediatric antiviral stewardship: Defining the potential role of ribavirin in respiratory Syncytial Virus-Associated lower respiratory illness. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. el 1 de septiembre de 2018;23(5):372-8.
50. French CE, McKenzie BC, Coope C, Rajanaidu S, Paranthaman K, Pebody R, et al. Risk of nosocomial respiratory syncytial virus infection and effectiveness of control measures to prevent transmission events: a systematic review. Vol. 10, *Influenza and other Respiratory Viruses*. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 268-90.
51. Esparza-Miranda LA, Juárez-Tobías S, Muñoz-Escalante JC, Oliva-Jara UA, Cadena-Mota S, Wong-Chew RM, et al. Clinical and Epidemiologic Characteristics of Infants Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection During the 2022–2023 Season in Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 2023 Oct 1;42(10):e382-e384 doi: 101097/INF000000000004013 Epub 2023 Jun 22 PMID: 37345924.
52. Jefferson T, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, van Driel ML, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev* 2023 Jan 30;1(1):CD006207 doi: 101002/14651858CD006207.pub6 PMID: 36715243; PMCID: PMC9885521.
53. Stanley Ip I, Leader Mei Chung P, Gowri Raman M, Chew P, Nombulelo Magula M, DeVine D, et al. Breastfeeding and Maternal and Infant Health Outcomes in Developed Countries: Evidence Report/Technology Assessment, No. 153 [Internet]. 2007. Disponible en: [www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov)
54. Dixon DL. The role of human milk immunomodulators in protecting against viral bronchiolitis and development of chronic wheezing illness. Vol. 2, *Children*. MDPI; 2015. p. 289–304.
55. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. agosto de 2006;118(2):511–21.
56. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: Profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. el 19 de marzo de 2013;185(5):385–94.
57. Lönnnerdal B. Breast milk: a truly functional food. *Nutrition* 2000 Jul-Aug;16(7-8):509-11 doi: 101016/s0899-9007(00)00363-4 PMID: 10906538.
58. Tsutsumi H, Honjo T, Nagai K, Chiba Y, Chiba S, Tsugawa S. Immunoglobulin A antibody response to respiratory syncytial virus structural proteins in colostrum and milk. *J Clin Microbiol* 1989 Sep;27(9):1949-51 doi: 101128/jcm2791949-19511989 PMID: 2778061; PMCID: PMC267715.
59. Toms GL, Gardner PS, Pullan CR, Scott M, Taylor C. Secretion of Respiratory Syncytial Virus Inhibitors and Antibody in Human Milk Throughout Lactation. Vol. 5, *Journal of Medical Virology*. 1980.
60. Nishimura T, Suzue J, Kaji H. Breastfeeding reduces the severity of respiratory syncytial virus infection among young infants: A multi-center prospective study. *Pediatrics International*. 2009;51(6):812–6.
61. Cunningham AS, Jelliffe DB, Jelliffe EFP. *MEDICAL PROGRESS Breast-feeding and health in the A global epidemiologic review 980s*. Vol. 118. 1991.
62. Van Der Strate BWA, Beljaars L, Molema G, Harmsen MC, Meijer DKF. Antiviral activities of lactoferrin [Internet]. Vol. 52, *Antiviral Research*. 2001. Disponible en: [www.elsevier.com/locate/antiviral](http://www.elsevier.com/locate/antiviral)
63. Sano H, Nagai K, Tsutsumi H, Kuroki Y. Lactoferrin and surfactant protein A exhibit distinct binding specificity to F protein and differently modulate respiratory syncytial virus infection. *Eur J Immunol*. octubre de 2003;33(10):2894-902.
64. Mineva GM, Purtill H, Dunne CP, Philip RK. Impact of breastfeeding on the incidence and severity of respiratory syncytial virus (RSV)-associated acute lower respiratory infections in infants: a systematic review highlighting the global relevance of primary prevention. *BMJ Glob Health*. el 6 de febrero de 2023;8(2).
65. Jang MJ, Kim YJ, Hong S, Na J, Hwang JH, Shin SM, et al. Positive association of breastfeeding on respiratory syncytial virus infection in hospitalized infants: A multicenter retrospective study. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(4):135-40.
66. WHO Framework Convention on Tobacco Control, Shibuya K, Ciecierski C, Guindon E, Bettcher DW, Evans DB, et al 2003. WHO Framework Convention on Tobacco Control, Shibuya K, Ciecierski C, Guindon E, Bettcher DW, Evans DB, et al.
67. Romero-Martínez M, María Téllez-Rojo Solís M, en DC, Andrea Sandoval-Zárate A, Manuel Zurita-Luna J, Pablo Gutiérrez-Reyes J. Análisis retrospectivo de la Encuesta Nacional de Adicciones 2008. Identificación y corrección de sesgo.
68. Benowitz NL, Francisco S, Kuyt F, Jacob P, Jones RT, Osman AL, et al. Cotinine is the major metabolite of nicotine9 (Fig. 1). Cotinine is present in the blood of tobacco smokers in much higher concentrations Cotinine disposition and effects.
69. Gryczyn'ska D, Gryczyn'ska G, Kobos J, Zakrzewska A. Relationship between passive smoking, recurrent respiratory tract infections and otitis media in children [Internet]. Vol. 49, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 1999. Disponible en: [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)
70. Marco Tejero A, Pérez Trullén A, Córdoba García R, García Sánchez N, Cabañas Bravo MJ. La exposición al humo de tabaco en el hogar aumenta la frecuentación por patología respiratoria en la infancia. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2007;66(5):475-80.
71. Bermúdez Barreuzeta L, Miñambres Rodríguez M, Palomares Cardador M, Torres Ballester I, López Casillas P, Moreno Carrasco J, et al. Effect of prenatal and postnatal

- exposure to tobacco in the development of acute bronchiolitis in the first two years of life. *An Pediatr (Engl Ed)*. el 1 de junio de 2021;94(6):385–95.
72. Hwang SH, Hwang JH, Moon JS, Lee DH. Environmental tobacco smoke and children's health. *Korean J Pediatr*. 2012;55(2):35–41.
  73. Jayes L, Haslam PL, Gratziou CG, Powell P, Britton J, Vardavas C, et al. SmokeHaz: Systematic Reviews and Meta-analyses of the Effects of Smoking on Respiratory Health. *En: Chest*. Elsevier B.V.; 2016. p. 164–79.
  74. Stocks J, Dezauteux C. The effect of parental smoking on lung function and development during infancy. *Respirology* 2003 Sep;8(3):266–85 doi: 101046/j1440-1843200300478.x
  75. Maedel C, Kainz K, Frischer T, Reinweber M, Zacharasiewicz A. Increased severity of respiratory syncytial virus airway infection due to passive smoke exposure. *Pediatr Pulmonol*. el 1 de septiembre de 2018;53(9):1299–306.
  76. Difranza JR, Masaquel A, Barrett AM, Colosia AD, Mahadevia PJ. Systematic literature review assessing tobacco smoke exposure as a risk factor for serious respiratory syncytial virus disease among infants and young children [Internet]. 2012. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/12/81>
  77. Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Gooch KL, Vo PG, Figueras-Aloy J, Lanari M, et al. Effects of parental and household smoking on the risk of respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation in late-preterm infants and the potential impact of RSV prophylaxis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. junio de 2013;26(9):926–31.
  78. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio JA, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics*. enero de 2005;115(1).
  79. Semple MG, Taylor-Robinson DC, Lane S, Smyth RL. Household tobacco smoke and admission weight predict severe bronchiolitis in infants independent of deprivation: Prospective cohort study. *PLoS One*. 2011;6(7).
  80. Faber T, Kumar A, Mackenbach JP, Millett C, Basu S, Sheikh A, et al. Effect of tobacco control policies on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. el 1 de septiembre de 2017;2(9):e420–37.
  81. Radó MK, Mölénberg FJM, Westenberg LEH, Sheikh A, Millett C, Burdorf A, et al. Effect of smoke-free policies in outdoor areas and private places on children's tobacco smoke exposure and respiratory health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. el 1 de agosto de 2021;6(8):e566–78.
  82. Reproduced from the PATH website at [www.path.org](http://www.path.org), [current date].
  83. Scotta MC, Stein RT. Current strategies and perspectives for active and passive immunization against Respiratory Syncytial Virus in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. noviembre de 2022;
  84. Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, Maldonado YA, et al. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. el 1 de agosto de 2014;134(2):e620–38.
  85. Moore D, Sinilaite A, Killikelly A. Summary of the National Advisory Committee on Immunization (NACI) statement update on the recommended use of palivizumab to reduce complications of respiratory syncytial virus infection in infants. *Can Commun Dis Rep* 2022 Jul 7;48(7-8):363-366 doi: 1014745/ccdr.v48i78a08
  86. Reeves RM, van Wijhe M, Lehtonen T, Stona L, Teirlinck AC, Vazquez Fernandez L, et al. A Systematic Review of European Clinical Practice Guidelines for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis. *J Infect Dis*. el 12 de agosto de 2022;226(Supplement\_1):S110–6.
  87. Garegnani L, Styrnisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Licitay CM, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. el 16 de noviembre de 2021;2021(11).
  88. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha JJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
  89. Kua KP, Lee SWH. Systematic Review of the Safety and Efficacy of Palivizumab among Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. junio de 2017;37(6):755–69.
  90. Sánchez-Solis M, Gartner S, Bosch-Gimenez V, Garcia-Marcos L. Is palivizumab effective as a prophylaxis of respiratory syncytial virus infections in cystic fibrosis patients? A meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. mayo de 2015;43(3):298–303.
  91. Gonzales T, Bergamasco A, Cristarella T, Goyer C, Wojdyla M, Oladapo A, et al. Effectiveness and Safety of Palivizumab for the Prevention of Serious Lower Respiratory Tract Infection Caused by Respiratory Syncytial Virus: A Systematic Review. *Am J Perinatol*.
  92. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics*. el 1 de septiembre de 1998;102(3):531–7.
  93. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Journal of Pediatrics*. 2003;143(4):532–40.
  94. Tavsı I, Gursoy T, Dirman S, Erbil N, Ovalı F. Palivizumab prophylaxis: Does it have any influence on the growth and development of the infants? *Am J Perinatol*. 2014;31(8):667–72.

**ANEXO****Anexo A.** Lista de preguntas clínicas estructuradas

- Pregunta 1:** ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a una morbi-mortalidad incrementada secundaria a infección por VSR en población pediátrica?
- Pregunta 2:** ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las medidas para la prevención de la infección por el VSR en pacientes de alto riesgo?
- Pregunta 3:** ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la lactancia materna para la prevención de la infección por el VSR en pacientes de alto riesgo?
- Pregunta 4:** ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la evitación de la exposición ambiental al humo del cigarro para la prevención de la infección por el VSR en pacientes de alto riesgo?
- Pregunta 5:** ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti VSR para la prevención de la infección por el VSR en pacientes de alto riesgo?
- Pregunta 6:** ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las distintas estrategias para la contención de brotes hospitalarios de infecciones por el VSR?



<https://doi.org/10.18233/apm.v45i4.2903>

# Tumores musculoesqueléticos en niños y adolescentes: Criterios de evaluación clínica, radiográfica y referencia

## Musculoskeletal tumors in children. Clinical evaluation and referral.

Tomás Zamora,<sup>1,2</sup> Álvaro Burdiles,<sup>3</sup> María Angélica Wietstruck,<sup>4</sup> Eduardo Botello<sup>1</sup>

Los tumores óseos y de partes blandas son considerados como patologías poco frecuentes en la edad pediátrica; sin embargo, hasta un 18% de niños asintomáticos pueden presentar lesiones óseas benignas y tumores de partes blandas en radiografías realizadas por otra causa.<sup>1-3</sup> Por otra parte, los sarcomas alcanzan hasta el 15% del cáncer infantil<sup>4</sup> y en muchas ocasiones son diagnosticados de forma tardía o posterior a procedimientos realizados sin los cuidados oncológicos necesarios, comprometiendo su tratamiento y pronóstico.<sup>5</sup>

Es así, como el encuentro de un médico general con este heterogéneo grupo de neoplasias del tejido conectivo puede ser, además de común, muchas veces complejo, reflejado por dificultad para seleccionar una modalidad de estudio acorde al diagnóstico<sup>4</sup> y referencias inapropiadas en tiempo o destino en caso de tumores agresivos.<sup>6</sup>

Este texto revisa los principales criterios de estudio clínico e imagenológico en tumores musculoesqueléticos en niños y adolescentes. De la misma forma, refuerza conceptos para un adecuado manejo inicial en atención primaria y ser referido el paciente a un Centro Hospitalario donde se cuente con un Equipo Multidisciplinario (Oncólogo, cirujano oncológico, ortopedista pediatra, patólogo, rehabilitador, radiólogo, etc.)

### EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las lesiones benignas, tanto óseas como de partes blandas, superan ampliamente su contraparte maligna en niños como adolescentes.

<sup>1</sup> Departamento de ortopedia y traumatología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup> Unidad de Tumores Musculoesqueléticos. Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente. Ministerio de Salud. Chile.

<sup>3</sup> Departamento de Radiología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>4</sup> Sección de Hematología y Oncología. División de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

#### ORCID

<https://orcid.org/0000-0003-3791-0449>

**Recibido:** 28 de marzo 2024

**Aceptado:** 10 de junio 2024

#### Correspondencia

Dr. Tomás Zamora H.  
tezamora@uc.cl

**Este artículo debe citarse como:** Zamora T, Burdiles A, Wietstruck MA, Botello E. Tumores musculoesqueléticos en niños y adolescentes: Criterios de evaluación clínica, radiográfica y referencia. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (4): 413-418.

Dentro de las neoplasias óseas, los tumores óseos benignos más frecuentemente diagnosticados son: el fibroma no osificante (FNO o también llamado defecto fibroso cortical), osteocondroma, quiste óseo simple, entre otros.<sup>7</sup>

Los sarcomas óseos más frecuentes, el osteosarcoma y sarcoma de Ewing, se presentan habitualmente en las extremidades durante la segunda década de vida y su incidencia es de 0.9 casos por 100.000 hab./año.<sup>8</sup> El osteosarcoma (OS) es el tumor primario maligno más frecuente, su localización más frecuente es en la región metafisiaria del fémur distal, tibia proximal o húmero proximal.

En tumores de partes blandas, los más frecuentes en este grupo etario son los tumores vasculares (malformaciones o hemangiomas), lipomatosos (lipomas, lipoblastomas) y fibromatosis.<sup>3</sup> De forma paralela, los sarcomas de partes blandas representan el 8% del cáncer pediátrico,<sup>9</sup> con una incidencia de 1 caso por 100.000 hab./año. Se dividen: Rbdomiosarcoma (RMS) y los no Rbdomiosarcoma (noRMS), siendo aproximadamente la mitad de ellos RMS, predominante en menores de 10 años y especialmente en cabeza y cuello. En el **Cuadro 1** se describen los tumores óseos y de partes blandas más frecuentes en la población pediátrica.

## EVALUACIÓN CLÍNICA

La presentación de un tumor musculoesquelético puede ser variable, dependiendo de la localización, tamaño e histología. En niños, síntomas como una cojera inexplicada o un dolor o aumento de volumen persistente (de más de 2 semanas) tienen especial relevancia en el diagnóstico de una neoplasia musculoesquelética y deben ser minuciosamente investigados.

La mayoría de los tumores óseos benignos o latentes son asintomáticos, presentan un examen físico normal y pueden ser detectados de forma

incidental. Por otro lado, otros tumores benignos pueden generar desde síntomas leves ocasionales hasta dolor intenso en caso de compresión de estructuras (ejemplo, osteocondroma) o fractura en terreno patológico en caso de lesiones de mayor tamaño.

De modo opuesto, los tumores óseos benignos agresivos y la mayoría de los sarcomas rara vez serán asintomáticos y, por lo general, se presentan con dolor progresivo incluso nocturno, asociado a claudicación, aumento de volumen y/o derrame articular.<sup>10</sup> La presencia de síntomas generales como fatiga, fiebre o pérdida de peso puede o no estar presente, aunque es más bien rara.

En lesiones de partes blandas, el síntoma cardinal será el aumento de volumen, el cual puede o no ser doloroso.<sup>10</sup> Evaluar el tamaño, extensión, adherencia a planos profundos y presencia de circulación colateral es fundamental dentro de la evaluación clínica.

Tumores de mayor tamaño tienen más riesgo de ser malignos,<sup>11</sup> sin embargo, en población pediátrica la gran mayoría de los sarcomas diagnosticados son de menos de 5 cm.<sup>12</sup> Otros signos de sospecha son tumores de crecimiento rápido o que recidivan después de una cirugía previa. El **Cuadro 2** resume los principales síntomas y signos clínicos de sospecha inicial y de alarma para una referencia al subespecialista.

## ESTUDIOS DE IMAGEN

Las imágenes son un pilar fundamental dentro del estudio de todo niño o adolescente con un tumor musculoesquelético, tanto en el abordaje inicial, como en su seguimiento. Es así como la interpretación por un radiólogo entrenado es esencial.<sup>13</sup> A su vez, el balance entre el riesgo/beneficio de cada estudio es importante, considerando el aumento en radiación ionizante con algunas técnicas y la necesidad de sedación/anestesia en niños menores.

**Cuadro 1.** Tumores musculoesqueléticos más frecuentes en edad pediátrica

Tumores óseos
<b>Benignos</b>
Cartilagenoso: Encondroma, osteocondroma, condroblastoma.
Oseo: Osteoma, osteoma osteoide, osteoblastoma.
Hematopoyética: Granuloma eosinófilo o Histiocitosis de Langerhans.
Otro: Fibroma no osificante o defecto fibroso cortical, displasia fibrosa, quiste óseo simple, quiste óseo aneurismático, tumor de células gigantes (desde adolescencia).
<b>Malignos</b>
Osteosarcoma
Sarcoma de Ewing
Tumores de partes blandas
<b>Benignos</b>
Adipocítico: Lipoma y variantes, lipoblastoma.
Vasculares: Hemangioma, malformaciones vasculares.
Neurogénico: Schwannoma, neurofibroma.
Fibroblásticos: Fibromatosis tipo desmoide, fascitis nodular, hamartoma fibroso.
<b>Malignos</b>
Rabdomiosarcoma (alveolar o embrionario).
No Rabdomiosarcomas (sarcoma sinovial, fibrosarcoma, etc).

### Radiografía

Es el examen de elección para iniciar el estudio en caso de sospecha de un tumor óseo. Debe realizarse en dos planos (ortogonales entre sí) y observar todo el segmento comprometido (fémur completo v.gr.). En su análisis, la localización de la lesión en el hueso, junto con sus características morfológicas y la edad del paciente, permiten integrar un diagnóstico diferencial.<sup>14</sup> El hueso, la región dentro de este mismo (en el eje longitudinal y transversal), multiplicidad, tamaño, característica de sus márgenes y el patrón de mineralización de la matriz tumoral son parte de las características radiográficas a evaluar.

**Cuadro 2.** Síntomas o signos de sospecha y/o alarma en caso de presentar tumores musculoesqueléticos

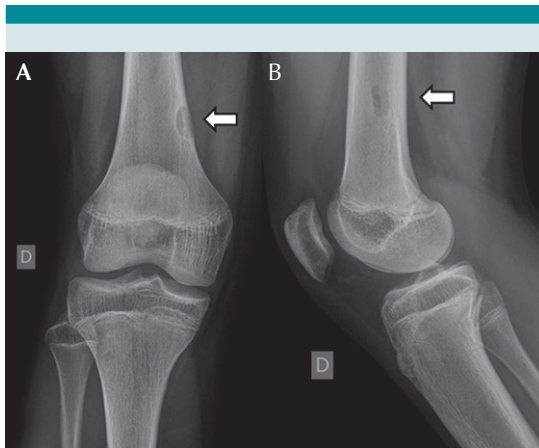
Tumor óseo
Dolor óseo persistente
Dolor no mecánico intenso
Hallazgo al examen físico: derrame articular, dolor óseo, etc.
Fractura sin clara historia traumática o de baja energía
Síntomas sistémicos**
Tumor de partes blandas
Mayor tamaño*
Profundo a la fascia
Crecimiento acelerado
Recidiva después de resección
Síntomas sistémicos**

\* Tamaño en relación a edad.  
 \*\* Raros.

De la misma forma, el análisis de la respuesta del hueso en los márgenes de la lesión, compromiso de la cortical del hueso o la presencia y morfología de una reacción perióstica o masa de partes blandas adyacente (triángulo de Codman), nos permiten evaluar la agresividad de la lesión y por ende su riesgo de ser un tumor maligno o necesitar mayor estudio y referencia.<sup>15</sup> Las características de agresividad incluyen: tumor mal definido, disrupción de la cortical, masa de partes blandas, reacción perióstica (imagen de Sol Naciente).

Es importante destacar que en el estudio radiológico; agresividad no es sinónimo de malignidad, por ejemplo, una osteomielitis puede presentar un aspecto radiológico agresivo, pero no es una lesión maligna. En lesiones categóricas, de aspecto benigno o no agresivo por radiografías en un niño asintomático pueden ser observados en el tiempo (**Figura 1**), mientras que pacientes sintomáticos o con cualquier hallazgo sospechoso en las radiografías deben ser referidos para mayor estudio y evaluación de forma urgente.<sup>15</sup>

### Figura 2A



**Figura 1.** Niño de 13 años que sufre contusión en la cara lateral de la rodilla derecha jugando fútbol. Se realiza una radiografía anteroposterior y lateral de rodilla (**A y B**). Examen físico normal, salvo dolor en el fémur distal por lateral. Se muestra una lesión focal excéntrica en el tercio distal del fémur. La lesión es de márgenes bien definidos, escleróticos, no presenta reacción perióstica, masa de partes blandas o signos de fractura, compatible con un Fibroma No Osificante. El manejo es conservador de esta lesión, incluye seguimiento clínico con una radiografía de control cada 4 meses para confirmar la no progresión de la lesión.

### Ecografía

Por su disponibilidad, bajo costo y no utilizar radiación ionizante, la ecografía (ecotomografía, ultrasonido, ultrasonografía), es una alternativa inicial razonable para el estudio de un tumor de partes blandas de bajo riesgo en un niño; sin embargo, es una técnica que requiere experiencia del radiólogo que la realiza, teniendo además limitaciones que restringe su uso a lesiones pequeñas y más bien superficiales.<sup>16</sup> Por sus características, es útil en la evaluación de lesiones vasculares (con el uso del Doppler). Además, permite diferenciar lesiones quísticas simples de complejas o sólidas, las cuales necesitarán otra modalidad de imagen.<sup>17</sup> Es importante destacar que cualquier situación en la cual la ecografía, tanto por sus limitaciones como examen o por

sus hallazgos, no sea categórica, esta debe ser complementada con más estudios.

### Resonancia Magnética (RM)

La RMN es el principal método de estudio para la sospecha de tumores agresivos o malignos del hueso o partes blandas.<sup>18</sup> La ventaja es que permite un contraste de tejidos superior a otras técnicas de imágenes, lo que permite distinguir el compromiso óseo medular, o diferenciar un tumor de partes blandas adyacentes no comprometidas (**Figura 2B**).<sup>19</sup> El estudio en muchas ocasiones puede requerir el uso de gadolinio



**Figura 2.** Paciente de 12 años con 3 meses de evolución con dolor en rodilla izquierda, con aumento de volumen, dolor en la cara lateral de fémur distal, sin otros hallazgos. La radiografía en proyección anteroposterior (**A**) demostró una lesión destructiva (osteolítica) en el fémur distal, con márgenes mal delimitados, reacción perióstica y masa de partes blandas. Ante estos hallazgos, está indicado realizar una RMN del fémur izquierdo con uso de gadolinio, confirmando la presencia de una neoplasia agresiva con extensión de la lesión al tejido blando (**B**). Estos hallazgos son consistentes con un osteosarcoma, confirmado en el estudio anatomopatológico por biopsia con aguja.

intravenoso, abarcando todo el segmento óseo junto a las articulaciones proximal y distal, al igual que todo el plano musculo aponeurótico y edema perilesional en tumores de partes blandas.

En niños pequeños, la necesidad de algún grado de sedación o anestesia, tiempos menores de captura y una probable menor resolución por menor señal y antenas no específicas para el tamaño del paciente, son factores que deben ser considerados; sin embargo, un protocolo de evaluación anatómico y funcional, incluyendo secuencias axiales, es el estándar para la evaluación local, además ayudando a determinar cambios en la médula ósea del hueso y otros procesos como reacciones por stress o infecciones.

### Tomografía Axial Computada (TAC)

En el raro escenario que una RMN esté contraindicada en un niño, el TAC con contraste intravenoso es una alternativa razonable para la evaluación local de un tumor óseo o de partes blandas sospechoso. La Mayor utilidad del TAC es en algunos casos de tumores formadores de hueso (por ej., osteoma osteoide). De la misma forma, sirve como estudio de estadificación ante la sospecha de un sarcoma óseo (TAC de tórax sin contraste) o de partes blandas (como un PET/CT con 18F-Fluorodesoxiglucosa (FDG)).<sup>18</sup> El **Cuadro 3** resume la indicación de los principales estudios imagenológicos y los hallazgos de alarma en ellos.

### CONCLUSIONES

Los tumores musculoesqueléticos en niños y adolescentes son un grupo heterogéneo de lesiones que se presentan de forma común en la práctica habitual de todo médico. Estas lesiones incluyen, de forma menos frecuente, tumores benignos y sarcomas de las partes blandas y el hueso. Su diagnóstico incluye un cuidadoso examen clínico y evaluación integral con imágenes en todo niño o adolescente con dolor persistente

o algún aumento de volumen. El tratamiento depende de la lesión específica y se da en un contexto multidisciplinario entre diferentes especialistas, sin embargo, es esencial que todo médico general en contacto con la población pediátrica pueda determinar la necesidad y urgencia de una referencia a un tercer nivel de atención médica.

### REFERENCIAS

1. Collier CD, Nelson GB, Conry KT, Kosmas C, Getty PJ, Liu RW. The Natural History of Benign Bone Tumors of the Extremities in Asymptomatic Children: A Longitudinal Radiographic Study. *J Bone Joint Surg Am.* 2021 Apr 7;103(7):575–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33646982/>
2. Velasco BT, Ye MY, Chien B, Kwon JY, Miller CP. Prevalence of Incidental Benign and Malignant Lesions on Radiographs Ordered by Orthopaedic Surgeons. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2020 Apr;28(8):e356–62. Available from: <http://journals.lww.com/10.5435/JAAOS-D-19-00236>
3. Thacker MM. Benign soft tissue tumors in children. *Orthop Clin North Am.* 2013 Jul;44(3):433–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23827845/>
4. Miller BJ. Use of Imaging Prior to Referral to a Musculoskeletal Oncologist. Vol. 27, *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2019. p. E1001–8.
5. Grimer R, Parry M, James S. Inadvertent excision of malignant soft tissue tumours. *EFORT Open Rev.* 2019 Jun 1 [cited 2023 Aug 30];4(6):321–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31312520/>
6. Mendonca SC, Abel GA, Lyratzopoulos G. Pre-referral GP consultations in patients subsequently diagnosed with rarer cancers: a study of patient-reported data. *Br J Gen Pract.* 2016 Mar 1;66(644):e171–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26917657/>
7. Picci P. Epidemiology of Bone Lesions. In: Picci Piero and Manfrini M and DDM and GM and RA and VD and DTAP, editor. *Diagnosis of Musculoskeletal Tumors and Tumor-like Conditions: Clinical, Radiological and Histological Correlations - The Rizzoli Case Archive.* Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 3–9. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-29676-6\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-29676-6_1)
8. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Dec 1 ;32(12):1520–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34500044/>
9. Ferrari A, Brennan B, Casanova M, Corradini N, Berlanga P, Schoot RA, et al. Pediatric Non-Rhabdomyosarcoma

- Soft Tissue Sarcomas: Standard of Care and Treatment Recommendations from the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). *Cancer Manag Res*. 2022;14:2885–902. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36176694/>
10. George A, Grimer R. Early symptoms of bone and soft tissue sarcomas: could they be diagnosed earlier? *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2012 May;94(4):261–6. Available from: <https://publishing.rcseng.ac.uk/doi/10.1308/003588412X13171221590016>
  11. Nandra R, Forsberg J, Grimer R. If your lump is bigger than a golf ball and growing, think Sarcoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2015 Oct;41(10):1400–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798315004758>
  12. Sawamura C, Springfield DS, Marcus KJ, Perez-Atayde AR, Gebhardt MC. Factors Predicting Local Recurrence, Metastasis, and Survival in Pediatric Soft Tissue Sarcoma in Extremities. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(11):3019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2010468113019/>
  13. Zamora T, Burdiles Á, Botello E. Estudio clínico, radiológico y derivación en tumores musculoesqueléticos. *Rev Med Chil*. 2022 Oct 1 ;150(10):1361–9. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872022001001361&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872022001001361&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  14. Mehta K, McBee MP, Mihai DC, England EB. Radiographic Analysis of Bone Tumors: A Systematic Approach. *Semin Roentgenol*. 2017 Oct;52(4):194–208. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0037198X17300111>
  15. Henderson ER. Guidelines for Specialist Referral in Newly Identified Bone Lesions. *MSTS Evidence Based Medicine Committee*. 2018; Available from: <http://msts.org/view/download.php/education/pdfs/guidelines-for-specialist-referral-in-newly-identified-bone-lesions>
  16. Lakkaraju A, Sinha R, Garikipati R, Edward S, Robinson P. Ultrasound for initial evaluation and triage of clinically suspicious soft-tissue masses. *Clin Radiol*. 2009 Jun;64(6):615–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009926009000919>
  17. Ahlawat S, Fayad LM. De Novo Assessment of Pediatric Musculoskeletal Soft Tissue Tumors: Beyond Anatomic Imaging. *Pediatrics*. 2015 Jul 1 ;136(1):e194–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26122807/>
  18. Acord MR, Pace E, El-Ali A, Chaturvedi A, Iyer RS, Navarro OM, et al. Imaging of pediatric extremity soft tissue tumors: A COG Diagnostic Imaging Committee/SPR Oncology Committee White Paper. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Jun 1;70 Suppl 4(S4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36070194/>
  19. Burdiles A, Babyn PS. Pediatric bone marrow MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2009 Aug; 17(3):391–409. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19524192/>

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i4.2970>

## Cómo sospechar la causa de muerte de una niña o un niño menor de dos años que ocurre antes de llegar al hospital

### How to suspect the cause of death of a girl or boy under two years of age that occurs before arriving at the hospital.

Arturo Loredo Abdalá

#### INTRODUCCIÓN

En el Servicio de urgencias de un hospital pediátrico, habitualmente se atienden 3 tipos de pacientes:

- a. Niña o niño con una patología frecuente y no grave que no ha sido resuelta por los médicos consultados previamente.
- b. Niña o niño que cursa con un cuadro grave y que amerita una intervención médica urgente.
- c. Una niña o niño que es llevado al hospital porque súbitamente los padres o el adulto que lo cuidan, se dan cuenta que el menor ha fallecido.

En esta última condición, la historia del Servicio de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría muestra un número escaso de casos. En el año 2022 se tienen registrados en el Servicio de Relaciones Públicas 8 casos: 4 pacientes masculinos y 4 femeninos. En el año 2023 se registran hasta el momento 4 casos: 2 pacientes masculinos y 2 femeninos.

Todos los pacientes fueron notificados a la Agencia del Ministerio Público y se ignora si se les realizó el estudio *post mortem* y cuál fue el diagnóstico definitivo que causó la muerte del menor.

Pediatra internista, especialista en el estudio y atención integral del maltrato infantil, Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México.

**Recibido:** 17 de mayo 2024

**Aceptado:** 08 de julio 2024

#### Correspondencia

Arturo Loredo Abdalá  
cainm\_inp@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Loredo-Abdalá A. Cómo sospechar la causa de muerte de una niña o un niño menor de dos años que ocurre antes de llegar al hospital. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (4): 419-422.

Aunque el número de casos que llegan muertos a la Institución es muy bajo es importante y necesario que el médico pediatra del Servicio de urgencias siga una estrategia profesional y legal para poder expedir el Certificado de Defunción.

Si el paciente no es conocido en el INP o en el hospital pediátrico de alguna entidad federativa, debe hacer la notificación correspondiente a la Agencia del Ministerio Público.

Si el paciente es conocido en el INP o en el hospital pediátrico de otra entidad federativa a la CDMX, se puede solicitar a los familiares la autopsia y simultáneamente se avisa a la Agencia del Ministerio Público, indicando que la realización dicho estudio con fines académicos.

Ante este panorama, nos permitimos proponer el seguimiento de los siguientes pasos:

1. Después de corroborar la ausencia de signos vitales y establecer la muerte del menor, se tiene que resolver la posibilidad de un diagnóstico etiológico, mediante el desarrollo de una historia clínica exhaustiva que explique la muerte del paciente.

En la generalidad de los casos, el médico se enfrenta a la versión del adulto que trae al menor, ya sea al padre, la madre u otro familiar. Habitualmente ellos refieren que el menor no estaba tan grave, antes de que se dieran cuenta de que había fallecido. Es interesante considerar que la mayoría de los casos en esta situación se presentan en la noche o en la madrugada. Sin embargo, ante esta infrecuente realidad, proponemos seguir el siguiente protocolo de estudio:

2. Una vez que se ha establecido la muerte de la niña o el niño, los médicos del Servicio de urgencias pueden realizar el siguiente accionar, antes de entregar el cadáver a los familiares o a las autoridades legales.

- A. El médico debe realizar un interrogatorio exhaustivo para precisar con los padres o con el adulto que llevó a la niña o al niño al hospital que le sucedió previamente y en este momento conocer hasta donde sea posible, cual ha sido el desarrollo físico y neurológico del menor. Es muy importante cotejar esta información con los datos que el Trabajador Social haya obtenido.
- B. La exploración física debe ser completa, incluyendo si es posible, la revisión del fondo del ojo.
- C. Con la información obtenida es probable considerar las siguientes posibilidades etiológicas, con base a su frecuencia:
  1. La muerte fue consecuencia de un accidente.
  2. Es muy importante sospechar Maltrato Infantil en la modalidad de abuso físico, principalmente en su forma extrema, "Trauma Abusivo de Cráneo". (*shaken baby syndrome*).
  3. La existencia de una malformación congénita severa. Por ejemplo, una cardiopatía congénita grave, un caso de mielomeningocele, la existencia de hidrocefalia importante; es decir, son casos con patologías previamente diagnosticadas y probablemente atendidas en el INP o en algún hospital pediátrico estatal.
  4. Que el menor sea portador de una enfermedad pediátrica grave y en ocasiones mal tratada como puede ser el caso de hipotiroidismo congénito.
  5. Existe la posibilidad de que se trate de un caso bien diagnosticado y conocido en la Institución y en donde se espera la muerte temprana del paciente. Como ejemplo está el síndrome de Werdnig Hoffmann.





6. La existencia de pobreza extrema en la familia es una situación que ha propiciado un retardo en la solicitud de atención médica del menor enfermo.
  7. Cuando los padres o familiares cursan con un grado importante de ignorancia para atender en tiempo, las manifestaciones clínicas iniciales del menor. En ocasiones el paciente ha sido tratado empíricamente mediante el empleo de procedimientos caseros y/o populares.
  8. El paciente pertenece a una comunidad indígena y puede existir el antecedente de haber sido sometido a diversos procedimientos característicos de “Usos y Costumbres”
  9. Es relativamente frecuente, que los médicos establezcan clínicamente el diagnóstico de “síndrome de muerte súbita del lactante” o “muerte de cuna”. Recordar que este diagnóstico puede ser de exclusión después de haber realizado la autopsia, estudio que no revela la existencia de una patología previa.
- D. Después de haber realizado el interrogatorio y la exploración física completa, el médico puede considerar y precisar las siguientes situaciones:
1. Si se señala que la niña o el niño tuvo un accidente, la versión del adulto debe coincidir con los hallazgos recabados en la historia clínica.
  2. Se debe precisar que persona o personas estaban en las últimas horas al cuidado de la niña o el niño.
  3. Establecer si la niña o el niño convivía con personas adictas al alcohol o a drogas ilícitas.
  4. Se debe investigar y precisar la existencia de violencia familiar. En este punto, el médico debe ser muy juicioso para obtener esta información.
5. Investigar intencionadamente si existe el dato de que la niña o el niño estaba presentando una crisis de “llanto inconsolable” o si era muy irritable.
  6. Si la niña o el niño estaba cursando con una crisis convulsiva y/o franca dificultad respiratoria aguda. Por este motivo el menor es traído al hospital.
  7. Es importante establecer si el menor fue un producto deseado, planeado o aceptado por uno o los dos progenitores.
  8. Que género y que lugar ocupaba el menor entre los hermanos. Esta información es muy importante en los casos de “abuso físico”.
  9. A que tipo de familia de la niña o el niño pertenecían. Una familia completa o monoparental.
  10. Es necesario conocer el domicilio del menor. Para establecer si corresponde a una zona urbana, suburbana o rural.

#### Datos de la exploración física

1. Establecer las características de la vestimenta: está sucia, rota, vieja, inadecuada para el clima de ese día, para su edad y sexo.
2. Si el estado general de higiene personal es muy deficiente (piel, pelo, uñas, genitales).
3. Precisar el peso, la talla y el perímetro cefálico en una curva percentilar. Ello, probablemente permite establecer su estado nutricional.
4. Buscar intencionadamente la existencia de equimosis, petequias, cicatrices diversas, fracturas recientes o antiguas etc. Si se en-

cuentran lesiones físicas hacer un estudio radiográfico de todo el cuerpo.

5. Se debe explorar el fondo del ojo para detectar hemorragias retinianas y desprendimiento de la retina. Estos hallazgos deben ser confirmados por el oftalmólogo.

Estos hallazgos orientan al Maltrato infantil en sus modalidades de negligencia y/o abuso físico, incluyendo la forma extrema de esta último, que es el Trauma Abusivo de Cráneo.

- E. Con los datos obtenidos en la historia clínica completa es posible considerar las siguientes posibilidades diagnósticas.
  1. La existencia de los datos de los incisos 2 al 9, permiten sospechar la posibilidad de violencia familiar y/o maltrato infantil en las modalidades de negligencia o abuso físico infantil.
  2. La existencia específica de los incisos 5-6 permiten sospechar Trauma Abusivo de Cráneo (*shaken baby syndrome*) que es la forma extrema de abuso físico infantil.

### Decisión para realizar la autopsia

Si el fallecimiento es la consecuencia de un accidente, se trata de un caso médico legal. La decisión de realizar la autopsia lo decide la autoridad correspondiente probablemente se puede realizar en el ENCIFO de la CDMX.

Si la causa del fallecimiento se debe a la existencia de un padecimiento previamente establecido

en el INP o en el hospital pediátrico estatal, se puede solicitar a los familiares la realización de la autopsia. Seguramente este estudio permitirá conocer por qué ocurrió la muerte del paciente. Previamente, es muy importante dar aviso a la autoridad legal.

Si se sospecha "Trauma Abusivo de Cráneo" se puede realizar la autopsia en el hospital o por indicaciones del Ministerio Público, el cadáver será enviado al Instituto de Ciencias Forenses (ENCIFO en la CDMX o SEMEFO en los estados de la república).

Si después de cubrir todos los datos del interrogatorio y exploración física presentados no se puede precisar una causa de muerte del menor, se debe solicitar a los familiares la realización de la autopsia. Los hallazgos de este estudio, frecuentemente permiten establecer el un diagnóstico final, incluyendo el de "Muerte Súbita del Lactante".

### LECTURA RECOMENDADA

1. Loredó Abdalá A. Maltrato Infantil: gravedad y prevención. Editores de Texto Mexicanos, CDMX 1917.
2. Loredó Abdalá A, Casas Muñoz A, Villanueva Clift H, Aguilar Cisneros A. Pediatric Abusive Head Trauma. Multicentric experience in México. J Interpers Violence. 2020;0: 1-15.
3. Loredó Abdalá A Trejo Hernández J, Jordán González N, López Navarrete G, Muñoz García A, Perea Martínez A y Ridaura Sainz C. Maltrato infantil y síndrome de muerte súbita del lactante: Estrategias para el diagnóstico diferencial. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2007; 63: 269-275.
4. Loredó Abdalá A, Ruiz Arciniega R, Arias González MT. Maltrato Infantil: Aspectos Jurídicos en México. Gaceta Médica de México. 2019; 155: 1-6.

## Normas para autores

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

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

### ESPECIFICACIONES GENERALES DE SECCIÓN:

**Artículo original:** En esta sección se publican resultados de proyectos de investigación básica, clínica, epidemiológica en el campo de la pediatría, cuyo contenido no haya sido publicado en otros medios (impresos o electrónicos). La extensión de los artículos no deberá exceder de las **4,000 palabras** y contar con **máximo 5 ilustraciones, cuadros o gráficos.** **Especificaciones particulares**

**Casos clínicos y revisión de la literatura:** En esta sección se publican aquellos casos que por su actualidad, tema, diagnóstico, tratamiento y resolución, presenten una línea relevante, poco explorada u original en el ámbito de la pediatría y además aporten una revisión de la literatura médica actual. **El número de palabras no deberá exceder de 2,000** ni contar con **más 5 ilustraciones, cuadros o gráficos.** **Especificaciones particulares**

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

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

**Editorial:** Los textos publicados serán por invitación expresa del Comité Editorial de *Acta Pediátrica de México* y se deberá procurar no exceder de **1,000 palabras.** Se recibirán artículos editoriales que se sometan en forma espontánea; sin embargo, la aceptación de estos se hará a criterio del Editor en Jefe de la revista.

### REGISTRO DE ARTÍCULO

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

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

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

### LINEAMIENTOS GENERALES DE TEXTOS

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

**Letra:** Arial 12 puntos

**Interlineado:** 1.5 espacio

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

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

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

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

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

**C. Exención(es) de responsabilidad.** Texto en el que el autor informa claramente que los hallazgos, opiniones o puntos de vista contenidos en el artículo son particulares al autor(es), y no como resultado de una posición oficial de la Institución donde labora o de la institución que financió la investigación.

**D. Financiamiento.** Esto incluye becas, equipo, fármacos y cualquier otro apoyo que se haya recibido para realizar el trabajo descrito en el artículo o para la redacción del mismo.

**E. Número de palabras.** Debe informarse el número de palabras que conforman el artículo sin incluir el resumen, agradecimientos, leyendas de tablas y figuras ni referencias.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Se debe ocupar el **sistema de La Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos**, disponibles en: <http://www.ncbi.nlm>

nih.gov/books/NBK7256/ y los títulos de las revistas deben ser abreviados con el estilo utilizado por Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). En caso de artículos con más de 6 autores, se deberán citar sólo los primeros 6 autores como se indica en el siguiente ejemplo:

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

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

#### PROCESO EDITORIAL

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

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

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

#### ASPECTOS LEGALES Y DERECHOS DE AUTOR

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

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

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

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

#### Especificaciones Particulares de sección:

##### ARTÍCULOS ORIGINALES

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

##### Meta-análisis

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

##### Revisión sistemática

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

##### Estudios experimentales

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

##### Estudios observacionales

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

Además de cumplir con las Guías de Estilo de *Acta Pediátrica de México*, se solicita a los autores cumplir con los puntos listados en la guía correspondiente, se sugiere al autor familiarizarse con la red “equator” (Enhancing the Quality an 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.