

Acta Pediátrica de México

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i6>

Volumen 45 Número 6
noviembre-diciembre, 2024

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

EDITORIAL

La Salud Infantil en México y el papel de las revistas científicas: "Un Reto Pendiente y el llamado a la acción"

ARTÍCULOS ORIGINALES

Características clínicas y evolución de niños diagnosticados de COVID-19 con atención ambulatoria en un centro de primer nivel

Características y repercusión de la enfermedad materna tiroidea autoinmune en el recién nacido a término

Histiocitosis de Langerhans. Experiencia en edad Pediátrica de 7 años en un hospital de concentración en México

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Implementación de nuevas tecnologías en el tratamiento de quemaduras pediátricas: Una revisión narrativa

El desarrollo de la biomecánica masticatoria desde el período prenatal hasta el prepuberal

CASO ANATOMOCLÍNICO

Adolescente con sarcoma sinovial en remisión con infección por Clostridioides difficile cepa hipervirulenta

SALUD PÚBLICA

Evaluación e implementación de un programa de pruebas, rastreo, aislamiento y uso de cubrebocas para reducir la transmisión del SARS-CoV-2 en Querétaro, México: un enfoque de modelado matemático

CASOS CLÍNICOS

Streptococcus salivarius: más que un probiótico. Reporte de caso de neumonía y bacteremia en un lactante

Hipercolesterolemia familiar: un enemigo oculto desde la infancia, ¿olvidado o infrecuente?

Embarazo exitoso de una adolescente con leucemia granulocítica crónica en la era de las terapias blanco

CRITERIOS PEDIÁTRICOS

Dolores del Crecimiento. ¿Lo que el pediatra debe saber!

Pie Plano en Pediatría. ¿Lo que el pediatra debe saber!

NOTICIA

Inmunización materna como factor de protección para la madre y el niño

IN MEMORIAM

In Memoriam. Cecilia Ridaura Sanz, del INP

Órgano Oficial del Instituto Nacional de Pediatría
CONACyT, DOAJ, EBSCO (MedicLatina), Latindex, Redalyc,
SciELO, Scopus y Emerging Sources Citation Index
www.actapediatrica.org.mx, www.revistasmedicasmexicanas.com.mx



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^t, *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 de Investigación

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla

Dirección Médica

Dra. Amalia Guadalupe Bravo Lindoro

Dirección de Administración

Lic. Gregorio Castañeda Hernández

Encargado de la Dirección de Enseñanza

Dr. Aarón Pacheco Ríos

Dirección de Planeación

L. E. Agustín Arvizu Álvarez



Acta Pediátrica de México

Volumen 45, Número 6, noviembre-diciembre 2024

CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 553 **La Salud Infantil en México y el papel de las revistas científicas: “Un Reto Pendiente y el llamado a la acción”**
Felipe Aguilar Ituarte

EDITORIAL

- 553 **Child Health in Mexico and the role of scientific journals: “A Pending Challenge and the call to action”.**
Felipe Aguilar Ituarte

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 555 **Características clínicas y evolución de niños diagnosticados de COVID-19 con atención ambulatoria en un centro de primer nivel**
Rubén Peña Vélez, Gabriel Cruz Taboada, Arlette Castillo Rodríguez, Miriam Sorcia Ramírez, José Fernando Huerta Romano
- 560 **Características y repercusión de la enfermedad materna tiroidea autoinmune en el recién nacido a término**
Arantxa Vidal Esteban, Susana De las Heras Ibarra, María Mercedes Cuadrado Martín, Laura Domingo Comeche, Belén García Pimentel, Leticia Lesmes Moltó, María José Rivero Martín
- 570 **Histiocitosis de Langerhans. Experiencia en edad Pediátrica de 7 años en un hospital de concentración en México**
Arturo García Galicia, Esmeralda Gracián Castro, María Guadalupe Pérez Dorantes, Vanessa Terán Cerqueda, Álvaro José Montiel Jarquín, Nancy Rosalía Bertado Ramírez

ORIGINAL ARTICLES

- 555 **Clinical characteristics and evolution of children diagnosed with COVID-19 with outpatient care in primary care center**
Rubén Peña Vélez, Gabriel Cruz Taboada, Arlette Castillo Rodríguez, Miriam Sorcia Ramírez, José Fernando Huerta Romano
- 560 **Characteristics and impact of maternal autoimmune thyroid disease in the term newborn**
Arantxa Vidal Esteban, Susana De las Heras Ibarra, María Mercedes Cuadrado Martín, Laura Domingo Comeche, Belén García Pimentel, Leticia Lesmes Moltó, María José Rivero Martín
- 570 **Langerhans histiocytosis. Experience in pediatric age of 7 years in a concentration hospital in Mexico**
Arturo García Galicia, Esmeralda Gracián Castro, María Guadalupe Pérez Dorantes, Vanessa Terán Cerqueda, Álvaro José Montiel Jarquín, Nancy Rosalía Bertado Ramírez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 577 **Implementación de nuevas tecnologías en el tratamiento de quemaduras pediátricas: Una revisión narrativa**
Eddy Efrén Balseca Artos, Édison Javier Fiallos Brito
- 596 **El desarrollo de la biomecánica masticatoria desde el período prenatal hasta el prepuberal**
Balraj Shukla, Anup Panda

REVIEW ARTICLES

- 577 **Implementation of new technologies in the treatment of pediatric burns: A narrative review**
Eddy Efrén Balseca Artos, Édison Javier Fiallos Brito
- 596 **The development of masticatory biomechanics from the prenatal to prepubertal period**
Balraj Shukla, Anup Panda

CASO ANATOMOCLÍNICO

- 605 **Adolescente con sarcoma sinovial en remisión con infección por Clostridioides difficile cepa hipervirulenta**
Rodolfo Rodríguez Jurado, Virginia Díaz Jiménez, Miriam Claudia Vidal Zúñiga

ANATOMOCLINICAL CASE

- 605 **Adolescent with synovial sarcoma in remission with infection by Clostridioides difficile hypervirulent strain**
Rodolfo Rodríguez Jurado, Virginia Díaz Jiménez, Miriam Claudia Vidal Zúñiga

SALUD PÚBLICA

- 614 **Evaluación e implementación de un programa de pruebas, rastreo, aislamiento y uso de cubrebocas para reducir la transmisión del SARS-CoV-2 en Querétaro, México: un enfoque de modelado matemático**
Cuitláhuac Ruiz Matus, Martina Pérez Rendón, Julio César Ramírez Argüello, Jesús Felipe González Roldán, Rocío Sánchez Díaz, Darío Alaníz Cuevas, Lorena Suárez Idueta, Ricardo Aguas, Pablo Kuri Morales

CASOS CLÍNICOS

- 625 ***Streptococcus salivarius*: más que un probiótico. Reporte de caso de neumonía y bacteremia en un lactante**
Shelly Navarro Jay, Dilia Fontalvo Rivera
- 632 **Hipercolesterolemia familiar: un enemigo oculto desde la infancia, ¿olvidado o infrecuente?**
José Vicente Granados Pérez, María Victoria Lopera Cañaverl, Johana Correa Saldarriaga, Irina Suley Tirado Pérez
- 638 **Embarazo exitoso de una adolescente con leucemia granulocítica crónica en la era de las terapias blanco**
Astrid Zoe López Valdez, Elizabeth Juárez de Jesús, Marcela Concepción Caballero Palacios, María Cervantes Delgado, Luisa Bansuri Garrido, Alberto Olaya Nieto, Erica Yazmín Morales, Alberto Olaya Vargas

CRITERIOS PEDIÁTRICOS

- 642 **Dolores del Crecimiento. ¡Lo que el pediatra debe saber!**
José Cortés Gómez, Felipe Aguilar Ituarte
- 645 **Pie Plano en Pediatría. ¡Lo que el pediatra debe saber!**
José Cortés Gómez, Felipe Aguilar Ituarte

NOTICIA

- 649 **Inmunización materna como factor de protección para la madre y el niño**
Felipe Aguilar Ituarte

IN MEMORIAM

- 653 ***In Memoriam*. Cecilia Ridaura Sanz, del INP**
Eduardo López Corella

PUBLIC HEALTH

- 614 **Assessing and implementing a test, trace, isolate and face mask-wearing programme to reduce SARS-CoV-2 transmission in Queretaro, Mexico: a mathematical modelling approach**
Cuitláhuac Ruiz Matus, Martina Pérez Rendón, Julio César Ramírez Argüello, Jesús Felipe González Roldán, Rocío Sánchez Díaz, Darío Alaníz Cuevas, Lorena Suárez Idueta, Ricardo Aguas, Pablo Kuri Morales

CLINICAL CASES

- 625 ***Streptococcus salivarius* pneumonia with bacteremia in an infant. Case report**
Shelly Navarro Jay, Dilia Fontalvo Rivera
- 632 **Familial hypercholesterolemia: A hidden enemy from childhood, ¿forgotten or infrequent?**
José Vicente Granados Pérez, María Victoria Lopera Cañaverl, Johana Correa Saldarriaga, Irina Suley Tirado Pérez
- 638 **Successful pregnancy of an adolescent with chronic granulocytic leukemia in the era of target therapies**
Astrid Zoe López Valdez, Elizabeth Juárez de Jesús, Marcela Concepción Caballero Palacios, María Cervantes Delgado, Luisa Bansuri Garrido, Alberto Olaya Nieto, Erica Yazmín Morales, Alberto Olaya Vargas

PEDIATRICS CRITERIA

- 642 **Growing Pains. What the pediatrician should know!**
José Cortés Gómez, Felipe Aguilar Ituarte
- 645 **Flatfoot in pediatrics. What the pediatrician should know!**
José Cortés Gómez, Felipe Aguilar Ituarte

NEWS

- 649 **Maternal immunization as a protective factor for mother and child**
Felipe Aguilar Ituarte

IN MEMORIAM

- 653 ***In Memoriam*. Cecilia Ridaura Sanz, from INP**
Eduardo López Corella

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i6.3042>

La Salud Infantil en México y el papel de las revistas científicas: “Un Reto Pendiente y el llamado a la acción”

Child Health in Mexico and the role of scientific journals: “A Pending Challenge and the call to action”

Felipe Aguilar Ituarte

A pesar de los avances en la medicina y la tecnología, nuestras infancias tienen constantes desafíos que ponen en riesgo su bienestar y futuro. En el mundo y en México, la salud infantil es un tema que requiere atención inmediata y debe ser sostenida y acorde a las necesidades propias del momento histórico.

Constantemente se publican por diversos medios los principales desafíos a los que se enfrenta la población infantil: el acceso limitado a los servicios de salud, principalmente en las zonas rurales y marginadas de las ciudades; la limitada e insuficiente infraestructura; la falta de insumos suficientes; la carencia de personal de la salud calificado y muchas otras más.

Ante este panorama como editor médico me surge la pregunta: ¿Cuál es el papel de las revistas científicas como Acta Pediátrica de México?

Reconozco y menciono algunos de los avances de los últimos años Acta Pediátrica de México:

- **Digitalización:** La mayoría de las revistas en pediatría en México están disponibles en línea, entre ellas, Acta Pediátrica de México, aumentando su visibilidad y accesibilidad. No obstante, necesitamos redoblar esfuerzos y aumentar su difusión para que

Editor en jefe de la Unidad de Publicaciones Médicas
Instituto Nacional de Pediatría, ciudad de México.

Correspondencia

Felipe Aguilar Ituarte
aguilarituarte@outlook.com

Este artículo debe citarse como: Aguilar-Ituarte F. La Salud Infantil en México y el papel de las revistas científicas: “Un Reto Pendiente y el llamado a la acción”. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (6): 553-554.

esta llegue a más y más profesionales de salud que atienden a la población pediátrica.

- **Indexación:** Acta Pediátrica de México y otras revistas mexicanas de pediatría están indexadas en bases de datos internacionales, mejorando su impacto y reconocimiento. El trabajo e ímpetu en este punto es crucial y requiere un trabajo constante y profesionalizado, pero sobre todo multidisciplinario, para mejorar su impacto.
- **Colaboraciones internacionales:** Las revistas en pediatría en México, y en particular Acta Pediátrica de México, están estableciendo colaboraciones con investigadores y revistas internacionales, mejorando la calidad y relevancia de sus publicaciones.

Al igual que muchas acciones encaminadas a la salud infantil, la publicación de artículos científicos con información de alto valor, para el cambio del paradigma de las decisiones y conductas diagnóstico-terapéuticas del médico, se ven limitadas por múltiples factores:

1. La **escasa participación de los clínicos e investigadores** en todos los niveles de atención y disciplinas para publicar el resultado de sus investigaciones y re-

flexiones en torno al trabajo que realizan día a día en revistas mexicanas.

2. **Calidad y rigor científico:** Algunas revistas en pediatría en México enfrentan desafíos en cuanto a la calidad y rigor científico de los artículos publicados. Es en este punto en donde existe una responsabilidad de los cuerpos editoriales para su mejora.
3. **Financiamiento:** La falta de recursos financieros y de personal especializado es un obstáculo preponderante, lo que limita la capacidad para publicar, divulgar y difundir investigaciones de alta calidad.
4. **Visibilidad y accesibilidad:** Las revistas científicas usualmente tienen dificultades para alcanzar una audiencia más amplia y accesible.

Por lo anterior, es necesario una adecuada sistematización de los esfuerzos encaminado a mejorar cada uno de los puntos señalados, así mismo es fundamental que los investigadores, editores, así como las instituciones continúen trabajando juntos para fortalecer la investigación y la divulgación y difusión del conocimiento de las investigaciones originales en el campo de la pediatría, para con ello combatir y mitigar los desafíos a los que se enfrentan nuestras infancias.



<https://doi.org/10.18233/apm.v45i6.2503>

Características clínicas y evolución de niños diagnosticados de COVID-19 con atención ambulatoria en un centro de primer nivel

Clinical characteristics and evolution of children diagnosed with COVID-19 with outpatient care in primary care center.

Rubén Peña Vélez,^{1,2} Gabriel Cruz Taboada,³ Arlette Castillo Rodríguez,^{3,4} Miriam Sorcia Ramírez,³ José Fernando Huerta Romano^{4,5,6}

Resumen

ANTECEDENTES: La infección por SARS-CoV-2 se observa con mayor frecuencia en la edad pediátrica con una evolución más leve en comparación con los adultos.

OBJETIVO: Presentar las características clínicas y evolución de niños con diagnóstico de COVID-19 atendidos en una unidad de primer nivel de atención, durante el mes de septiembre del 2021.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se obtuvo información de los expedientes de niños atendidos por síntomas respiratorios y digestivos, en quienes se realizó diagnóstico de COVID-19 mediante prueba de antígeno.

RESULTADOS: 75 niños de 220 muestras fueron positivos a COVID-19. Todos los niños presentaron síntomas leves, los más frecuentes fueron fiebre, cefalea y tos. Al diagnóstico, el 60% de los niños tenían sobrepeso u obesidad sin ninguna otra enfermedad concomitante. Al seguimiento a dos semanas, ningún paciente ameritó hospitalización o presentó alguna complicación.

CONCLUSIÓN: En niños con COVID-19 el curso de la infección puede tener una evolución favorable, principalmente cuando no hay comorbilidades.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, SARS-CoV-2, Pediatría.

Abstract

BACKGROUND: SARS-CoV-2 infection is observed more frequently in children, with an apparently milder course compared to adults.

OBJECTIVE: To present the clinical characteristics and evolution of children diagnosed with COVID-19 treated in a first-level care unit.

MATERIAL AND METHODS: Information was obtained from the records of children treated for respiratory and digestive symptoms, in whom a diagnosis of COVID-19 was made by antigen test, during the month of September 2021.

RESULTS: 75 children out of 220 samples were positive for COVID-19. All children presented mild symptoms, the most frequent were fever, headache, and cough. At diagnosis, 60% of the children were overweight or obese but had no other comorbidities. At a two-week follow-up, no patient required hospitalization or presented any complication.

CONCLUSION: In children with COVID-19, the course of the infection can have a favorable evolution, mainly when there are no comorbidities.

KEYWORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, Pediatrics.

¹ Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N. Servicios de Salud IMSS-BIENESTAR. Puebla, México.

² Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad de las Américas Puebla. San Andrés Cholula, Puebla, México.

³ Centro de Salud de Servicios Ampliados La Libertad. Puebla, México.

⁴ Facultad de Medicina. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Puebla, México.

⁵ Servicios de Salud del Estado de Puebla. Puebla, México.

⁶ Academia Mexicana de Pediatría. Ciudad de México, México.

Recibido: 13 de abril de 2022

Aceptado: 01 de diciembre de 2023

Correspondencia

Rubén Peña Vélez
rubenpevelez@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Peña-Vélez R, Cruz-Taboada G, Castillo-Rodríguez A, Sorcia-Ramírez M, Huerta-Romano JF. Características clínicas y evolución de niños diagnosticados de COVID-19 con atención ambulatoria en un centro de primer nivel. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (6): 555-559.

ANTECEDENTES

La infección por SARS-CoV-2 puede presentarse en adultos y en la edad pediátrica con diferente evolución clínica. En los niños, la COVID-19 representa un menor porcentaje de pacientes y la infección suele ser secundaria a un contacto paterno o familiar.^{1,2} Se ha informado que en pediatría la presentación de la COVID-19 ocurre con síntomas más leves, ameritando, en la mayoría de los pacientes solo tratamiento sintomático.^{3,4} Asimismo, hay bajas tasas de hospitalizaciones o complicaciones y en general una menor mortalidad en comparación con los adultos.⁴⁻⁸ Sin embargo, la mayoría de la información publicada es de pacientes que acudieron a servicios de urgencias y ameritaron hospitalización o ingreso a cuidados intensivos.⁹

OBJETIVO

Describir y comparar las características clínicas y la evolución de pacientes pediátricos con diagnóstico de COVID-19 en un centro de primer nivel de atención.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional y analítico. Se revisaron los expedientes de pacientes pediátricos entre 2 a 18 años de edad, que consultaron por síntomas respiratorios y/o digestivos, atendidos en el TRIAGE Respiratorio Pediátrico del Centro de Salud de Servicios Ampliados La Libertad (Puebla, México) de la Secretaría de Salud del Estado de Puebla en el mes de septiembre de 2021.

Se describe la presentación clínica, el estado nutricional, el tratamiento prescrito y la evolución en la cita de seguimiento a dos semanas después de realizar el diagnóstico de COVID-19. Los pacientes evaluados fueron niños que consultaron por presentar síntomas respiratorios, gastrointestinales u algún otro dato clínico sugestivo de

infección por SARS-CoV-2 (fiebre, tos, cefalea, disnea, irritabilidad, diarrea, dolor torácico, escalofríos, odinofagia, mialgias, artralgias, ataque al estado general, rinorrea, polipnea, vómito, dolor abdominal, conjuntivitis, anosmia o disgeusia). Se incluyó a niños que se presentaron entre el día 0-7 desde el inicio de los síntomas y tuvieron prueba de hisopado nasofaríngeo de antígeno positiva PanbioTM COVID-19 Ag Rapid Test Device (Abbott Rapid Diagnostics Jena GmbH, Orlaweg 1, Jena, Germany). La sensibilidad y especificidad de para diagnóstico de COVID-19 de la prueba PanbioTM COVID-19 Ag Rapid Test en niños y adolescentes es de 59.5% a 77.78% y 99.8% a 100%, respectivamente.^{10,11} Se compararon los datos clínicos, signos vitales y estado nutricional entre los niños que presentaron prueba de antígeno positiva y los que presentaron prueba negativa. A ningún paciente se le realizó prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) confirmatoria.

Análisis estadístico: Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central. Se evaluó la distribución de los datos con la prueba de Kolmogórov-Smirnov y la prueba de Shapiro-Wilk. Realizamos la prueba de chi-cuadrado y riesgo para variables categóricas. Para la comparación de variables continuas utilizamos la prueba T de Student. Se estableció significado estadístico con valor de $P < 0.05$.

RESULTADOS

Un total 75 de 220 niños a quienes se les realizó prueba de antígeno tuvieron resultado positivo para infección por SARS-CoV-2. La edad media fue de 11 años \pm 4.1, otras variables y datos demográficos se presentan en el **Cuadro 1**.

La fiebre y cefalea fueron los síntomas predominantes al referirse en el 66 y 54% de los pacientes, respectivamente. Seguimiento de síntomas respiratorios: tos (53%), rinorrea (52%) y odinofagia (45%). Los síntomas gastrointestinales

Cuadro 1. Características de pacientes pediátricos con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 atendidos en un centro de primer nivel

Variable	
Sexo (Fem.)	53.3% (n=40)
Frecuencia cardiaca	96 ± 21
Saturación de Oxígeno	95 ± 1
Percentil IMC	63.4 ± 30.1
Z-score IMC	0.50 ± 1.06

IMC: índice de Masa Corporal.

se presentaron en mejor frecuencia. El resto de signos y síntomas manifestados por los pacientes o familiares se presentan en el **Cuadro 2**.

Los pacientes no presentaron mayor taquicardia en comparación con los niños que tuvieron

Cuadro 2. Comparación entre la presentación clínica de pacientes pediátricos con sospecha de infección por SARS-CoV-2 de acuerdo a prueba de antígeno

Signos y síntomas	COVID-19 Positivo % (n=75)	COVID -19 Negativo % (n=145)
Fiebre	66.7 (50)	37.2 (54)
Cefalea	54.7 (41)	41.3 (60)
Tos	53.3 (40)	35.8 (52)
Rinorrea	52.1 (38)	37.9 (55)
Odinofagia	45.3 (34)	34.4 (50)
Artralgia	16 (12)	6.8 (10)
Escalofrío	16 (12)	2.6 (4)
Mialgia	10.7 (8)	6.8 (10)
Diarrea	9.3 (7)	23.4 (34)
Anosmia	8 (6)	4.8 (7)
Dolor abdominal	5.3 (4)	8.2 (12)
Disgeusia	4 (3)	3.4 (5)
Dolor torácico	4 (3)	0.6 (1)
Conjuntivitis	2.7 (2)	3.4 (5)
Irritabilidad	2.7 (2)	0
Polipnea	2.7 (2)	0
Vómito	2.7 (2)	7.5 (11)
Disnea	1.3 (1)	0.6 (1)

prueba negativa ($p=0.764$), ni menor saturación de oxígeno pulso ($p=0.291$). Referente al estado nutricional, el 76% de los niños presentaba un estado de malnutrición: 60% de los niños ($n=45$) tenían sobrepeso u obesidad (percentil del IMC >85) y el 16% ($n=12$) algún grado de desnutrición (z -score <1 desviación estándar del IMC).

Los pacientes recibieron tratamiento con Paracetamol 10-15mg por kilogramo de peso cada 6 a 8 horas. Se instruyó al familiar para identificar datos de alarma y en caso necesario acudir a urgencias de hospital de segundo nivel de atención. Además, se dio cita para seguimiento y valoración a los 14 días desde el diagnóstico. Adicionalmente, los pacientes tuvieron seguimiento telefónico por trabajo social y el 100% se presentó a la cita de seguimiento. Ningún paciente requirió de manejo hospitalario.

DISCUSIÓN

En México la prevalencia de COVID-19 representa el 1 a 4% de los casos, para menores a 18 años de edad, con una presentación clínica desde asintomáticos en su mayoría, síntomas leves y en un menor porcentaje casos graves.¹²⁻¹⁴ Diferentes estudios alrededor del mundo han informado que en la edad pediátrica, la mayoría de niños presentan una enfermedad leve. Los síntomas más frecuentes son fiebre, rinorrea, tos y con mejor frecuencia síntomas gastrointestinales. Los estudios de meta-análisis informan que la fiebre se presenta en el 46%, seguido de tos en 37%,¹⁵ en relación a la presencia de síntomas digestivos en el 22% de los niños con COVID-19, principalmente diarrea, vómito y dolor abdominal,¹⁶ este mismo comportamiento clínico presentaron los pacientes incluidos en este estudio.

De forma inicial, los primeros reportes provenían de hospitales donde se atendía a pacientes que ameritaban ingreso o presentaban alguna complicación. Recientemente se han publicado datos de la atención del COVID-19 en centros

de atención primaria. Uno de los estudios multicéntrico más grandes incluyó a 10,021 niños en España, donde se observó que el 43,2% de los casos fueron asintomáticos. Además, los síntomas más frecuentemente encontrados fueron rinorrea en menores, fiebre y cefalea, pero concluyen que no se pudo describir un cuadro clínico característico de la enfermedad. En ese estudio, se hospitalizaron a 8 pacientes, uno con un síndrome inflamatorio multisistémico y no hubo fallecimientos.¹⁷

Las recomendaciones de tratamiento para la COVID-19 en la edad pediátrica de acuerdo a guías y recomendaciones de sociedades internacionales, sugieren el uso de analgésicos y antipiréticos ante síntomas leves.^{3,18,19} Los pacientes incluidos en este estudio fueron tratados únicamente con paracetamol, ya que presentaron síntomas leves y ninguno con síntomas de dificultad respiratoria o saturación baja de oxígeno por pulsioximetría. Esto probablemente porque en la ciudad se dispone de hospitales varios generales, además de un hospital pediátrico y los padres al identificar algún síntoma grave al inicio de la enfermedad, acudieron directamente a un centro de segundo nivel de atención.

La obesidad infantil se ha reconocido como un factor de riesgo importante tanto para la admisión hospitalaria y para la mortalidad en niños con diagnóstico de COVID-19.^{20,21} Nosotros encontramos un alto número de pacientes con sobrepeso y obesidad, no obstante en el seguimiento a 14 días, ningún paciente ameritó ingreso hospitalario o presentó alguna complicación asociado a la infección por SARS-CoV-2, desconocemos qué factores pudieron influir en el curso una enfermedad leve, a pesar del diagnóstico nutricional. Posiblemente, debido al limitado número de pacientes incluidos en este estudio, no se encontraron los desenlaces observados en series más grandes y estudios de meta-análisis, donde se ha informado que existe hasta un 4.7% de hospitalización secundario

a la infección por SARS-CoV-2 y mortalidad y entre 0.19% y 2.4% en hospitalizados por COVID-19.^{22,23} Además, de que posiblemente los padres de pacientes con algún factor de riesgo o comorbilidad conocida, hayan acudido directamente a un centro de segundo o tercer nivel de atención. En nuestro medio se ha informado que la edad menor a 4 años, la inmunosupresión y el riesgo cardiovascular, son factores asociados a mortalidad por COVID-19.⁷ En el presente estudio la mayoría de niños eran adolescentes y salvo el diagnóstico nutricional, ninguno tenía antecedente de enfermedad cardiovascular o inmunológica, lo cual pudo condicionar una evolución favorable en todos nuestros pacientes.

Este estudio tiene limitaciones importantes, la información fue obtenida del expediente clínico de forma retrospectiva, se incluye un relativo número reducido de pacientes, lo que sugiere una probabilidad reducida para detectar ciertos desenlaces. Solo se realizó evaluación clínica, además que el alta se dio 14 días después al diagnóstico y el diagnóstico se realizó con prueba de antígeno, que en pediatría ha mostrado una menor sensibilidad. No obstante, son pocos los estudios publicados sobre el diagnóstico y tratamiento de COVID-19 en el primer nivel de atención.

CONCLUSIONES

En este estudio encontramos que los niños con diagnóstico de COVID-19 atendidos en un centro de primer nivel de atención evolucionaron favorablemente, y dos semanas posteriores al diagnóstico, no hubo complicaciones o mortalidad. Los datos deben interpretarse con cautela, ya que niños con presentación clínica más severa pudieron haber acudido de forma directa a un hospital general o de especialidades pediátricas. Consideramos que los niños con diagnóstico COVID-19 pueden ser atendidos y tener seguimiento en un centro de primer nivel de atención, con vigilancia y especial atención de los factores

de riesgo y vigilancia de las comorbilidades conocidas que pudieran condicionar un curso grave de la enfermedad.

REFERENCIAS

- Howard-Jones AR, Bowen AC, Danchin M, Koirala A, Sharma K, Yeoh DK, et al. COVID-19 in children: I. Epidemiology, prevention and indirect impacts. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(1):39–45.
- Peña-Vélez R, Cruz-Taboada G, Castillo-Rodríguez A, Sorcia-Ramírez M, Huerta-Romano JF. Covid-19 after school opening in a population of students in Mexico. *Salud Publica Mex*. 2022;64(2):230-231.
- del Campo-Martínez M de los Á, Sánchez-Jara B, López-Santiago NC, Lozano-Garcidueñas M, Soto-Padilla JM, Moreno-González AM, et al. COVID-19 en el paciente pediátrico. *Gac Med Mex*. 2021;157(Supl3):S120-S130
- Martínez-García JJ, Luna-Méndez JE, Alarid-Coronel D, Lares-Payan A, Picasso-López DE, León-Sicairos NM, et al. Clinical and epidemiological characteristics of COVID-19 in children: Experience in two hospitals. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2021;78(6):506-14.
- Raiden S, Cairoli H, Potasnik J, Di Lalla S, Chiolo MJ, Torres F, et al. Children hospitalized for COVID-19 during the first winter of the pandemic in Buenos Aires, Argentina. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2021;78(6):501–5.
- Tuta-Quintero E, Martínez-Ayala C, Mantilla-Beltrán G, Rueda-Rodríguez A, Pimentel J. Multisystem inflammatory syndrome and COVID-19: a scoping review. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2022;79(2):69-82.
- Rivas-Ruiz R, Roy-García IA, Ureña-Wong KR, Aguilar-Ituarte F, Vázquez-De Anda GF, Gutiérrez-Castrellón P, et al. Mortality risk factors in mexican children with covid-19. *Gac Med Mex*. 2020;156(6):526–32.
- Ortiz-Brizuela E, Villanueva-Reza M, González-Lara MF, Tamez-Torres KM, Román-Montes CM, Díaz-Mejía BA, et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients diagnosed with covid-19 in a tertiary care center in mexico city: a prospective cohort study. *Rev Invest Clin*. 2020;72(3):165–77.
- Viner RM, Ward JL, Hudson LD, Ashe M, Patel SV, Hargreaves D, et al. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2020;106(8):802–7.
- Gallardo-Alfaro L, Lorente-Montalvo P, Cañellas M, Caramdell E, Oliver A, Rojo E, et al. Diagnostic accuracy of Panbio™ rapid antigen test for SARS-CoV-2 in paediatric population. *BMC Pediatr*. 2023;23(1).
- González-Donapetry P, García-Clemente P, Bloise I, García-Sánchez C, Sánchez Castellano MÁ, Romero MP, et al. Think of the Children: Evaluation of SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test in Pediatric Population. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(5):385–8.
- Márquez-González H, Miranda-Navales MG, Solórzano-Santos F, Klunder-Klunder M, Garduño-Espinoza J, Méndez-Galván JF. Covid-19 pandemic: Challenges ahead. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;77(5):242–51.
- Wong-Chew RM, Noyola DE, Villa AR. Características clínicas y factores de riesgo de mortalidad en menores de 18 años con COVID-19 en México y Ciudad de México. *An Pediatr (Barc)*. 2022;97(2):119-128.
- Márquez-Aguirre MP, Gutiérrez-Hernández A, Lizárraga-López SL, Muñoz-Ramírez CM, Ventura-Gómez ST, del Socorro Zárate-Castañón PM, et al. Clinical spectrum of COVID-19 in the pediatric patient. *Acta Pediatr Mex*. 2020;41(4):S64–71.
- Mansourian M, Ghandi Y, Habibi D, Mehrabi S. COVID-19 infection in children: A systematic review and meta-analysis of clinical features and laboratory findings. *Arch Pediatr*. 2021;28(3):242–8.
- Akobeng AK, Grafton-Clarke C, Abdelgadir I, Twum-Barimah E, Gordon M. Gastrointestinal manifestations of COVID-19 in children: a systematic review and meta-analysis. *Frontline Gastroenterol*. 2021;12(4):332–7.
- Carballal-Mariño M, Balaguer-Martínez JV, García-Vera C, Morillo-Gutierrez B, Domínguez-Aurrecochea B, Jimenez-Alés R, et al. Expresión clínica de la COVID-19 en pediatría de atención primaria: estudio COVIDPAP. *An Pediatr*. 2022;97(1):48–58.
- Calvo C, García López-Hortelano M, de Carlos Vicente JC, Vázquez Martínez JL, Ramos JT, Baquero-Artigao F, et al. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP). *An Pediatr*. 2020;92(4):241.
- Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, Donà D, Pierantoni L, Vecchio A Lo, et al. Treatment of children with COVID-19: update of the Italian Society of Pediatric Infectious Diseases position paper. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):1–4.
- Tripathi S, Christison AL, Levy E, McGravery J, Tekin A, Bolliger D, et al. The Impact of Obesity on Disease Severity and Outcomes Among Hospitalized Children With COVID-19. *Hosp Pediatr*. 2021;11(11):e297–316.
- Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;E137–45.
- Moreira A, Chorath K, Rajasekaran K, Burmeister F, Ahmed M, Moreira A. Demographic predictors of hospitalization and mortality in US children with COVID-19. *Eur J Pediatr*. 2021;180(5):1659.
- Toba N, Gupta S, Ali AY, ElSaban M, Khamis AH, Ho SB, et al. COVID-19 under 19: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(6):1332.

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i6.2521>

Características y repercusión de la enfermedad materna tiroidea autoinmune en el recién nacido a término

Characteristics and impact of maternal autoimmune thyroid disease in the term newborn.

Arantxa Vidal Esteban, Susana De las Heras Ibarra, María Mercedes Cuadrado Martín, Laura Domingo Comeche, Belén García Pimentel, Leticia Lesmes Moltó, María José Rivero Martín

Resumen

ANTECEDENTES: Una de las enfermedades endocrinológicas más comunes en la mujer gestante es la patología tiroidea autoinmune. Esta se asocia a importantes complicaciones maternas, fetales y neonatales.

OBJETIVO: Describir las características y la repercusión de la enfermedad materna tiroidea autoinmune en el recién nacido a término.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, longitudinal, descriptivo y retrospectivo que incluye a 200 recién nacidos, hijos de madre con patología tiroidea autoinmune, en el período comprendido entre enero de 2019 y diciembre de 2020.

RESULTADOS: el 6.64% presentaba patología tiroidea autoinmune. El 66.5% presentaban enfermedad tiroidea autoinmune previa al embarazo y con diagnóstico de hipotiroidismo en el 83.5%. El 33.5% desarrollaron alteración tiroidea durante el embarazo, con diagnóstico de hipotiroidismo en el 97%. El valor promedio de las hormonas maternas fue: mediana TSH: 3.14 mUI/ml; media T4: 0.79 ± 0.17 ng/dl. En los neonatos los niveles promedio de hormonas a los 15 días de vida fueron: TSH: 4.16 ± 2.26 mUI/ml; T4: 1.2 ± 0.19 ng/dl. Tres pacientes (hijos de madre con hipotiroidismo autoinmune) fueron diagnosticados de hipotiroidismo congénito.

CONCLUSIONES: es necesario implantar un protocolo de actuación común de estos neonatos que complemente al cribado neonatal y permita una detección precoz.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad tiroidea autoinmune, recién nacido, hipotiroidismo congénito.

Abstract

INTRODUCTION: One of the most common endocrinological diseases in pregnant women is autoimmune thyroid pathology. It is associated with important maternal, fetal and neonatal complications.

OBJECTIVE: To describe the characteristics and impact of maternal autoimmune thyroid disease in newborns.

MATERIALS AND METHODS: Observational, longitudinal, descriptive and retrospective study of 200 newborns whose mothers suffered from autoimmune thyroid pathologies for the period spanning from January 2019 to December 2020.

RESULTS: 6.64% had autoimmune thyroid pathology. 66.5% presented autoimmune thyroid disease prior to pregnancy and with a diagnosis of hypothyroidism in 83.5%. 33.5% developed thyroid alteration during pregnancy, with a diagnosis of hypothyroidism in 97%. The mean value of maternal hormones was: median TSH: 3.14 mIU/ml; mean T4: 0.79 ± 0.17 ng/dl. In neonates the mean hormone levels at 15 days of life were:

Servicio de pediatría, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España.

Recibido: 8 de agosto 2023

Aceptado: 9 de octubre 2024

Correspondencia

Arantxa Vidal Esteban
arantxa_vidal_esteban@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Vidal-Esteban A, De las Heras-Ibarra S, Cuadrado-Martín MM, Domingo-Comeche L, García-Pimentel B, Lesmes-Moltó L, Rivero-Martín MJ. Características y repercusión de la enfermedad materna tiroidea autoinmune en el recién nacido a término. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (6): 560-569.

TSH: 4.16 ± 2.26 mIU/ml; T4: 1.2 ± 0.19 ng/dl. Three patients (children whose mothers had autoimmune hypothyroidism) were diagnosed with congenital hypothyroidism.

CONCLUSIONS: The implementation of a standard actuation protocol, complementary to neonates screening, becomes necessary.

KEYWORDS: Autoimmune thyroid disease; Newborns; Congenital hypothyroidism.

ANTECEDENTES

En los últimos años, ha tenido lugar un avance considerable en el conocimiento de las alteraciones tiroideas en la gestación, lo que ha derivado en la publicación reciente de guías para la práctica clínica por parte de la Asociación Americana de Tiroides (ATA), Asociación Europea de Tiroides (ETA) y de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Desde el año 2012, la ATA y la ETA, así como, la SEEN recomiendan el cribado de disfunción tiroidea en todas las mujeres embarazadas.¹

La enfermedad tiroidea autoinmune es uno de los trastornos endocrinológicos más importantes durante la gestación. Se estima que entre un 10-20% de las mujeres embarazadas presentan algún tipo de alteración tiroidea, de las cuales entre 1-6% presentan hipotiroidismo, un 2.5% presentan aumento de la tirotrópina (TSH), un 4.5% presentan hipotiroxinemia y entre 6-15% tienen anticuerpos antitiroideos positivos.¹⁻³ La causa más frecuente de enfermedad tiroidea en la gestante es el hipotiroidismo autoinmune. La disfunción tiroidea materna puede tener efecto deletéreo a nivel fetal derivado del paso a través de la placenta de los niveles alterados de hormonas, de anticuerpos estimuladores o bloqueadores de TSH o de fármacos antitiroideos.^{4,5}

Las hormonas tiroideas son fundamentales para conseguir una correcta maduración y desarrollo cerebral.¹⁻⁶ Durante el primer trimestre de la

gestación, la tiroides fetal todavía no funciona, por lo que la madre le transfiere al feto hormonas tiroideas en cantidad suficiente para el correcto neurodesarrollo. Posteriormente, se establece la secreción tiroidea fetal, aunque las hormonas maternas seguirán contribuyendo al correcto desarrollo cerebral.^{2,5,7}

El déficit de yodo es la causa principal de alteración tiroidea a nivel mundial. Las mujeres con niveles adecuados de este elemento, antes y durante la gestación, tienen depósitos intra-tiroideos suficientes por lo que se adaptan de forma adecuada a los requerimientos durante el embarazo. En áreas con deficiencia de yodo grave, las gestantes no tienen reservas suficientes de yodo por lo que presentan hipotiroxinemia. Por eso, es muy importante que exista un aporte de yodo adecuado en la gestante (se recomienda ingesta de 250 mg diarios).^{1,7,8}

Las gestantes con enfermedad tiroidea autoinmune presentan mayor incidencia de infertilidad, abortos, partos prematuros, diabetes gestacional y enfermedad hipertensiva. Y los recién nacidos tienen más riesgo de bajo peso al nacimiento, prematuridad, enfermedad neonatal, malformaciones congénitas, retraso madurativo y disfunción tiroidea.^{1,2,3,9} Se entiende como autoinmunidad tiroidea la detección de anticuerpos antitiroideos en la gestante. Se estima que la prevalencia de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (anti-TPO) y/o tiroglobulina (anti-Tg) alcanza un 6-15%.^{10,11} La prevalencia

de hipertiroidismo materno por enfermedad de Graves-Basedow en la gestación es 0.1-2.7%. Los anticuerpos estimulantes del receptor de TSH de larga duración (anticuerpos anti-TSHR) causantes de esta enfermedad atraviesan libremente la placenta en la segunda mitad de la gestación, pudiendo producir hipertiroidismo transitorio, hipotiroidismo transitorio o, excepcionalmente, hipotiroidismo central por falta de maduración del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. Por eso, estos neonatos precisan un protocolo de identificación y manejo apropiado.^{10,12}

En España, la detección precoz del hipotiroidismo congénito se realiza mediante la detección de TSH de una muestra de sangre extraída a las 48 horas de vida del neonato.^{10,13,14} Uno de los problemas que existe en la práctica clínica es que leves aumentos de TSH o el hipotiroidismo central pueden escapar a la detección del cribado neonatal y la elevación de TSH puede retrasarse hasta la 4ª semana de vida.¹⁵ Por todo ello, resulta importante la detección de forma precoz de cualquier tipo de disfunción tiroidea y prevenir las complicaciones que de ella se derivan.

OBJETIVO

Describir las características y la repercusión de la enfermedad materna tiroidea autoinmune en los recién nacidos a término nacidos entre enero de 2019 y diciembre de 2020.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio observacional, longitudinal, descriptivo y retrospectivo que incluye a 200 recién nacidos hijos de madre con patología tiroidea autoinmune, nacidos en el período comprendido entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2020, previa aceptación para la realización del estudio por el Comité de Investigación. Se seleccionaron los recién nacidos a término con diagnóstico al alta de la Maternidad o Unidad Neonatal de "riesgo

tiroideo", por ser hijos de madre con disfunción tiroidea autoinmune. Se realizó seguimiento de los neonatos nacidos en el período de estudio, hasta los 15 días de vida en caso de normalidad hormonal (197 neonatos) y hasta los 3 años de vida en los 3 casos diagnosticados de hipotiroidismo congénito.

Se excluyeron los recién nacidos fallecidos en las primeras 4 semanas de vida y los trasladados a otros centros sanitarios que no completaron el seguimiento en nuestro hospital.

Se han recogido un total de 46 variables que incluyen datos maternos, de la gestación y del recién nacido. Las variables maternas recogidas son: edad (años); duración de la enfermedad tiroidea (años); enfermedad tiroidea autoinmune previa al embarazo (sí/no); ¿cuál? (hipertiroidismo, enfermedad de Graves-Basedow, hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto); enfermedad tiroidea autoinmune durante el embarazo (sí/no); ¿cuál? (hipertiroidismo, enfermedad de Graves-Basedow, hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto); y medicación recibida previa y durante el embarazo (tiroxina, PTU (propiltiouracilo), metimazol, radioyodo, tiroidectomía, ningún tratamiento recibido).

Las variables obstétricas recogidas son: edad gestacional (semanas); tipo de parto (eutócico, instrumental, cesárea); enfermedad materna asociada al embarazo (diabetes pre/gestacional, enfermedad hipertensiva, obesidad, otras); embarazo mediante fecundación *in vitro* (FIV) (sí/no); suplementos de yodo (sí/no); niveles de TSH (mUI/ml); niveles de tiroxina libre (T4L) (ng/dl); niveles de anticuerpos anti-TPO (UI/ml) y anti-TSHR (U/L).

Las variables del recién nacido recogidas son: sexo (mujer/varón); peso al nacimiento (gramos); longitud al nacimiento (centímetros); perímetro cefálico (centímetros); test de Apgar (al minuto, a los 5 minutos y a los 10 minutos, si precisa);

lactancia al alta (materna, artificial, mixta); necesidad de ingreso (sí/no); motivo de ingreso (si lo hubo); malformaciones congénitas (sí/no); cuál/es son esas malformaciones (si las presenta); niveles de TSH (mUI/ml) (a las 48 horas, 2 semanas, 1 mes, 2 meses); niveles de T4L (ng/dl) (a las 48 horas, 2 semanas, 1 mes, 2 meses); niveles de anticuerpos anti-TPO y anti-TSHR (a las 48 horas, 2 semanas, 1 mes, 2 meses); diagnóstico en el recién nacido (hipotiroidismo/hipertiroidismo/transicional/normal); tratamiento recibido (sí/no) y tipo de tratamiento recibido (levotiroxina/otros). Además, siempre antes del alta de Maternidad (entre las 42-54 horas de vidas) se realizó el cribado neonatal. Estas muestras se analizaron en el Laboratorio de Cribado Neonatal-Metabólico del Hospital Universitario Gregorio Marañón, de Madrid.

Los datos clínicos necesarios de cada uno de los sujetos a estudio, se obtuvieron de las historias electrónicas de los pacientes.

Para el análisis estadístico se utilizaron los programas *Excel* y *SPSS Statistics 25*. Las variables cuantitativas se expresan con media, mediana y desviación estándar (DE) y las variables cualitativas se expresan con frecuencia y porcentaje.

RESULTADOS

El estudio incluyó un total de 200 recién nacidos a término, seleccionados de los 3,013 nacimientos que tuvieron lugar entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2020, por ser hijos de madre con disfunción tiroidea autoinmune, lo que supone un 6.64% del total de nacimientos. La edad media de las gestantes fue 33.63 ± 5.01 años y la edad gestacional media fue 39.34 ± 1.1 semanas. 15 de las gestaciones (7.5%) fueron mediante FIV.

39 gestantes (19.5%) presentaban enfermedad asociada a la disfunción tiroidea. Las más frecuentes fueron la diabetes pregestacional y

gestacional, la obesidad y la enfermedad hipertensiva del embarazo.

133 gestantes (66.5%) presentaban enfermedad tiroidea autoinmune previa al embarazo con una mediana de duración de la enfermedad de 2.75 años (media 3.98 ± 4.88 años). El 83.5% (111 pacientes) estaban diagnosticadas de hipotiroidismo, el 3% de hipertiroidismo, 4.5% de tiroiditis de Hashimoto y 1.5% de enfermedad de Graves-Basedow. Un 7.5% desarrollaron hipotiroidismo secundario al tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow.

67 gestantes (33.5%) desarrollaron alteración tiroidea durante el embarazo, con diagnóstico de hipotiroidismo en el 97% de los casos y de hipertiroidismo en el 3% restante (**Figura 1**).

Los niveles obtenidos de la determinación de la función tiroidea materna en la gestación fueron: mediana de TSH: 3.14 mUI/ml (media 3.86 ± 4.83 mUI/ml) con un rango intercuartílico de 2.89 mUI/ml (p25 de 1.77 mUI/ml y p75 de 4.66 mUI/ml); media de T4L: 0.79 ± 0.17 ng/dl; mediana anticuerpos anti-TPO: 135 UI/ml (media 296.5 ± 354.9 UI/ml) con un rango intercuartílico de 392.25 UI/ml (p25 de 44 UI/ml y p75 de 436.25 UI/ml) y mediana anticuerpos anti-TSHR: 80 UI/ml (media 201.4 ± 298.79 UI/ml) con un rango intercuartílico de 289.31 UI/ml (p25 de 27 UI/ml y p75 de 332.55 UI/ml).

Valores de referencia: TSH: 0.4-6 μ UI/mL, T4L: 0.65-1.06 ng/dL, anti-TPO: 0-9 UI/mL, anti-TSHR: 0-1.6 U/L.

En el estudio realizado se ha observado una correlación entre los niveles de TSH materna y los niveles de TSH neonatales a los 14 días de vida, estadísticamente significativa ($p=0,046$).

181 gestantes (90.5%) recibieron tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina, 8 (4%)

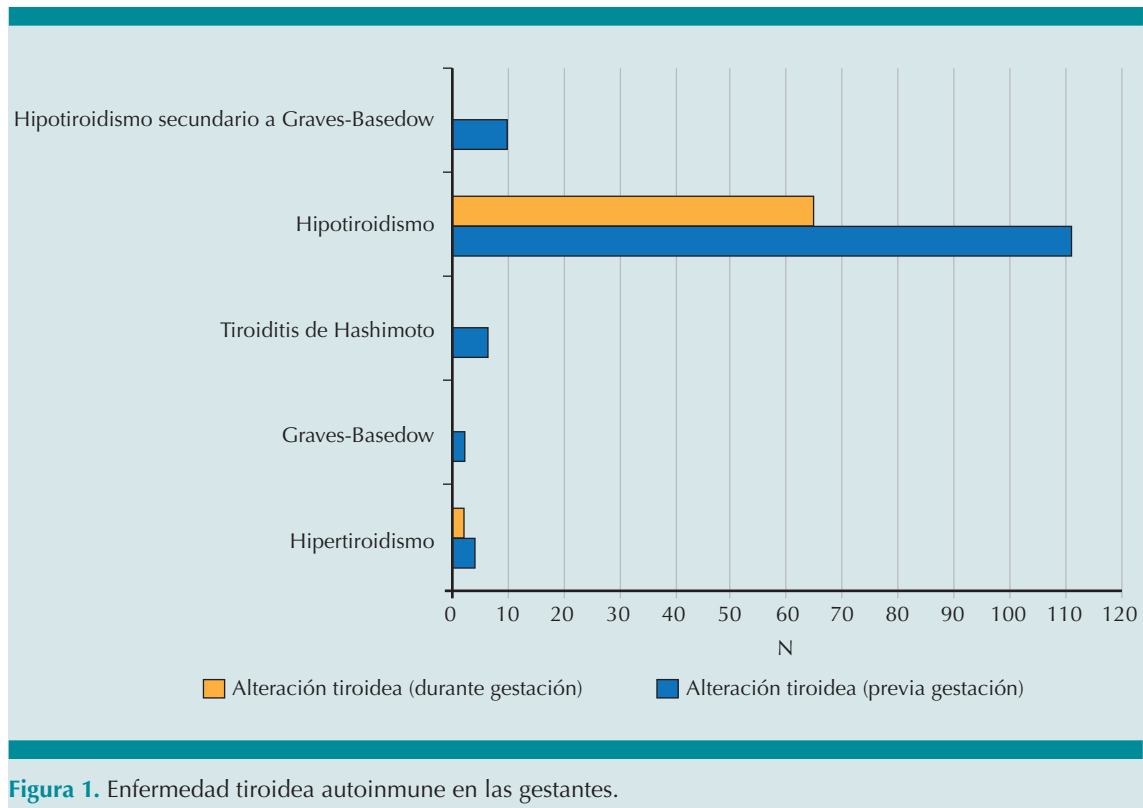


Figura 1. Enfermedad tiroidea autoinmune en las gestantes.

no recibieron ningún tipo de tratamiento y 11 (5.5%) fueron tratadas con varios fármacos (*metimazol*, *tirodril*, *radioyodo* y/o *tiroidectomía*; todos ellos previos a la gestación) incluyéndose, en casi todos los casos, la levotiroxina por hipotiroidismo secundario al tratamiento (*radioyodo* y *tiroidectomía*) de la enfermedad de Graves. 197 gestantes (98.5%) recibieron suplementos de 250mg diarios de yodo (3 gestantes optaron, de forma voluntaria, por no tomarlo).

En lo relativo a los recién nacidos, de los 200 incluidos en el estudio un 51% eran mujeres y el 49% restante varones. La media del peso al nacimiento fue 3.296 ± 498.92 gramos, la media de talla fue 49.56 ± 1.93 cm y del perímetro cefálico 34.59 ± 1.33 cm. 169 de los 200 recién nacidos presentaban un test de Apgar 9-10 o 10-10. En relación al tipo de alimentación al alta el 82.5%

recibieron lactancia materna exclusiva, el 11% lactancia artificial y el 6.5% lactancia mixta.

7 neonatos de los 200 (3.5%) precisaron ingreso en la Unidad Neonatal por distrés respiratorio de adaptación, ictericia no isoimmune, hipoglucemia que precisó sueroterapia intravenosa y sepsis.

5 neonatos (2.5%) presentaron bajo peso al nacimiento, 2 neonatos (1%) peso elevado para la edad gestacional; 3 neonatos (1.5%) longitud baja para la edad gestacional y 1 neonato (0.5%) microcefalia. Además, 3 neonatos (1.5%) presentaron hidronefrosis, 2 neonatos (1%) comunicación interventricular y 1 neonato (0.5%) estenosis aórtica valvular moderada. También encontramos otras alteraciones en un 2% de los neonatos como: un neonato con una lesión

quística en cavidad abdominal de significado incierto que precisó seguimiento ecográfico, un neonato con una fosita sacra, otro con hidrocele y otro con una malformación vascular que precisó seguimiento en consulta de dermatología.

El 95% restante no presentó ningún tipo de malformación al nacimiento.

En la mayoría de los casos se realizó la determinación de la función tiroidea a los 15 días de vida, excepto en las madres con antecedentes de enfermedad de Graves-Basedow que se determinó entre las 48 horas y los 5 primeros días de vida. Los niveles hormonales de media obtenidos fueron: TSH 4.16 ± 2.26 mUI/ml (mediana de 3.67 mUI/ml); T4L: 1.2 ± 0.19 ng/dl (mediana de 1.18 ng/dl).

Valores de referencia: TSH: 0.5-4.5 mUI/mL, T4L: 0.9-2 ng/dL.

En el 100% de los neonatos, el cribado neonatal extraído entre las 42 y las 54 horas, fue negativo.

A los hijos de madres con enfermedad de Graves-Basedow previa a la gestación (2 neonatos), se les realizó un cribado entre las primeras 48 horas y los 5 días de vida; ambos neonatos presentaron niveles de TSH dentro de la normalidad. Del total de madres que desarrollaron hipotiroidismo secundario al tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow (10), 8/10 (80%) presentaron niveles normales de TSH en la determinación realizada entre las 48 horas y los 5 días de vida. Solo 2/10 (20%) presentaron una TSH elevada que se normalizó a las 2 semanas sin necesidad de tratamiento ni seguimiento posterior.

Del total de las madres con hipotiroidismo autoinmune previo a la gestación (111), 107 neonatos (96.4%) mostraron una función tiroidea normal, mientras que 4 neonatos (3.6%) presentaron disfunción tiroidea a los 15 días de vida. A todos ellos se les realizó una nueva determinación

entre los 21 y 30 días de vida, normalizándose la TSH en 2 de ellos, sin necesidad de recibir tratamiento. En los otros 2 casos se mantuvo elevada, siendo diagnosticados de hipotiroidismo congénito.

Del total de las madres con hipotiroidismo autoinmune desarrollado durante la gestación (65), 61 neonatos (93.8%) mostraron una función tiroidea normal, no siendo necesario seguimiento posterior, mientras que 4 neonatos (6.2%) presentaron disfunción tiroidea a los 15 días de vida. A estos 4 pacientes, se les realizó una nueva determinación entre los 21 y 30 días de vida, normalizándose la TSH en 3 de ellos, sin necesidad de recibir tratamiento. Hubo 1 caso en el que se mantuvo elevada, siendo diagnosticado de hipotiroidismo congénito.

Los tres pacientes diagnosticados de hipotiroidismo congénito presentaron niveles de media a los 15 días de vida de TSH 10.75 ± 1.38 mUI/ml y T4L de 1 ± 0.1 ng/dl. En el primer y tercer caso, se realizaron determinaciones de hormonas tiroideas seriadas a los 15 y 21 días de vida, donde se comprobó que la TSH se mantenía elevada, por lo que se decidió iniciar tratamiento con levotiroxina a dosis de 12.5 mcg/día. En el segundo caso, se realizó determinación de hormonas tiroideas a los 15 días de vida donde se comprobó TSH elevada, por lo que se solicitó nuevo control analítico a los 21 días de vida. En dicho control, se comprobó descenso de TSH, por lo que se extrajo nuevo control hormonal al mes de vida. Finalmente, se constató nueva elevación de TSH, por lo que se decidió iniciar tratamiento con levotiroxina a dosis de 12.5 mcg/día.

Para completar el estudio, en los tres casos se solicitó una gammagrafía y ecografía de la glándula tiroidea. En todos los casos la ecografía de la glándula tiroidea mostraba una glándula tiroidea de tamaño y morfología normales, en posición anatómica, con ecogenicidad uniforme

sin evidencia de nódulos ni otros hallazgos significativos. En relación a la gammagrafía, en el primer caso se objetivó una escasa visualización de glándula tiroidea que aparece situada en situación cervical normal. En el contexto del paciente podría traducir un bloqueo funcional tiroideo. En el segundo caso, la gammagrafía mostró una distribución del trazador en el parénquima tiroideo regular y homogénea, sin delimitación clara de nódulos intratiroideos. En el tercer caso, la gammagrafía no visualizó tejido tiroideo con capacidad para captar el pertecnetato en lecho cervical. La ausencia de captación puede estar relacionada con ingesta exógena de compuesto yodado conocido por parte de la gestante lo que justificaría un bloqueo de la captación tiroidea (**Cuadro 1**).

Hasta los 3 años de edad, ninguno presentaba malformaciones ni alteraciones clínicas, con un desarrollo psicomotor normal, salvo el segundo paciente que presentaba microcefalia desde el nacimiento.

DISCUSIÓN

La enfermedad tiroidea autoinmune constituye uno de los trastornos endocrinológicos más frecuentes durante la gestación.^{1,2,12,15} En nuestro estudio el 6.64% de las gestantes presentan disfunción tiroidea, lo que es similar a lo publicado en otras series. Además, en las distintas series consultadas se concluye que el hipotiroidismo es la patología más prevalente,^{1,3,11,16} algo que es coincidente con nuestro estudio, ya que hasta un 88% de las gestantes presentan hipotiroidismo diagnosticado previamente o bien desarrollado durante la gestación. Adicionalmente, el análisis efectuado también confirma que la prevalencia de gestantes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow es de 1.5%, tal y como se describe en la literatura.^{1,11,17}

En la embarazada con enfermedad tiroidea autoinmunitaria se observa más frecuentemen-

te infertilidad, abortos y partos prematuros. Además, existe un mayor riesgo de morbilidad materna y perinatal.^{1,4,8} Esto concuerda con lo obtenido en nuestro análisis, en el que hasta casi un 20% de las gestantes presentan comorbilidades (diabetes pregestacional y gestacional, enfermedad hipertensiva asociada al embarazo y obesidad). En nuestro estudio, la edad media de las gestantes es de 33.63 años, algo superior a la edad media en España en el año 2019 y 2020 (que se sitúa en 30-31 años). Esto se podría explicar por el mayor riesgo de infertilidad que presentan las mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune.

No podemos conocer el dato de infertilidad, ni abortos, ni partos prematuros, ya que en nuestro estudio no hemos analizado esos datos.

En los neonatos hijos de madre con patología tiroidea autoinmune, se observa mayor incidencia de bajo peso, prematuridad, enfermedad neonatal, malformaciones congénitas, retraso madurativo y disfunción tiroidea.^{1,2,18} En nuestro estudio, aproximadamente un 5% de los neonatos presentan anomalías congénitas, así como bajo peso, alteración hormonal e ingreso en Unidad Neonatal por diversas patologías, lo que es compatible a lo publicado en la literatura.^{15,16,19} Los tres pacientes diagnosticados de hipotiroidismo congénito no presentan alteraciones del desarrollo psicomotor, ni malformaciones asociadas ni alteraciones clínicas, salvo el segundo paciente que presenta microcefalia. Esto puede explicarse gracias al inicio precoz del tratamiento con levotiroxina.

En la muestra analizada se ha observado que 8 neonatos (4%) presentan elevación de los niveles de TSH a los 15 días de vida, normalizándose al mes en 5 neonatos (62.5%). Esto difiere con lo descrito en algunas series, en las que consideran que hasta el 75% de los neonatos hijos de madres afectadas de hipotiroidismo autoinmune presentarán elevaciones transitorias de los ni-

Cuadro 1. Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito

Caso	EG (semanas)	Enfermedad tiroidea	Medicación recibida	Suplemento de yodo (250 mcg)	Función tiroidea	Características descriptivas	Función tiroidea 15 días	Función tiroidea 21 días	Función tiroidea 30 días (*)	Tratamiento recibido	Pruebas complementarias
Paciente 1	39	Hipotiroidismo previo a gestación. Duración: 1 año.	Levotiroxina	Sí	TSH: 3.906 mU/ml T4: 0.86 ng/dL Anti-TPO: 136 UI/mL	Sexo: varón Peso: 2.825g Lactancia materna. No malformaciones.	TSH: 9.164 mU/ml T4: 0.8 ng/dL Anti-TPO: 10 UI/mL	TSH: 12,27 mU/ml T4: 1.05 ng/dL (tras tratamiento)	TSH: 4.046 mU/ml T4: 1.09 ng/dL (tras tratamiento)	Levotiroxina (inicio a los 21 días de vida)	Ecografía: normal. Gammagrafía: bloqueo funcional tiroideo.
Paciente 2	37	Hipotiroidismo gestacional.	Levotiroxina	Sí	TSH: 4.338 mU/ml T4: 0.86 ng/dL Anti-TPO: 10 UI/mL	Sexo: varón Peso: 2.380g Lactancia materna. Microcefalia.	TSH: 11.794 mU/ml T4: 1.06 ng/dL Anti-TPO: <0.1 UI/mL	TSH: 8.816 mU/ml T4: 0.96 ng/dL	TSH: 17.813 mU/ml T4: 1.2 ng/dL (sin tratamiento)	Levotiroxina (inicio a los 30 días de vida).	Ecografía: normal. Gammagrafía: normal.
Paciente 3	39	Hipotiroidismo previo a gestación. Duración: 17 años.	Levotiroxina	Sí	TSH: 0.709 mU/ml T4: 0.7 ng/dL Anti-TPO: 240 UI/mL	Sexo: mujer Peso: 3020g Lactancia materna. No malformaciones.	TSH: 11.272 mU/ml T4: 1.06 ng/dL Anti-TPO: 158 UI/mL	TSH: 11.226 mU/ml T4: 0.9 ng/dL	TSH: 4.695 mU/ml T4: 1.06 ng/dL (tras tratamiento)	Levotiroxina (inicio a los 21 días de vida).	Ecografía: normal. Gammagrafía: bloqueo funcional tiroideo.

*En los pacientes 1 y 3 la determinación realizada a los 30 días de vida es de control tras el inicio de tratamiento, pero en el paciente 2 es una determinación por la que se decide iniciar el tratamiento realizándole control posterior a la semana de inicio de tratamiento con normalización de TSH (1.409 mU/ml).

veles de TSH sin desarrollar disfunción tiroidea posterior.^{1,15,20}

En nuestro hospital se realiza un seguimiento según protocolo propio a todos los neonatos hijos de madre con patología tiroidea autoinmune. En el caso de que la madre esté afecta de hipotiroidismo, además del cribado neonatal a las 48 horas de vida, se determina la TSH y T4L a las 2 semanas de vida. Si el control es normal no se realiza más determinaciones analíticas ni controles clínicos. Si el resultado está alterado, se solicita nuevo control en 1 semana. En los recién nacidos hijos de madre con enfermedad de Graves, además del cribado neonatal a las 48 horas de vida, se determina TSH, T4L y anticuerpos anti-TSHR en los hijos de madres con antecedentes de enfermedad de Graves pasada o presente y anticuerpos anti-TSHR positivos en el tercer trimestre. La primera determinación analítica debe realizarse a las 48 horas (junto con las pruebas metabólicas) si se trata de una enfermedad de Graves actual y entre el 3° y 5° día de vida (7° como muy tarde) en el resto de los casos. Si el primer control es normal y el recién nacido está asintomático, se realiza valoración periódica clínico-analítica. Si a los 14 días de vida la T4L es normal y el recién nacido está asintomático, no son necesarios más controles analíticos.

En nuestro estudio en el 100% de los neonatos el cribado fue negativo, si bien, tres neonatos fueron diagnosticados de hipotiroidismo congénito, siendo necesario el inicio de tratamiento con levotiroxina. En estos tres casos se observó que la TSH estaba en rango a las 48 horas de vida, presentando elevación en la determinación analítica realizada a los 15 días de vida siguiendo el protocolo establecido en nuestro hospital. En algunas series consultadas también se observó que varios casos de hipotiroidismo congénito escaparon al cribado neonatal, lo que podía deberse a la existencia de un punto de corte fijo, que no tiene en cuenta la variabilidad

interdía e intradía de los niveles de TSH.⁶ En nuestro caso, consideramos que el tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina que siguieron las madres durante toda la gestación pudo provocar un retraso en la elevación de los niveles de TSH, haciendo que estos tres neonatos escaparan al cribado neonatal realizado a las 48 horas de vida.

Hay que destacar la importancia de no retrasar el tratamiento hormonal sustitutivo una vez confirmado el hipotiroidismo congénito en el cribado o posteriormente (dentro del primer mes de vida) si escapa a éste. Además, es fundamental realizar una gammagrafía y ecografía de glándula tiroideas. La gammagrafía nos sirve para diagnosticar la existencia o no de tejido tiroideo. Ésta debe realizarse en el momento de la toma de muestra para confirmación o todo lo más tarde en la primera semana tras el inicio del tratamiento. La ecografía permite evaluar las características morfológicas de la glándula, pero no puede sustituir la realización de una gammagrafía.

Todo esto, nos permite plantear la necesidad de establecer un protocolo común de seguimiento en los recién nacidos hijos de madre con patología tiroidea autoinmune, adicional al cribado neonatal realizado a las 48 horas de vida, para la detección precoz.

CONCLUSIONES

De los trastornos endocrinológicos de la gestación, la patología tiroidea autoinmune es uno de los más importantes por las notables repercusiones maternas, fetales y neonatales.

En la actualidad, se ha reducido considerablemente el número de recién nacidos afectados de hipotiroidismo congénito gracias al cribado neonatal realizado a las 48 horas de vida, así como, al cribado precoz realizado a todas las gestantes durante el primer trimestre de la gestación.

A pesar de todo ello, como se muestra en nuestro estudio, aún existen recién nacidos con hipotiroidismo congénito, hijos de madre con patología tiroidea autoinmune, que escapan al cribado neonatal a las 48 horas de vida, lo que plantea la necesidad de establecer un protocolo común de seguimiento de estos neonatos que complementa al cribado neonatal y permita una detección precoz.

REFERENCIAS

1. Cavarzere P, Palma L, Nicolussi Principe L, Vincenzi M, Lauriola S, Gaudino R, Murri V, et al. Benefits of rescreening newborns of mothers affected by autoimmune hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2022 Aug 5;11(5):e220060
2. Van Trotsenburg ASP. Management of neonates born to mothers with thyroid dysfunction, and points for attention during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul;34(4):101437.
3. Ben-Zeev ZS, Peniakov M, Felszer C, Weiner SA, Lahad A, Almashanu S, Tenenbaum Rakover Y. Usefulness of thyroid function assessment in infants born to mothers with thyroid dysfunction during pregnancy. *Eur Thyroid J*. 2022 Jun 23;11(4):e220055.
4. Yokomichi H, Mochizuki M, Kojima R, Horiuchi S, Ooka T, Akiyama Y, Miyake K, Kushima M, Otawa S, Shinohara R, Yamagata Z. Mother's iodine exposure and infants' hypothyroidism: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Endocr J*. 2022 Jan 28;69(1):9-21.
5. Leung AM. Thyroid function in pregnancy. *J Trace Elem Med Biol*. 2012 Jun;26(2-3):137-40.
6. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-389.
7. Yim CH. Update on the Management of Thyroid Disease during Pregnancy. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016 Sep;31(3):386-391.
8. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Nov;1(3):238-49.
9. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):2543-65.
10. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010 Oct;31(5):702-55.
11. Yadav V, Dabar D, Goel AD, Bairwa M, Sood A, Prasad P, Agarwal SS, Nandeshwar S. Prevalence of Hypothyroidism in Pregnant Women in India: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Thyroid Res*. 2021 Feb 19;2021:5515831.
12. Anandappa S, Joshi M, Polanski L, Carroll PV. Thyroid disorders in subfertility and early pregnancy. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020 Oct 13;11:2042018820945855.
13. Tembory Molina MC, Rivero Martín MJ, de Juan Ruiz J, Ares Segura S. Enfermedad tiroidea autoinmunitaria materna: repercusión en el recién nacido [Maternal autoimmune thyroid disease: relevance for the newborn]. *Med Clin (Barc)*. 2015 Apr 8;144(7):297-303. Spanish.
14. Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 21;2015(9):CD011263.
15. Ares S S, Tembory M C, Chueca G MJ, Grau B G, Alija M MJ, Caimari J M, et al. Recommendations for the diagnosis and follow up of the foetus and newborn child born to mothers with autoimmune thyroid disease. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89(4):254.e1-254.e7.
16. Tembory Molina MC, Rivero Martín MJ, de Juan Ruiz J, Ares Segura S. Enfermedad tiroidea autoinmunitaria materna: repercusión en el recién nacido. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(7):297-303.
17. Lara Orejas E, Retuerta Oliva A, Rodríguez Riero C, Ruibal Francisco JL. Estudio longitudinal de una población de 92 pacientes, hijos de madres con hipotiroidismo autoinmune. *Revista Española Endocrinología pediátrica*. 2012;3 Supl 1:188-198.
18. Sanz Fernández M, Rodríguez Sánchez A, González Ruiz de León E. Patología tiroidea en el niño y en el adolescente. *Revista Pediatría Integral*. 2015;19 Supl 7:467-476.
19. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Actualización sobre hipotiroidismo y disfunción tiroidea en la infancia y adolescencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014;5(2).
20. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: The generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4227-34.

Histiocitosis de Langerhans. Experiencia en edad Pediátrica de 7 años en un hospital de concentración en México

Langerhans histiocytosis. Experience in pediatric age of 7 years in a concentration hospital in Mexico.

Arturo García Galicia,¹ Esmeralda Gracián Castro,² María Guadalupe Pérez Dorantes,³ Vanessa Terán Cerqueda,⁴ Álvaro José Montiel Jarquín,⁵ Nancy Rosalía Bertado Ramírez⁶

Resumen

ANTECEDENTES: La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad rara que afecta múltiples órganos y/o sistemas. No se encuentran descripciones de la experiencia en los hospitales mexicanos de concentración.

OBJETIVO: Describir las características clínicas y respuesta al tratamiento de pacientes con HCL en un hospital de concentración en Puebla, México.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal en un hospital de 3er nivel de atención médica durante 2014 a 2021. Se revisaron expedientes de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico histopatológico de HCL. Se utilizó estadística descriptiva.

RESULTADOS: Se evaluaron expedientes de 13 pacientes, 61.5% mujeres, edad media de 41.23 meses (DE 48.29), y 12(92.3%) con enfermedad multisistémica. Del total, 8(61.5%) requirieron tratamiento de segunda línea o más. Se observaron 2(14.2%) defunciones por progresión de la enfermedad y 1(7.14%) por complicaciones del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

CONCLUSIONES: Se registraron 13 casos de HCL en niños en 7 años, es una enfermedad de mayor frecuencia en niños. La edad media de presentación fue 41.23 meses; predomina en género femenino. La mortalidad global fue de 23% con seguimiento medio de 34.15 meses. La enfermedad multisistémica de alto riesgo fue la más frecuente con 61.5%, mortalidad de 37.5% y seguimiento medio de 32 meses.

PALABRAS CLAVE: Histiocitosis de Células de Langerhans, Resultado del Tratamiento, Características de la Población.

Abstract

BACKGROUND: Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease that affects multiple organs and/or systems. There are no descriptions of the experience in Mexican referral hospital

OBJECTIVE: To describe the clinical characteristics and response to treatment of patients with LCH.

MATERIALS AND METHODS: A descriptive, retrospective and longitudinal study was conducted in a tertiary health care center during 2014 to 2021. Files of pediatric patients with histopathological diagnosis of LCH were reviewed. Descriptive statistics were used.

RESULTS: Records of 13 patients were evaluated, 61.5% women, mean age 41.23 months (SD 48.29), and 12(92.3%) with multisystem disease. Of the total, 8(61.5%) required second-line treatment or more. There were 2(14.2%) deaths due to disease progression and 1(7.14%) due to complications of hematopoietic progenitor cell transplantation.

¹ Médico Pediatra. Maestro en Ciencias Médicas e Investigación.

² Médico Pasante del Servicio Social.

³ Médico Hematólogo.

⁴ Médico Hematólogo Pediatra.

⁵ Médico Cirujano General. Maestro en Ciencias Médicas e Investigación.

⁶ Médico Neuróloga.

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional "Gral. Div. Manuel Ávila Camacho". Puebla, México.

Recibido: 11 de enero 2024

Aceptado: 27 de mayo 2024

Correspondencia

Álvaro José Montiel Jarquín
dralmoja@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

García-Galicia A, Gracián-Castro E, Pérez-Dorantes MG, Terán-Cerqueda V, Montiel-Jarquín AJ, Bertado-Ramírez NR. Histiocitosis de Langerhans. Experiencia en edad Pediátrica de 7 años en un hospital de concentración en México. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (6): 570-576.

CONCLUSIONS: There were 13 cases of LCH in children in 7 years, it is a more frequent disease in children. The mean age of presentation was 41.23 months; predominantly female. Global mortality was 23%, mean follow-up of 34.15 months. High-risk multisystemic disease was the most frequent with 61.5%, mortality of 37.5% and mean follow-up of 32 months.

KEYWORDS: Histiocytosis, Langerhans-Cell, Treatment Result, Population Characteristics.

ANTECEDENTES

La histiocitosis de las células de Langerhans (HCL) es una enfermedad rara que afecta múltiples órganos y/o sistema en niños y adultos. Se caracteriza por el acúmulo de células dendríticas inmaduras en los sitios de lesión. En los niños, la afección es frecuente y predomina en el género masculino con respecto al femenino con una relación 2:1.^{1,2}

Dentro de los factores de riesgo se describen las infecciones urinarias durante el embarazo, transfusiones sanguíneas durante la infancia, antecedentes familiares de enfermedades tiroideas, fertilización *in vitro*, entre otros. La suplementación con vitaminas, vacunación completa y la raza negra son factores protectores para la aparición de la enfermedad.^{3,4}

La HCL se clasifica en enfermedad unisistémica y multisistémica, esta última puede ser de riesgo bajo y alto. La enfermedad multisistémica de riesgo alto afecta hígado, bazo y/o médula ósea.^{5,6}

El diagnóstico es clínico, radiológico y se confirma con desde la perspectiva histopatológica. El tratamiento médico es con esteroides tópicos, radio y/o quimioterapia, y el quirúrgico depende del estadio de la enfermedad.^{5,7}

El pronóstico depende también del estadio de la enfermedad, la supervivencia es del 100% en la enfermedad unisistémica; en la multisistémica la recurrencia es del 20%, la mortalidad menor al 50% a 5 años.^{2,8}

En México existen datos epidemiológicos escasos de los pacientes con este tipo de trastorno histiocítico, es necesario conocer características clínicas, tratamientos empleados y respuesta al mismo, con el fin de ampliar los conocimientos sobre esta patología para poder dar un diagnóstico y tratamiento oportunos y poder prevenir algunas complicaciones reversibles.

OBJETIVO

Describir las características clínicas y respuesta al tratamiento de pacientes con Histiocitosis de Células de Langerhans en un hospital de tercer nivel de atención médica durante los años 2014 a 2021.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal, en pacientes atendidos en un hospital de 3er nivel de atención médica durante el período 2014 a 2021. Se incluyeron pacientes con diagnóstico histopatológico de HCL de cualquier edad, ambos sexos, con expedientes clínicos completos.

Los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos de los pacientes incluidos, las variables utilizadas fueron: edad, sexo, estratificación del riesgo, órgano de riesgo y tratamiento empleado.

Para el análisis de datos se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión. Se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, medias, desviación estándar para las cuantitativas continuas. Para el análisis de supervivencia se utilizó el estimador Kaplan-Meier. El análisis estadístico fue realizado en el programa estadístico SPSS, v. 25 para Windows. Los datos obtenidos fueron utilizados únicamente con fines científicos y en todo momento se conservó el anonimato de los pacientes participantes. Este protocolo fue debidamente autorizado por el comité de ética e investigación de la unidad médica participante.

RESULTADOS

Se evaluaron expedientes de 14 pacientes. Se excluyó un paciente femenino por exceder la edad (360 meses, 30 años); su diagnóstico fue a los 24 años.

De los 13 pacientes incluidos en el estudio, fueron 8(61.5%) mujeres y 5(38.5%) hombres. La edad media de presentación fue de 41.23 (DE \pm 48.29) meses.

El lugar de origen de los pacientes fue: 10(76.9%) pacientes del Estado de Puebla, 2(15.3%) pacientes de Tlaxcala y 1(7.6%) paciente de Oaxaca.

Se detectó 1(7.7%) paciente con enfermedad unisistémica, 4(30.8%) con enfermedad multisistémica de bajo riesgo y 8(61.5%) con enfermedad multisistémica de alto riesgo. Los detalles se muestran en el **Cuadro 1**.

Respecto al tratamiento de primera línea: 11(84.6%) pacientes recibieron vinblastina y prednisona. Se valoró el tipo de respuesta, de

los cuales 6(46.2%) respondieron de forma regresiva al tratamiento. Los detalles se explican en el **Cuadro 2**.

Respecto al tratamiento de segunda línea, 10(76.9%) recibieron tratamiento, 7(53.8%) recibieron vinblastina/prednisona/metotrexato (Protocolo A) y 2(15.4%) recibieron epirubicina/ciclofosfamida/vincristina/prednisona (Protocolo B). Sólo 1(7.7%) paciente recibió subsecuentemente durante los 6 años de seguimiento: etopósido/dexametasona, protocolo A, protocolo B y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; falleció por complicaciones de este trasplante a los 7 años. Los detalles con respecto a la estratificación, respuesta al tratamiento y reactivación de la enfermedad se muestran en el **Cuadro 2**.

El tiempo medio de seguimiento en los pacientes fue de 34.15 (DE \pm 21.61) meses. El paciente de más reciente diagnóstico fue con dos meses de seguimiento, y el de mayor tiempo fue de 6.5 años.

Se registraron 2(14.2%) defunciones por progresión de la enfermedad (2 y 16 meses de seguimiento) y 1(7.14%) por complicaciones del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; 4(30.8%) están en fase de mantenimiento y 6(46.2%) en vigilancia.

La supervivencia global en meses y los detalles se muestran en la **Figura 1**.

Así también, los detalles en cuanto a supervivencia por estratificación y tratamiento de los pacientes se muestran en las **Figuras 2 y 3**.

DISCUSIÓN

Las lesiones de la HCL pueden ser únicas o múltiples, y pueden poner en riesgo la vida de los pacientes^{9,10}. Por ello deben conocerse las manifestaciones clínicas, que pueden ser

Cuadro 1. Características clínicas de los pacientes con HCL incluidos en el estudio

Caso	Sexo	Edad (meses)	Órgano afectado	Estratificación	Riesgo a SNC
1	M	168	Ganglios	Unisistémica	-
2	F	9	No	Multisistémica de bajo grado	+
3	F	60	No	Multisistémica de bajo grado	-
4	M	24	No	Multisistémica de bajo grado	-
5	M	24	No	Multisistémica de bajo grado	-
6	F	48	Hígado	Multisistémica de alto grado	-
7	F	3	Hígado, bazo y MO	Multisistémica de alto grado	-
8	F	4	Hígado, bazo y MO	Multisistémica de alto grado	-
9	F	12	Hígado y bazo	Multisistémica de alto grado	-
10	F	24	Hígado	Multisistémica de alto grado	-
11	M	4	Hígado, bazo y MO	Multisistémica de alto grado	-
12	F	108	Hígado	Multisistémica de alto grado	+
13	M	48	Hígado	Multisistémica de alto grado	+

M: masculino, F: femenino, MO: médula ósea, SNC: sistema nervioso central, -: negativo, +: positivo.

lesiones cutáneas, pulmonares, endócrinas y hematológicas principalmente¹¹⁻¹², y la respuesta al tratamiento, que depende de la extensión y severidad en que se presente la enfermedad.¹³

En este estudio se observó un predominio en el género femenino con respecto al masculino, a razón de 1.6:1. Algunos autores reportan un rango de presentación mayor en hombres con respecto a las mujeres, a razón de 2:1.^{14,15} Esta diferencia radica probablemente en el número reducido de pacientes estudiados.

Puede afectar a cualquier edad, sin embargo, es más frecuente en menores de 18 años. La edad media reportada en la bibliografía es de 37 meses en niños^{15,16}, mientras que en esta población fue de 41.23 meses. Son necesarios más estudios para verificar si esta variación en la edad del diagnóstico no corresponde a un retraso en el diagnóstico respecto con el inicio de los síntomas.

En cuanto a la afectación de número y tipo de órganos, la mortalidad se incrementa en el caso de órganos de grado alto como puede ser

hígado, bazo y/o médula ósea.¹⁷ En este estudio se encontró que 8(61.5%) pacientes tenían enfermedad multisistémica de alto grado, lo que ocasionó el 37.5% de las defunciones.

Los pacientes con HCL reciben como tratamiento de primera línea prednisona y vinblastina, o vincristina, prednisona y metotrexato. Algunos estudios reportan una reactivación del 25 al 29% y una supervivencia del 88%.¹⁸⁻¹⁹ De los pacientes de primera línea que recibieron vinblastina y prednisona, 1(9.1%) paciente se mantuvo estable mientras que 6(54.5%) pacientes presentaron progresión de la enfermedad

Como tratamiento de segunda línea, los pacientes reciben doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona reportando una supervivencia del 94.4%.³ En la respuesta al tratamiento de segunda línea, 8(61.5%) pacientes tuvieron regresión de la enfermedad y 1(7.7%) paciente se mantuvo estable.

La literatura reporta la reactivación global de la enfermedad en 29.7% al 45% de los

Cuadro 2. Respuesta al tratamiento de primera y segunda línea

Estratificación	Edad (meses)	Sexo	Tratamiento	Respuesta al tratamiento
Unisistémica	168	M	1ra línea: PDN + TDM	Regresión
			2da línea: VBL + PDN	Estable
Multisistémica de bajo riesgo	9	F	1ª línea: VBL + PDN	Regresión
			2ª línea: Protocolo B	Regresión
	60	F	1ª línea: VBL + PDN	Progresión
			2ª línea: Protocolo A	Regresión
	24	M	VBL + PDN	Progresión
	24	M	1ª línea: VBL + PDN	Regresión
			2ª línea: Protocolo A	Regresión
	Multisistémica de alto riesgo	48	F	1ª línea: VBL + PDN
2ª línea: Protocolo A				Regresión
3		F	VBL + PDN	Progresión
4		F	1ª línea: VBL + PDN	Progresión
			2ª línea: Protocolo A + B	Regresión
12		F	1ª línea: VBL + PDN + MTX	Regresión
			2ª línea: Otro	Regresión
24		F	VBL + PDN	Regresión
4	M	VBL + PDN	Estable	
108	F	1ª línea: VBL + PDN	Regresión	
		2ª línea: Protocolo A	Regresión	
48	M	1ª línea: VBL + PDN	Regresión	
		2ª línea: Protocolo A	Regresión	

M: masculino, F: femenino, PDN: prednisona, TDM: Talidomida, VBL: vinblastina, MTX: metotrexato.

pacientes.^{3,20} En este estudio se encontró una reactivación mayor (53.8%).

La mortalidad registrada en algunos estudios es de 55% con trasplante de células hematopoyéticas³, sin embargo, otros estudios reportan una supervivencia de 97% y los pacientes que tienen afectación a hígado y bazo incrementan significativamente la mortalidad.²⁰ En este estudio fallecieron 3 pacientes, el 66.6% por la enfermedad multisistémica de alto grado con

daño a 3 órganos de alto riesgo y el 33.3% por complicaciones derivadas del trasplante.

Hay varias limitaciones a considerar en este estudio, es importante mencionar que se requiere de un seguimiento mayor de los pacientes. Otra limitación es el número pequeño de la muestra, sin embargo, esta es una patología muy rara y la población reclutada fue la atendida durante los últimos 7 años en un hospital de concentración de la región centro sur del país. Al revisar la

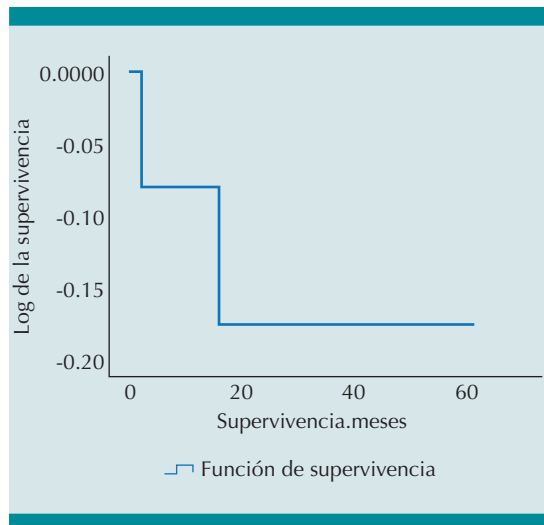


Figura 1. Supervivencia global de los pacientes con HCL.

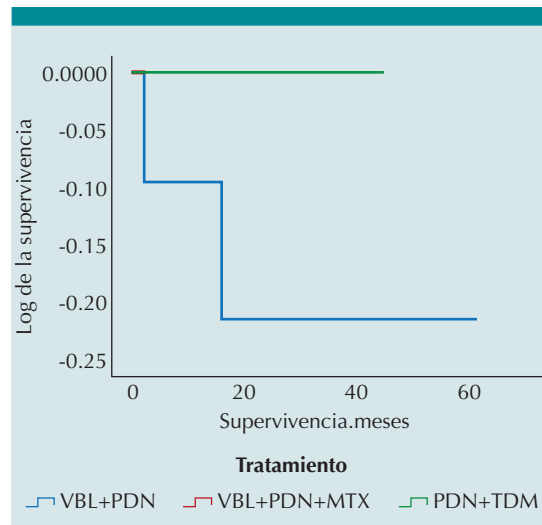


Figura 3. Supervivencia de los pacientes con HCL de acuerdo con el tratamiento de la enfermedad.

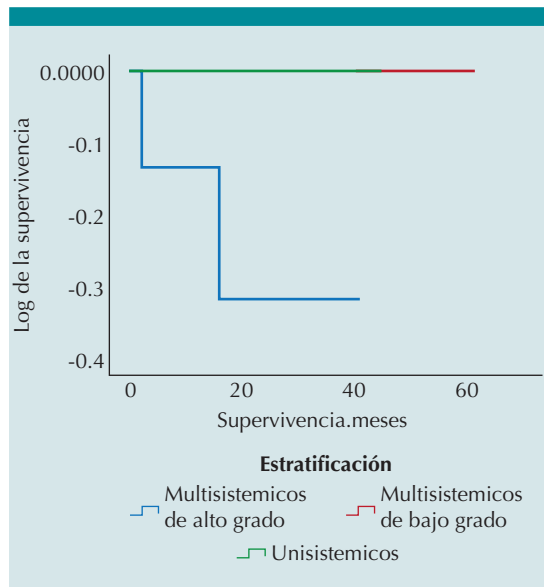


Figura 2. Supervivencia de los pacientes con HCL de acuerdo con la estratificación de la enfermedad.

literatura mexicana no se encontraron estudios similares para comparar los resultados de este estudio, por lo que únicamente se compara con literatura internacional.

CONCLUSIÓN

La HCL es una enfermedad de mayor frecuencia en edad pediátrica. La edad media de presentación fue 41.23 meses; predomina en género femenino. La mortalidad global fue de 23% consiguiendo medio de 34.15 meses. La enfermedad multisistémica de alto riesgo fue la más frecuente con 61.5%, mortalidad de 37.5% y seguimiento medio de 32 meses.

REFERENCIAS

- Emile JF, Ablá O, Fraitag S, Home A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasm of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016; 127(22): 2672-81. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636.
- Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(6): 1035-1044. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.059
- Astigarraga I, García a-Obregón S, Pérez-Martínez A, Gutiérrez-Carrasco I, Santa-María V, et al. Histiocitosis de células de Langerhans. Avances en la patogenia y práctica clínica. *An Pediatr*. 2022; 97(2): 130.e1-130.e7. doi: 10.1016/j.anpedi.2022.05.002.
- Bello-Lopez LJ, Moraleda-Jiménez JM. Pregrado de Hematología. En: Sociedad Española de Hematología y Hema-

- toterapia. Patología del Sistema Mononuclear Fagocítico. 4th ed. España: Luzán; 2017. p. 468-70
5. Nicholson HS, Egeler RM, Nesbit ME. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1998; 12(2): 379-84. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70517-7.
 6. McClain K. Histiocytic disorders: insights into novel biology and implications for therapy of Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020; 2020(1): 395-399. doi: 10.1182/hematology.2020000159
 7. Kobayashi M, Tojo A. Langerhans cell histiocytosis in adults: Advances in pathophysiology and treatment. *Cancer Sci.* 2018; 109(12): 3707-3713. doi: 10.1111/cas.13817.
 8. Hermiston ML. Double trouble for Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2021; 137(13): 1705-1706. doi: 10.1182/blood.2020009251.
 9. Jayachandran S, Balaji N. Langerhans Cell Histiocytosis. *WJOU.* 2011; 2(1): 57-62. doi: 10.5005/jp-journals-10015-1055.
 10. Monsereenusorn C, Rodriguez-Galindo C. Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2015; 29(5): 853-73. doi: 10.1016/j.hoc.2015.06.005.
 11. Dávalos M, Venegas A, Velasco L, Ramírez AG, Durán C. Dermatitis en el área del pañal sin respuesta a tratamiento convencional. ¿Sospecha de abuso sexual? *Acta pediátr Méx.* 2023;44(1):23-8. doi: <http://dx.doi.org/10.18233/apm44no1pp23-282504>
 12. Corcuera CT, Garza R, González L, Velasco L. Histiocitosis de células de Langerhans senescentes. Informe de caso. *Acta pediátr Méx.* 2016;37(2):94. doi: <http://dx.doi.org/10.18233/apm37no2pp94-101>
 13. Morán E, Durán C, Orozco L, Palacios C, Sáez M, García MT. Histiocitosis de células de Langerhans: nuevos conceptos moleculares y clínicos. *DQMQ.* 2017; 16(1): 36-42.
 14. Lian C, Lu Y, Shen S. Langerhans cell histiocytosis in adults: a case report and review of the literature. *Oncotarget.* 2016; 7(14): 18678-83. doi: 10.18632/oncotarget.7892.
 15. Hashimoto K, Nishimura S, Sakata N, Inoue M, Sawada A, Akagi M. Treatment Outcomes of Langerhans Cell Histiocytosis: A Retrospective Study. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57(4): 356. doi: 10.3390/medicina57040356
 16. Widodo I, Sahara N, Dwianingsih EK, Ferronika P. Case series of cutaneous Langerhans cell histiocytosis in Indonesian children; The clinicopathological spectrum. *Dermatol Reports.* 2020; 12(2): 8777. doi: 10.4081/dr.2020.8777.
 17. Ong AA, Rosi-Schumacher M, Pizzuto M. Langerhans Cell Histiocytosis of the Skull. *Ear Nose Throat J.* 2021; 100(4): 219-221. doi: 10.1177/0145561319869605.
 18. Barrios K, Patiño O, Muñoz N, Moneriz C. Congenital Langerhans cell histiocytosis. *Biomedica.* 2020; 40(3): 464-471. doi: 10.7705/biomedica.5150.
 19. McClain KL, Allen CE. Williams Hematology. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, Caligiuri M, editor. *Inflammatory and Malignant Histiocytosis.* 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 1-40.
 20. Abila O, Weitzman S. Treatment of Langerhans cell histiocytosis: role of BRAF/MAPK inhibition. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015: 565-70. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.565



<https://doi.org/10.18233/apm.v45i6.2830>

Implementación de nuevas tecnologías en el tratamiento de quemaduras pediátricas: Una revisión narrativa

Implementation of new technologies in the treatment of pediatric burns: A narrative review.

Eddy Efrén Balseca Artos,¹ Édison Javier Fiallos Brito²

Resumen

Las quemaduras en niños y adultos exhiben diferencias fisiopatológicas derivadas de las características anatómicas y fisiológicas propias de cada grupo etario, por lo cual, las quemaduras son graves y requieren atención médica inmediata. El cálculo de la superficie total quemada precisa es crucial, sin embargo, los métodos actuales como la tabla de Lund y Browder, la regla de los nueve o los diagramas bidimensionales están sujetos a una variación entre evaluadores y sobrestiman gravemente el área quemada. Una estimación inexacta de la extensión quemada genera traslados innecesarios a centros de quemados, sobrecarga de líquidos, incremento de la estancia hospitalaria y secuelas a mediano y largo plazo. Para abordar estos desafíos, se ha evaluado una serie de aplicaciones para teléfonos móviles e inteligencia artificial, así como la implementación de la realidad virtual, uso de sustitutos cutáneos y terapias bioactivas que permitan reducir los costos en el área hospitalaria. El desarrollo e implementación de herramientas terapéuticas ejemplifica cómo la medicina está evolucionando, no obstante, es importante destacar la necesidad de extender la investigación en este campo para optimizar el pronóstico y calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: quemaduras en pediatría, redes neuronales, aplicaciones móviles, inteligencia artificial, tratamiento

Abstract

Burns in children and adults exhibit pathophysiological differences derived from the anatomical and physiological characteristics of each age group, which is why burns are serious and require immediate medical attention. Calculating accurate total burned area is crucial, however, current methods such as the Lund and Browder table, the rule of nine, or two-dimensional plots are subject to inter-rater variation and severely overestimate the burned area. An inaccurate estimate of the extent of the burn generates unnecessary transfers to burn centers, fluid overload, increased hospital stays, and medium and long-term sequelae. To address these challenges, a series of applications for mobile phones and artificial intelligence have been evaluated, as well as the implementation of virtual reality, the use of skin substitutes and bioactive therapies that allow reducing costs in the hospital area. The development and implementation of therapeutic tools exemplifies how medicine is evolving; however, it is important to highlight the need to extend research in this field to optimize prognosis and quality of life.

KEYWORDS: burns in pediatrics, neural networks, mobile apps, machine intelligence, treatment.

¹ Interno Rotativo de Medicina

² Doctor especialista en Pediatría y Cuidados Intensivos Pediátricos.

Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina. Ambato, Ecuador.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-9490-1613>

<https://orcid.org/0000-0003-3906-360X>

Recibido: 23 de octubre 2023

Aceptado: 10 de abril 2024

Correspondencia

Eddy Efrén Balseca Artos
efrenbalseca16@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Balseca-Artos EE, Fiallos-Brito EJ. Implementación de nuevas tecnologías en el tratamiento de quemaduras pediátricas: Una revisión narrativa. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (6): 577-595.

ANTECEDENTES

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las quemaduras como lesiones en la piel o tejido orgánico causadas por calor, fricción, radiación, radiactividad, electricidad o productos químicos.¹ Estas constituyen el cuarto tipo más común de traumatismo pediátrico a nivel mundial, con una morbimortalidad significativa antes de los cinco años, generando una carga socioeconómica considerable para la sociedad y los servicios de salud.¹ La complejidad de las quemaduras, dada su diversidad de causas, demanda una atención y comprensión integral para abordar adecuadamente sus implicaciones clínicas y sociales. La importancia de su reconocimiento y gestión eficaz se vuelve evidente al considerar el impacto que tienen en la salud y el bienestar de los niños, así como en los recursos de los servicios de salud.

Para hacer frente a esta problemática, es esencial no solo comprender la diversidad de factores desencadenantes, sino también adoptar estrategias preventivas efectivas y mejorar los protocolos de tratamiento. La carga socioeconómica asociada con las quemaduras pediátricas subraya la necesidad de investigaciones continuas, intervenciones eficaces y una conciencia pública mejorada para mitigar su impacto en la población infantil. Las quemaduras pediátricas se tornan desde la perspectiva hemodinámica preocupantes cuando el área de superficie corporal (ASC) afectada supera el 10%. Sin embargo, lesiones de menor extensión también están asociadas con deterioros en el funcionamiento psicosocial que dificultan la adaptación a corto y largo plazo.² En estos casos, el manejo inicial debe seguir el protocolo de soporte vital avanzado, donde la precisión en la estimación del área quemada resulta crucial para la reanimación hidroelectrolítica, el mantenimiento de la diuresis y la estabilidad hemodinámica. La incorrecta estimación de la extensión quemada repercute en el tratamiento inicial, el traslado

a centros especializados y la posibilidad de sobrecarga de líquidos durante la reanimación.

La reanimación con líquidos durante las primeras 24 horas se ha convertido en un pilar fundamental para la atención médica, ya que su omisión agrava el riesgo de complicaciones. La hipovolemia incrementa la mortalidad y el riesgo de lesión renal aguda. No obstante, el exceso de líquido puede ocasionar edema tisular, convirtiendo la precisa estimación de la superficie corporal total quemada (SCTQ) en un desafío en pacientes pediátricos, dado que los métodos convencionales presentan problemas de sobreestimación y variación entre observadores.³

La innovación tecnológica ha producido avances realmente notables en la atención de salud durante las últimas décadas, lo que permitió superar limitaciones de tratamientos convencionales. En los últimos años, los avances en una variedad de áreas han ayudado a mejorar la prestación de atención médica y los resultados en el manejo de pacientes quemados, se ha desarrollado herramientas digitales como aplicaciones móviles, uso de sistemas de escaneo tridimensional ofreciendo ventajas claras sobre los métodos clásicos y reduciendo el riesgo de errores en la administración de líquidos,⁴ además de la introducción de apósitos bioactivos y terapias innovadoras que ofrecen alternativas al autoinjerto y mejoran la comodidad del paciente durante el cambio de apósito.⁵ También, se han desarrollado terapias dirigidas a la respuesta hipermetabólica en pacientes con quemaduras graves.

Actualmente, el uso de ácido ascórbico permite mitigar el estrés oxidativo, mejorando la respuesta inmunológica en pacientes con quemaduras, con un impacto significativo en su progreso clínico. Además de la reanimación con líquidos, el manejo del dolor es esencial, y se recurre a diversos agentes farmacológicos.⁶ Sin embargo, la realidad virtual ha emergido como una herramienta prometedora que disminuye

la ansiedad y el dolor en pacientes sometidos a procedimientos dolorosos.⁷

METODOLOGÍA

El propósito de este artículo fue identificar y evaluar de manera crítica las tecnologías sanitarias disponibles, según la literatura, que puedan ser implementadas de manera efectiva en el tratamiento convencional de pacientes pediátricos con quemaduras. El objetivo principal se centró en mejorar el pronóstico, reducir la duración de la estancia hospitalaria, gestionar los costos y minimizar las complicaciones.

Se llevó a cabo una exhaustiva búsqueda bibliográfica en diversas bases de datos, como: *Medline, Cochrane, Scopus, PubMed, Science Direct, Springer Link, Ovid, Web of Science y Embase*. La inclusión abarcó una variedad de documentos, como artículos originales, estudios multicéntricos, reportes científicos, revisiones bibliográficas, revisión sistemática, memorias epidemiológicas, metaanálisis y documentos de consenso relacionados con el tema. Además, se consideraron datos históricos publicados en revistas de alto impacto en los últimos 5 años en español o inglés.

En el proceso de selección, se excluyeron estudios que no estuvieran completamente accesibles, así como aquellos con resultados no concluyentes. La búsqueda se guio por palabras clave y términos MESH, tales como: "pediatric burns", "neural networks", "mobile apps", "machine intelligence", "technology" y "treatment". En última instancia, se incluyeron 83 artículos en inglés y español que cumplieran con los criterios establecidos para contribuir al enriquecimiento de la comprensión en este ámbito.

Implementación de tecnologías sanitarias

La tecnología sigue siendo fundamental en el ámbito de la atención médica. La tecnología

sanitaria, conforme a la definición de la OMS, se refiere a "la aplicación de conocimientos y habilidades organizados en forma de dispositivos, medicamentos, vacunas, procedimientos y sistemas desarrollados para resolver un problema de salud y mejorar la calidad de vida".^{8,9}

El éxito de la implementación de las tecnologías sanitarias en la práctica clínica depende en gran medida del enfoque adoptado durante su implementación. En este contexto, la implementación de la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) representa un enfoque sistemático y multidisciplinario que tiene como propósito determinar el valor de una tecnología sanitaria y proporcionar orientación sobre cómo integrar estas tecnologías en los sistemas de salud a nivel mundial, teniendo en cuenta tanto sus consecuencias directas como indirectas.^{8,9}

La implementación de cualquier tecnología en la atención sanitaria comunitaria se considera un desafío; sin embargo, la ETS se trata de un proceso transparente y responsable que los tomadores de decisiones y otras partes interesadas pueden emplear para respaldar la toma de decisiones en políticas de atención médica, al ofrecer evidencia sobre tecnologías específicas. A menudo, se describe la ETS como un puente que conecta el mundo de la investigación con el de la formulación de políticas, facilitando así una transición fluida y eficaz de los avances científicos a la práctica clínica y las políticas de salud.⁸

Epidemiología

A pesar de los diferentes avances tecnológicos presentados en las últimas décadas, las quemaduras constituyen una de las principales causas de discapacidad y mortalidad en la población pediátrica. Se reporta actualmente una tasa de 3,9 muertes pediátricas por cada 100 mil habitantes, especialmente en países en desarrollo.¹⁰ La gravedad de estas lesiones varía desde superficiales hasta de espesor total, con tiempos de

hospitalización prolongados y necesidad de intervención quirúrgica. De acuerdo con Minhazul y colaboradores, más del 90% de las quemaduras pediátricas ocurren en el hogar, siendo la cocina el lugar principal con una incidencia del 60.9%.¹¹ Este estudio señala que los niños que residen en áreas rurales, especialmente en la edad preescolar, tienen una mayor probabilidad de sufrir quemaduras en comparación con sus contrapartes urbanas.

Aunque Moniruzzaman *et al.* sostienen que no hay diferencias significativas entre los casos de quemaduras pediátricas según el sexo,¹² un estudio en el *Linköping University Hospital of Sweden* informa que el 70% de los pacientes quemados eran hombres.¹³ Estudios similares realizados en Ecuador, en el Hospital Baca Ortiz,¹⁴ el Hospital de Niños Roberto Gilbert¹⁵ y el Hospital General Ambato¹⁶ revelan una mayor prevalencia en el sexo masculino, principalmente entre 1 y 8 años. El agente causal principal es térmico en un 70.6% y solo el 43.9% de los pacientes reciben primeros auxilios adecuados, según Tan *et al.*¹⁷

En 2018, la OMS destacó que aproximadamente el 17% de los niños afectados por quemaduras enfrentan discapacidades temporales. En países como Bangladesh, Colombia, Egipto y Pakistán, se registró que alrededor del 18% de estos niños sufren discapacidades a largo plazo. A nivel local, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador carece de estadísticas mensuales y anuales detalladas sobre las quemaduras, aunque en 2022, el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) informó 1,504 egresos hospitalarios por quemaduras en pacientes de 0 a 14 años, con una predominancia del 57% en el sexo masculino, como se muestra en la **Figura 1**.

La recuperación temprana y la curación efectiva de las quemaduras dependen de una evaluación eficaz y oportuna, lo que asegura una estancia hospitalaria más corta, menores costos y un ries-

go reducido de complicaciones hospitalarias.¹⁸ Según la OMS, en el año 2000, Estados Unidos afrontó costos directos por un total de 211 millones de dólares para la atención de quemaduras en niños. En 2007, Noruega destinó más de 10.5 millones de euros exclusivamente para la gestión hospitalaria de quemaduras, mientras que Sudáfrica asigna anualmente alrededor de 26 millones de dólares para abordar la problemática de salud infantil causada por el uso de cocinas de queroseno.

Etiología

Las quemaduras se clasifican según su etiología, por el porcentaje de superficie corporal afectada y profundidad, como se detalla en el **Cuadro 1**.¹⁹

En cuanto a su etiología, las quemaduras se dividen en:

- **Quemaduras térmicas:** causadas por el contacto con objetos calientes, resultando en quemaduras profundas, pero de pequeña extensión, o con líquidos calientes, que tienden a causar quemaduras más extensas, pero menos profundas. La escaldadura es el mecanismo sobresaliente de las quemaduras térmicas, especialmente en niños de 0 a 4 años. Las quemaduras térmicas por frío, como la congelación, son poco comunes en niños.¹⁹
- **Quemaduras eléctricas:** Provocadas por la conducción eléctrica a través del cuerpo humano, estas quemaduras, aunque raras (3%), son profundas, y a diferencia de las térmicas, el área afectada no refleja el verdadero daño. Presentan una alta morbimortalidad.¹⁹
- **Quemaduras químicas:** Originadas por una amplia gama de sustancias corrosivas, como ácidos fuertes (sulfúrico y clorhídrico) y álcalis. Las quemaduras

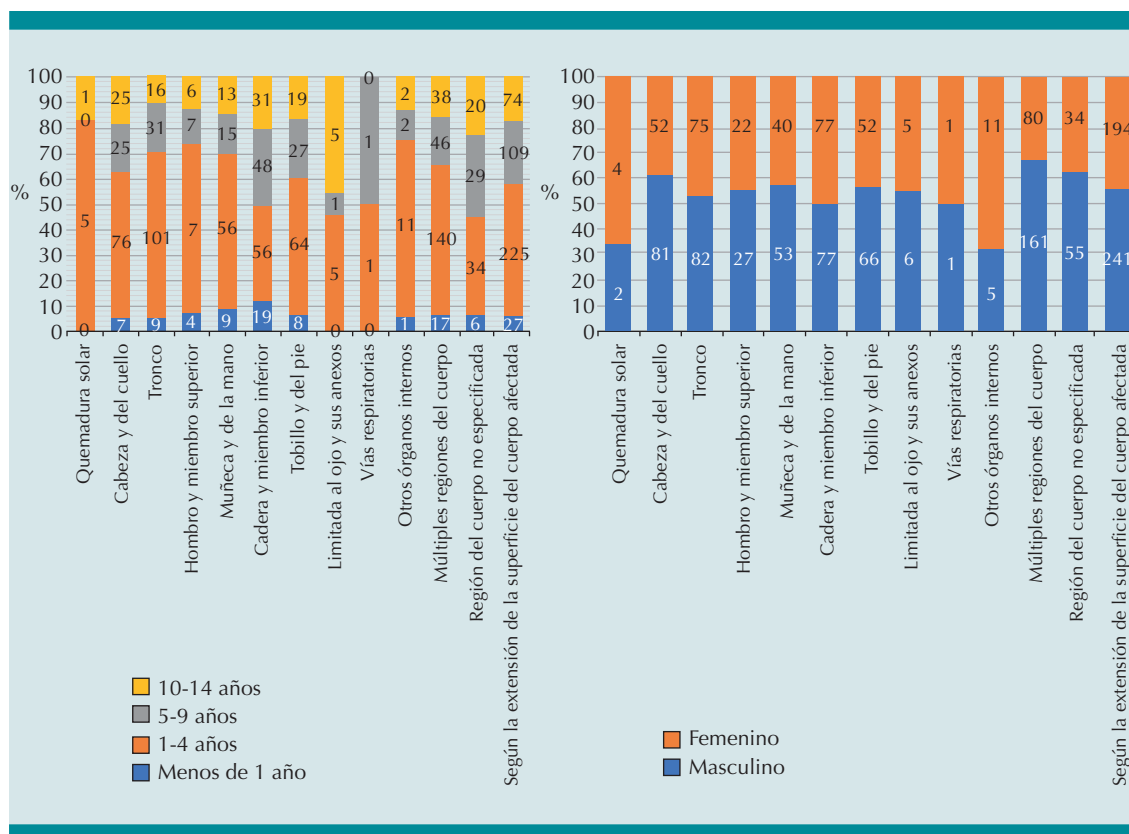


Figura 1. Egresos hospitalarios por grupos de edad y género según causa de morbilidad.

Fuente: Registro Estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios-INEC; Ecuador, 2022.

causadas por álcalis son profundas y conllevan una elevada morbilidad, especialmente en función y apariencia.¹⁹

- **Quemaduras por radiación:** Producidas primordialmente por radiación ultravioleta, secundario a exposiciones ionizantes solares.

La evaluación temprana de las quemaduras es fundamental, considerando su ubicación, profundidad y extensión, factores que influyen en el tratamiento y recuperación. No obstante, al evaluar a un niño con quemaduras, es trascendental examinar aspectos que puedan indicar riesgo de maltrato infantil.²⁰ En pacientes con quemadu-

ras de espesor total que abarquen más del 5% o parcial que cubran más del 10% de la SCTQ y quemaduras que afecten áreas críticas como cara, manos, pies, perineo o vías respiratorias, es esencial buscar atención médica especializada. Si se sospecha que una quemadura es resultado de negligencia o abuso en el hogar del niño, es imperativo llevarlo al hospital.^{16,19}

Estimación de la gravedad

La American Burn Association (ABA) ha clasificado las quemaduras en leves, moderadas y graves, principalmente teniendo en cuenta la extensión, ubicación de la lesión y la profundidad de la quemadura, lo que constituye un

Cuadro 1. Clasificación de las quemaduras según la profundidad de la lesión

Profundidad	Nivel de lesión	Características clínicas	Resultado/Tratamiento
<i>Superficial (grado I°)</i>	Epidermis	Blanches; doloroso, rojo y seco	El proceso de curación dura de 3 a 6 días y no deja marcas o cicatrices
<i>Espesor parcial superficial (Grado IIa°)</i>	Dermis papilar	Blanches; dolor intenso al tacto; ampollas ceroso húmedo y rojo	Limpieza; uso de agente tópico, apósitos estériles con un tiempo de curación entre 7–21 días
<i>Espesor parcial profundo (Grado IIb°)</i>	Dermis reticular	Seco, blanco, que no palidece, pérdida de todos los apéndices epidérmicos	Limpieza con agente tópico y apósitos estériles; 3 a 6 semanas, con cicatrices
<i>Espesor Profundo (Grado III°)</i>	Grosor total de la piel con extensión a los tejidos subcutáneos	Coriáceo, seco, blanco o rojo con vasos trombosados	No cura por primera intención, requiere injerto de piel
<i>Espesor total</i>	Involucra tendón, músculo o hueso	Sensibilidad reducida o ausente; Lesiones no dolorosas	Reconstructiva extensa, salvamento de extremidad versus amputación

Fuente: Sojka J, C. Krakowski A, P. Stawicki S. Burn Shock and Resuscitation: Many Priorities, One Goal [Internet]. Clinical Management of Shock - The Science and Art of Physiological Restoration. IntechOpen; 2020.

indicador crucial de la severidad de la lesión y puede ejercer una significativa influencia en las estrategias terapéuticas empleadas y en el pronóstico clínico definitivo.²¹ Esta taxonomía no solo actúa como un marco de referencia para el tratamiento y el pronóstico, sino que también juega un papel crucial al guiar la disposición y la atención necesaria para aquellos afectados por quemaduras. La ABA, en este contexto, ha establecido criterios específicos que fundamentan la derivación de pacientes a centros especializados en quemaduras.

Estos criterios, diseñados para identificar la gravedad y complejidad de las quemaduras, incluyen consideraciones clave. Entre ellas, se encuentran las quemaduras de espesor parcial que abarcan más del 10% de la SCTQ, aquellas que afectan áreas críticas como manos, cara, pies, genitales o articulaciones importantes, así como las quemaduras de tercer grado. También se consideran las quemaduras ocasionadas por electricidad o sustancias químicas, lesiones por inhalación debido a quemaduras, pacientes con condiciones médicas preexistentes significativas, quemaduras acompañadas de lesiones traumáti-

cas adicionales, especialmente en quemaduras infantiles.

Además, se incluyen dentro de estos criterios aquellas lesiones por quemaduras que demandan asistencia especial en términos de apoyo social, emocional o rehabilitación.^{21,22} La aplicación de estos criterios no solo contribuye a una evaluación precisa de la gravedad de las quemaduras, sino que también facilita la toma de decisiones respecto a la derivación adecuada para una atención especializada y comprensiva.

Descripción general de la fisiopatología

Las quemaduras en niños y adultos presentan diversos cambios fisiopatológicos debido a características anatómicas y fisiológicas propias de cada grupo etario. Destaca la mayor proporción de la superficie corporal ocupada por la cabeza en los niños, lo que aumenta el riesgo de compromiso de las vías respiratorias y de complicaciones respiratorias, asimismo, la piel infantil, con su menor grosor dérmico, facilita una penetración más rápida y profunda del calor,

aumentando la vulnerabilidad a infecciones y pérdida de líquidos.

La respuesta inmunitaria en los niños, en comparación con los adultos, es menos eficaz, lo que puede resultar en una respuesta inflamatoria con manifestaciones tanto locales como sistémicas, caracterizada por la liberación de mediadores vasoactivos, marcadores inflamatorios y catecolaminas, lo que conduce al desarrollo del síndrome de liberación inflamatoria sistémica (SRIS) y vasoconstricción renal, fenómeno que se agrava con la mioglobinuria, especialmente en niños con quemaduras eléctricas.²³

Una consecuencia secundaria al daño renal y hepático es la alteración del metabolismo y la excreción de fármacos utilizados para el manejo de pacientes quemados. Las fugas capilares resultantes provocan edema intersticial debido a la pérdida de proteínas. La combinación de la respuesta inflamatoria, la lesión tisular y la menor reserva de líquidos en comparación a los adultos, predispone a una deshidratación acelerada e hipotensión asociada al shock y depresión miocárdica. Aunque la respuesta inflamatoria es una característica común en la población pediátrica y adulta, sin embargo, la elevada tasa metabólica de los infantes también se traduce en demandas energéticas y nutricionales aumentadas durante la recuperación de las quemaduras. En este estado, se incrementa el catabolismo y se reducen los niveles de hormonas anabólicas, lo que provoca la disminución del contenido mineral, muscular y densidad ósea, interfiriendo con la cicatrización de heridas.²³

Evaluación y estabilización inicial

El abordaje inicial debe seguir la secuencia "ABCDE" del protocolo de soporte vital avanzado para quemaduras (ABLS). Posteriormente, se realiza una evaluación secundaria detallada y se recopila el historial "AMPLET",²⁴ Sin embargo, la evaluación de la extensión y profundidad de

la quemadura se integra en el examen secundario y constituye la base para la reposición de líquidos, la indicación de escarotomía y la decisión de derivar al paciente a una unidad de quemados.²⁵ En la actualidad, los principales métodos empleados para calcular la SCTQ en la edad pediátrica son la tabla de Lund-Browder modificada,²⁶ la regla de las palmas y la regla de los nueve de Wallace. No obstante, investigaciones han revelado que estos métodos tienden a sobrevalorar la SCTQ, lo que se asocia con una mayor tasa de morbimortalidad.²⁷

A pesar de las discusiones sobre los métodos utilizados para evaluar la SCTQ, la tabla de Lund-Browder modificada ha permanecido como el estándar de oro desde 1944.²⁸ Un estudio llevado a cabo en el *Uppsala University Hospital Burn Center* entre 2010 y 2018 reveló una sobreestimación del 46% en la estimación de la SCTQ en niños. Este hallazgo concuerda con informes del *University of Science Malaysia Hospital*, donde se observó una sobreestimación del 63.06% y una subestimación del 11.71% del área quemada. Por lo tanto, los autores sugieren un enfoque meticuloso y preciso al evaluar la superficie corporal quemada en la población pediátrica, con el objetivo de evitar la reposición excesiva o insuficiente de líquidos.^{28,29}

Un enfoque tridimensional en la evaluación de quemaduras

Actualmente, los métodos convencionales para estimar la SCTQ necesaria para calcular la cantidad de líquidos de reanimación y evaluar la mortalidad del paciente mediante la puntuación de Baux,^{30,31} se basan en la evaluación subjetiva del médico, apoyada en su experiencia en el manejo de quemaduras.³² En consecuencia, durante los últimos años, se han desarrollado herramientas digitales que consideran las características corporales, reduciendo así la posibilidad de omisión humana y mejorando la precisión en el diagnóstico y tratamiento.^{33,34}

Como respuesta a las imprecisiones en la estimación con métodos tradicionales, se han creado sistemas tridimensionales (3D) que permiten la representación detallada de todas las regiones del cuerpo, teniendo en cuenta la edad, talla, peso y sexo del paciente. Las representaciones tridimensionales se presentan como herramientas eficaces y fáciles de usar. Lee³⁵ en 1994, propuso la estimación y documentación de la superficie quemada en modelos virtuales tridimensionales, superando así los desafíos que implica la documentación de las quemaduras.

La aplicación móvil *3D Ped Burn Resuscitation*³⁶ es una herramienta tridimensional para profesionales médicos, desarrollada por *Operation Smile Thailand*, disponible desde agosto de 2019 tanto en iOS y Android. Permite calcular de manera más objetiva la SCTQ mediante un modelo 3D,³⁷ facilitando la evaluación de quemaduras. El usuario puede ingresar la edad, peso y altura, como se muestra en la **Figura 2**. Esta aplicación

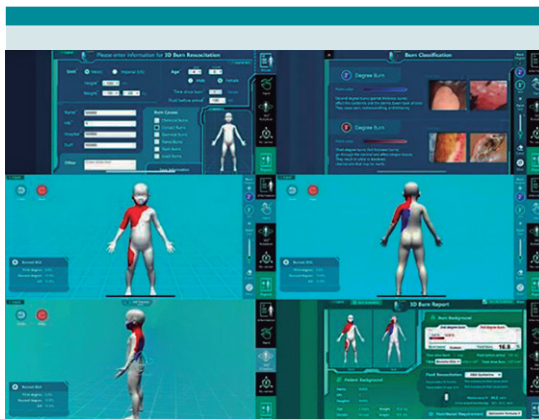


Figura 2. Modelo de quemado en 3D a partir de los datos del paciente.

Aplicación móvil de cálculo del área de superficie quemada pediátrica tridimensional 3D PED BURN³⁶, calcula el área quemada, las calorías y las pautas para la reanimación. **Nota:** esta aplicación sirve como guía, no sustituye la decisión del médico, siendo este el único responsable de su uso adecuado. Las imágenes son propias del autor.

realiza el cálculo del porcentaje de quemaduras y procesa los datos para la reanimación con fluidos, permitiendo obtener una estimación más precisa del área quemada. Para cuantificar el área de superficie corporal afectada, emplea la fórmula de Dubois o Mosteller, mientras que la cantidad de líquido necesario para la reanimación de quemaduras se calcula siguiendo las pautas de la ABA o la fórmula de Parkland. El líquido de mantenimiento se determina mediante Holiday Segar.^{36,38}

El cálculo de los requerimientos nutricionales se realiza mediante la fórmula de Galveston o la fórmula de Curreri modificada. En la fase inicial de reanimación con líquidos, esta aplicación de software minimiza los riesgos de sobreestimación o subestimación, lo cual es valioso para el personal menos experimentado. Además, facilita la creación y almacenamiento en una base de datos de cada paciente mediante un diagrama 3D, que incluye información personal, detalles sobre la reanimación con líquidos y pautas relacionadas con requerimientos calóricos.³⁹ Estas aplicaciones sirven como guía y en ningún caso reemplazan la decisión del médico a cargo del paciente, siendo este el único responsable de su uso adecuado.³⁶

Según Retrouvey *et al.*, se encontró que el programa BurnCase 3D subestimó la SCTQ en un 1.3%, en comparación con los métodos convencionales. Considerando que los sistemas de evaluación 3D son herramientas válidas, deben considerarse en los centros que no cuentan con un cirujano experimentado en el área de quemados.⁴ A diferencia de los sistemas tridimensionales, E-burn es una aplicación bidimensional, desarrollado en colaboración con el departamento de víctimas de quemaduras del *Centro Hospitalario Saint Joseph Saint Luc*. La aplicación E-burn presenta características similares a la aplicación móvil *3D Ped Burn Resuscitation* y tiene la finalidad de orientar el manejo inicial de líquidos después de dibujar la superficie quemada en una plantilla de

Lund y Browder, como se muestra en la **Figura 3**, permitiendo una medición precisa del área de superficie corporal total.

Otros ejemplos de estas herramientas incluyen aplicaciones de teléfonos inteligentes como *Mersey Burns* desarrollado por Blum Technologies Group Ltd³⁹ *EasyTBSA*⁴⁰ desarrollada por *Childrens Cardiology* y *Surface Burn Calculator* desarrollado por Jeffrey Holcombe,^{41,42} estas aplicaciones aprobadas como dispositivos médicos por la *Regulatory Agency for Medicines and Health Products* (MHRA) del Reino Unido³⁴ y se encuentran disponibles en Apple App Store, Android y Google Play.

Uso de la inteligencia artificial en quemaduras pediátricas

La precisa evaluación de la profundidad de las quemaduras resulta crucial para el óptimo manejo de los pacientes afectados. Aunque la evaluación visual se considera la técnica estándar para evaluar quemaduras, los mé-

cos expertos logran clasificar con precisión las profundidades de las quemaduras entre el 64 % y el 76 %, mientras que el personal menos experimentado alcanza solo hasta un 49 %. Aunque en la actualidad se ha obtenido éxito en la toma de decisiones mediante el uso del láser Doppler y la imagen con contraste moteado por láser, la inteligencia artificial (IA) emerge como un campo innovador con un considerable potencial para mejorar la atención y reducir significativamente los costos.⁴³ Según un estudio llevado a cabo en el *Linköping Burn Center* en niños de 0-4 años, que utilizó tecnología de IA de última generación para realizar la segmentación semántica de áreas quemadas en imágenes fotográficas con el propósito de determinar su profundidad. Esta técnica representa una alternativa automatizada y prometedora que puede ser de gran utilidad durante la toma de decisiones clínicas.³⁵

La aplicación de la inteligencia artificial mediante imágenes en 2D permite a los médicos evaluar con precisión aspectos como el área de la quemadura, su profundidad, la necesidad de cirugía u otros tratamientos, además de proporcionar orientación en la reanimación con líquidos. Asimismo, permite prever complicaciones y pronósticos con un elevado nivel de exactitud. Sin embargo, surge una preocupación significativa respecto a la interpretabilidad de los algoritmos de IA. Aunque las redes neuronales artificiales aborden problemas que a menudo escapan a la percepción humana, la decisión final debe quedar en manos del médico tratante.⁴⁴ El uso del aprendizaje automático se presenta como una alternativa valiosa a la experiencia humana, contribuyendo así a la toma de decisiones oportunas.

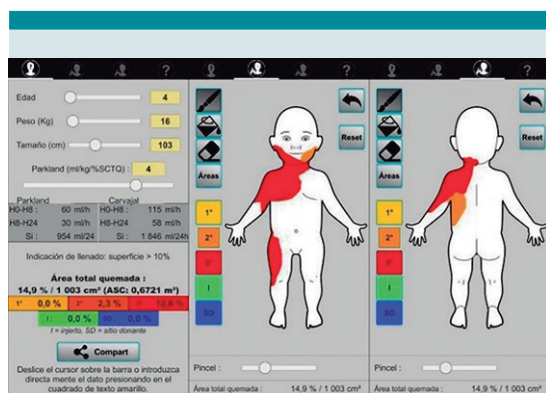


Figura 3. Modelo de quemado en E-burn.

E-burn fue desarrollada en asociación con el Servicio de Quemados del Centro Hospitalario St Joseph St Luc. **Nota:** esta aplicación sirve únicamente como una guía, en ningún caso sustituta la decisión del médico siendo este el único responsable de su uso adecuado. Las imágenes son propias del autor.

Reposición hidroelectrolítica

Las quemaduras pediátricas que afectan más del 10% de la SCTQ requieren una pronta intervención con líquidos intravenosos para asegurar una perfusión tisular adecuada.^{3,38} Según Alemayehu *et al.*, los pacientes que no reciben reanimación

con líquidos en las primeras 24 horas tienen 2,8 veces más probabilidades de presentar complicaciones al momento del alta.⁴⁵ Durante la fase inicial de reanimación, se necesitan volúmenes significativos para restaurar la presión de perfusión adecuada y prevenir la isquemia mesentérica aguda causada por el bajo gasto cardíaco inicial y la disfunción multiorgánica temprana.⁴⁶ En este sentido, Hughes *et al.* sugieren que el régimen de líquidos debe calcularse desde el momento de la llegada al primer centro de salud receptor.⁴⁷ **Cuadro 2**

En el año 2020, Legrand y colaboradores⁴⁸ propusieron la administración de 20 ml/kg de cloruro de sodio al 0.9% en la primera hora como estrategia para abordar la fase hipovolémica temprana. Sin embargo, si no se determina el peso y el área de la SCTQ,⁴⁹ la *American Burn Association* (ABA) recomienda iniciar con líquidos según la edad, como se muestra en la **Figura 4**. La hipovolemia aumenta la probabilidad de sufrir lesión renal aguda y mortalidad por shock; no obstante, el exceso de líquido contribuye al edema tisular, subrayando la importancia de una

correcta valoración y estimación de la SCTQ.⁵⁰ Las fórmulas de Parkland modificada, Brooke, Cincinnati y de Galveston son las más utilizadas actualmente, según se muestra en el **Cuadro 2**.

A pesar de la importancia de la reanimación aguda con líquidos, no existe un consenso establecido sobre la mejor fórmula a emplear.⁵¹ El fenómeno conocido como "flujo de líquido," descrito inicialmente por Pruitt *et al.*⁵² ocurre cuando la cantidad de líquido administrada supera los 6 ml/kg en relación con el área de la SCTQ. Este exceso de líquido no optimiza el estado volumétrico del paciente, sino que conduce a un aumento del edema tisular, exacerbando las complicaciones asociadas con el edema.⁵⁰

Las velocidades de infusión reales deben ajustarse según la respuesta clínica y los parámetros hemodinámicos, como una diuresis de 1-1.5 ml/kg/h, presión arterial dentro del percentil normal, ritmo cardíaco variable, índice cardíaco mínimo de 2 l/min/m², presión venosa central de 3-8 mmHg, extracción fraccionada de sodio < 1%, relación nitrógeno ureico en sangre/creatinina

Cuadro 2. Fórmulas de manejo de fluidos en las primeras 24 h posteriores a la quemadura

Formula	Primeras 24 horas	Instrucciones para la administración	
<i>Parkland</i>	4 ml [(3 ml en <30 kg) x kg de peso x % SCTQ] + necesidades basales (Holliday Segar)	50% del volumen en las primeras 8 horas postquemadura y 50% restante en las siguientes 16h postquemadura	
<i>Galveston Shriners</i>	5.000 ml/m ² SCQ + necesidades basales (2.000 ml/m ² SCTQ)	Se administra en las primeras 8 horas el 50% del volumen y el 50% restante en las siguientes 16h. Añadir 12,5 g albúmina/L a partir de las 12h postquemadura	
<i>Brooke modificado</i>	3 ml/kg/% TBSA, de Hartmann.	El 50% del volumen estimado en las primeras 8 horas y ¼ parte en cada una de las restantes 8h.	
<i>Cincinnati Shriners</i>	4 ml x kg de peso x % SCQ + necesidades basales (1.500 ml/m ² SCT)	Ringer lactato más 50 mEq/L de bicarbonato de sodio y añadir dextrosa al 5 % según necesidades	50 % del volumen en las primeras 8h postquemadura (0-8 h)
		Ringer lactato más dextrosa al 5 % según necesidades	25 % del volumen en las segundas 8 horas.
		Ringer lactato más 12,5 g albúmina/l y Añadir dextrosa al 5 % según necesidades	25 % del volumen en las terceras 8 horas postquemadura.

* EMSB: Manejo de Emergencias de Quemados Severos; *TBSA: área de superficie corporal total.
Fuente: Avances en el tratamiento del niño quemado, Cir Pediatr. 2022; 35: 104-112.

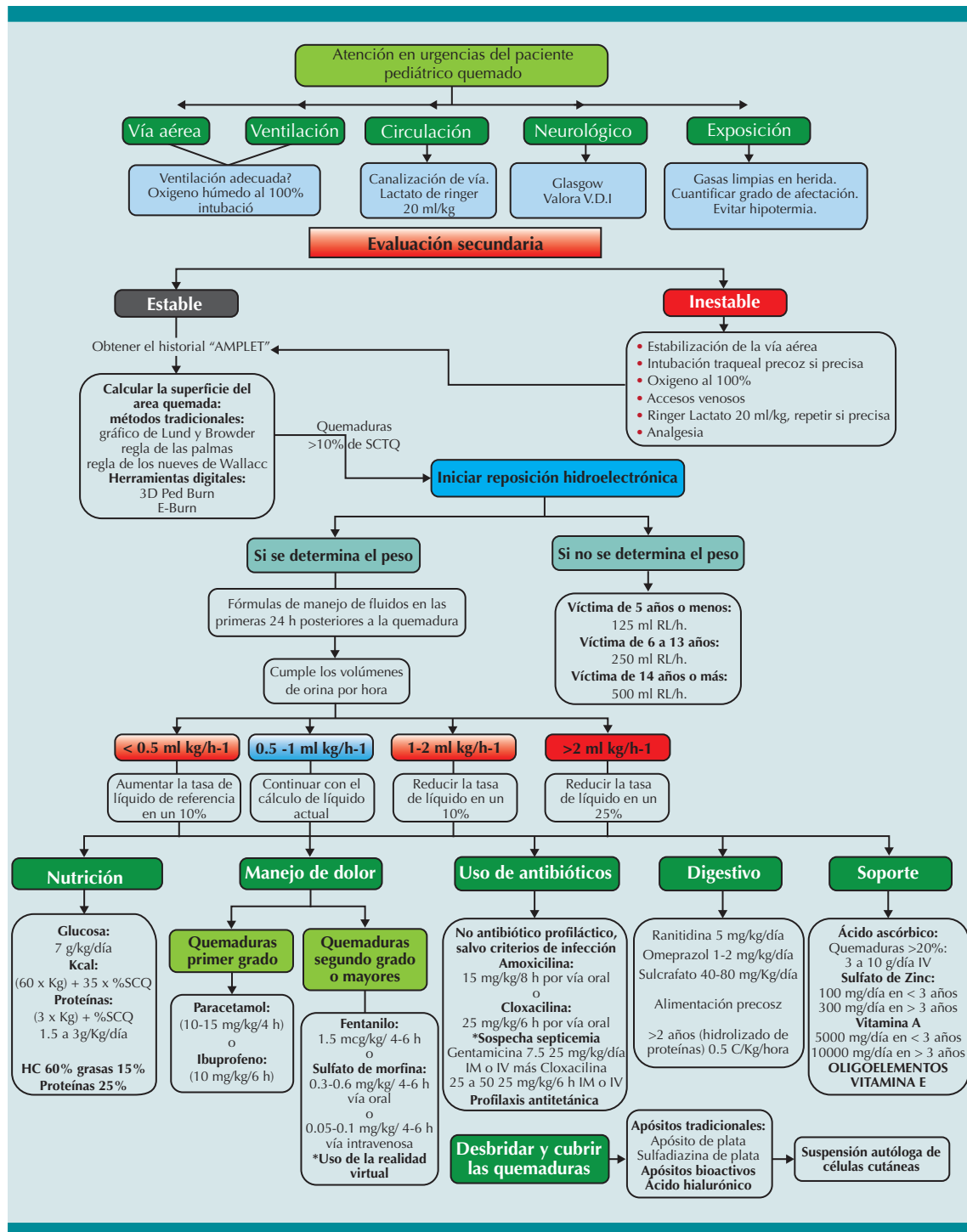


Figura 4. Diagrama para atención en urgencias de paciente pediátrico quemado. La figura muestra la implementación de innovaciones tecnológicas y cambios a manejo estándar descrito en las guías clínicas para pacientes pediátricos con quemaduras **Fuente:** Propio del autor.

≥ 20 , ecocardiograma con volumen sistólico y fracción de eyección normales, y déficit de base < 5 .^{48,49} A diferencia de una terapia basada en fórmulas, el enfoque dirigido por objetivos se basa en ajustes tempranos y regulares de la ingesta de líquidos y una estimación basada en fórmulas para comenzar inicialmente.⁵⁰

Realidad virtual como terapia complementaria en el tratamiento tradicional

Los niños que experimentan quemaduras se enfrentan a múltiples procedimientos dolorosos y ansiedad durante el cambio de apósito, tratamiento y rehabilitación de la herida.⁵³ En la actualidad, los agentes farmacológicos más utilizados para aliviar el dolor incluyen analgésicos-sedantes, opioides y AINEs.^{6,54} En quemaduras de primer grado, se emplea Paracetamol (10 a 15 mg/kg/dosis cada 4 horas), Ibuprofeno (10 mg/kg/dosis cada 6 horas) o Hidrocortisona al 1 %, lo que ha demostrado reducir tanto el dolor como la inflamación.^{55,56} En casos de quemaduras más extensas, se prefiere el uso de opioides como Fentanilo (1,5 mcg/kg) o sulfato de morfina vía oral en dosis de 0,3 a 0,6 mg/kg cada 4 o 6 horas, o vía intravenosa en dosis de 0,05 a 0,1 mg/kg (máximo, 2 a 5 mg) cada 2 horas.^{56,57} Opciones adicionales incluyen la analgesia controlada por el paciente con Fentanilo mediante un bolo inicial de 1 mg/kg, 30 mg a demanda, con intervalo de cierre de 5 minutos, o dosis de morfina intravenosa de 0,05 a 0,2 mg/kg cada 4 o 6 horas, siendo también eficaz la Meperidina en dosis de 1 mg/kg para el dolor incidente.^{56,58}

No obstante, en los últimos años, la realidad virtual (RV) ha emergido como una herramienta valiosa para controlar el dolor al estimular la liberación de endorfinas y reducir el estrés y la ansiedad. Aunque no constituye una cura definitiva para todos los tipos de dolor, la RV se ha mostrado como una herramienta útil dentro de un enfoque terapéutico integral para el alivio

del dolor.^{59,60} En 2019, un estudio basado en 14 ensayos aleatorios controlados para el dolor y 7 para la ansiedad demostró que la RV es eficaz para mejorar la ansiedad y el dolor reportados por los pacientes durante diversos procedimientos médicos. Numerosos estudios respaldan estos resultados, indicando que la RV es una útil distracción para pacientes hospitalizados con quemaduras. Armstrong *et al.* sugieren que la RV debería considerarse como un enfoque de analgesia no farmacológica durante los cambios de apósitos.⁶¹

Uso de nanopartículas en antibioterapia sistemática

La colonización inicial de las heridas por quemaduras durante las primeras 24-72 horas suele estar provocada por microorganismos comensales de la piel; sin embargo, la mayor incidencia de septicemia en quemaduras se produce dentro de los primeros 10 días, cuando los niveles de inmunoglobulinas séricas están alterados. Los microorganismos que pueden causar infección invasiva de la herida por quemadura se resumen en el **Cuadro 3**.^{62,63}

En la actualidad, los antimicrobianos más frecuentemente empleados en pacientes hospitalizados son la ceftazidima, vancomicina, amikacina y ciprofloxacino. No obstante, la OMS enfatiza la importancia de monitorear el uso de antibióticos, incluyendo la dosis, forma de administración y la sensibilidad antimicrobiana. Con el propósito de prevenir la incidencia de infecciones y sepsis, resulta imperativo explorar nuevos enfoques terapéuticos. En este contexto, las estrategias terapéuticas en desarrollo, como la nanoterapéutica, emergen como perspectivas prometedoras para el tratamiento de heridas por quemaduras.⁶⁴

Las nanoterapias son sustancias terapéuticas, medicamentos, biomacromoléculas o productos farmacéuticos que presentan una estructura a

Cuadro 3. Microorganismos que causan infecciones invasivas de heridas por quemaduras

Grupo	Especies
Organismos grampositivos	<i>Estafilococo aureus</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina (MRSA)
	Estafilococos coagulasa negativos
	<i>Enterococos spp.</i>
	Enterococos resistentes a la vancomicina
Organismos gramnegativos	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Enterobacter spp.</i>
	<i>Proteus spp.</i>
	<i>Acinetobacter spp.</i>
Hongos	<i>Candida spp.</i>
	<i>Aspergillus spp.</i>
Virus	Herpes Simple
	Citomegalovirus
	Virus de la varicela zoster

Fuente: Nuevas Nanotecnologías para el Tratamiento y Reparación de Infecciones por Quemaduras de la Piel. Int J Mol Ciencia. 8 de enero de 2020; 21.

nanoescala en al menos una de sus dimensiones. Las nanoterapéuticas ofrecen numerosas ventajas en el tratamiento de infecciones bacterianas. Estas pueden mejorar las interacciones entre los fármacos y las bacterias, así como modificar la vía de administración para potenciar sus efectos antibacterianos. Además, permiten aumentar la concentración del fármaco en los sitios de infección, lo que facilita la reducción de la dosis y mitiga los efectos secundarios adversos. Asimismo, favorecen la penetración de los fármacos a través de las barreras tisulares y las biopelículas bacterianas para superar la resistencia bacteriana. También contribuyen a mejorar la estabilidad y prolongar la vida media de los fármacos.^{63,65}

En el contexto específico de las quemaduras pediátricas, donde la piel aún está en desarrollo y es más vulnerable a las infecciones, las na-

nopartículas antibióticas pueden proporcionar una opción de tratamiento prometedora; sin embargo, es importante tener en cuenta que la investigación en este campo aún está en sus primeras etapas, y se necesitan estudios clínicos adicionales para evaluar completamente la seguridad y la eficacia de las nanopartículas antibióticas en quemaduras pediátricas antes de que puedan convertirse en un tratamiento estándar.^{63,64}

Además de la antibioterapia, es crucial verificar si el paciente cuenta con la vacunación antitetánica adecuada para su edad, incluyendo la administración de toxoide tetánico o inmunoglobulina antitetánica. En caso de no cumplir con esta pauta, es esencial establecer la profilaxis antitetánica correspondiente. Para pacientes no vacunados previamente, se recomienda la administración de un inyectable de toxoide tetánico de 0.5 ml y una inmunoglobulina antitetánica de 100-250 unidades por vía intramuscular. Aquellos vacunados en los últimos 6 meses no necesitan profilaxis, mientras que los vacunados entre 6 meses y 10 meses antes deben recibir tanto el toxoide como la inmunoglobulina antitetánica. En el caso de pacientes con heridas contaminadas o vacunados hace más de 10 años, se requiere la administración de toxoide y la inmunoglobulina antitetánica, prescindiendo de la profilaxis antibiótica.^{48,66}

Nuevas perspectivas en la cicatrización de quemaduras: sustitutos cutáneos de vanguardia y terapias bioactivas

En la actualidad, se están llevando a cabo investigaciones sobre sustitutos cutáneos y el cultivo de queratinocitos autólogos, los cuales presentan perspectivas sumamente prometedoras para la recuperación.^{67,68} Esto ha llevado a que los apósitos bioactivos gradualmente desplacen a los agentes antimicrobianos tópicos, ya que ofrecen una mayor capacidad antibacteriana, presentan menos reacciones adversas y son más econó-

micos.^{69,70} El uso de apósitos de nanocelulosa bacteriana o impregnados de plata proporciona una cobertura antimicrobiana combinada, mantiene una humedad adecuada y reduce el trauma en la cicatrización de las heridas, con la ventaja adicional de requerir cambios de apósito menos frecuentes.^{71,72}

El tratamiento estándar actual para quemaduras graves implica el uso de autoinjertos, pero esto conlleva el riesgo de provocar diversas complicaciones en la zona donante, como dolor, cicatrización e infección. Gracias a los avances tecnológicos en la mejora de sustitutos de piel, se han desarrollado alternativas para el cuidado de quemaduras que brindan niveles de seguridad similares a los autoinjertos o al uso de agentes tópicos y apósitos para heridas. Los avances en ingeniería han resultado en una variedad de productos alternativos, como StrataGraft, que ofrece la posibilidad de reducir o incluso eliminar la necesidad de recurrir a autoinjertos.^{73,74}

StrataGraft es una construcción celularizada alogénica creada mediante bioingeniería, fabricado por *Stratatech Corporation* y aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos para el manejo de adultos con quemaduras térmicas profundas de espesor parcial para los cuales la intervención quirúrgica está clínicamente indicada, sin embargo, en la actualidad se está investigando la seguridad y eficacia de StrataGraft en pacientes pediátricos. Consta de células NIKS y fibroblastos dérmicos humanos normales incrustados en un gel de colágeno de origen no humano. Las células NIKS provienen de una línea celular humana patentada de una sola fuente que no es tumorigénica, no inmunogénica y cariotípicamente estable, y proporciona una fuente estable de queratinocitos humanos.⁷⁴

La suspensión de células cutáneas autólogas es un tratamiento aprobado para lesiones por quemaduras térmicas agudas asociadas con requisitos de piel del donante inferiores a los in-

jertos de piel de espesor parcial convencionales, lo cual ha demostrado reducir los costos de la duración de la estadía y el tratamiento general.⁷⁵

Manejo de la respuesta hipermetabólica y Modulación metabólica

Después de la fase de reanimación, los niños que han sufrido quemaduras experimentan una compleja respuesta fisiológica, destacada por un período agudo hiperinflamatorio e hipermetabólico que puede extenderse hasta 1 a 3 años después de la lesión. Aproximadamente, el 57% de esta respuesta hipermetabólica se atribuye a procesos dependientes de Adenosín Trifosfato (ATP), tales como el incremento en la síntesis de proteínas, la gluconeogénesis hepática, la glucólisis y la producción de ácidos grasos.⁷⁶ Estos procesos metabólicos elevados imponen demandas calóricas sustancialmente mayores a las convencionales, situándose en un rango del 20-40 % por encima de las estimaciones realizadas mediante ecuaciones predictivas convencionales.^{76,77}

El catabolismo puede ser marcado, incluso en quemaduras pequeñas, y una prioridad de tratamiento es prestar especial atención a la ingesta nutricional. La utilización de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para modular el hipermetabolismo de las quemaduras tuvo distintos niveles de éxito. Para optimizar la respuesta metabólica en pacientes quemados, se propone una suplementación adecuada de grasas, idealmente entre 0,5-1 g de grasa/kg/día en la dieta. Este enfoque busca evitar que los ácidos grasos de cadena larga no esterificados se esterifiquen en el hígado, mejorando así la lipólisis. Por otro lado, es esencial abordar la utilización de glucosa en quemaduras, que puede superar los 7 g/kg/día. Una disponibilidad inadecuada de glucosa puede desencadenar catabolismo proteico, mientras que niveles excesivos de carbohidratos pueden contribuir a hiperglucemia, deshidratación y complicaciones respiratorias.⁷⁷

La gestión del hipermetabolismo en pacientes pediátricos con quemaduras representa un desafío clínico complejo y crucial en el ámbito médico. La ideal intervención frente al hipermetabolismo implicaría una temprana acción que prevenga la cascada neurológica inicial, preservando la capacidad del sistema inmunológico para enfrentar infecciones subsiguientes, mientras se mitiga el impacto de la lesión. En este contexto, el desarrollo e implementación de nuevas tecnologías dirigidas a controlar y atenuar los efectos del hipermetabolismo se han convertido en áreas de investigación y aplicación prioritarias. Desde el monitoreo metabólico avanzado hasta la investigación de biomarcadores específicos y la personalización de la terapia nutricional, estos avances tecnológicos procuran optimizar la atención médica brindada a los pacientes, con la meta de mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de aquellos afectados por quemaduras pediátricas. Estas tecnologías y enfoques están en diversas etapas de desarrollo y pueden representar herramientas prometedoras para controlar el hipermetabolismo en pacientes pediátricos con quemaduras. Su exitosa implementación podría conducir a una mejora sustancial en los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes afectados.⁷⁸

Uso del Ácido ascórbico

El ácido ascórbico desempeña un papel crucial al modular la respuesta inmunológica y actuar como antioxidante, neutralizando los radicales libres y reduciendo el estrés oxidativo en pacientes con quemaduras. Este compuesto contribuye a mejorar la función endotelial y la perfusión tisular.^{79,80} A pesar de que la terapia hidroelectrolítica ha mejorado la mortalidad en las primeras 72 horas, las complicaciones inflamatorias y el estrés oxidativo persisten en la fase posterior. La determinación de la dosis precisa de ácido ascórbico en la reanimación de quemaduras continúa siendo un área de investigación en desarrollo.⁸¹ **Figura 4**

El estudio de Tanaka *et al.* estableció inicialmente una dosis elevada de 66 mg/kg/h de ácido ascórbico para su administración en pacientes con quemaduras graves.⁸² Se ha observado una disminución significativa de la morbimortalidad con dosis intravenosas de ácido ascórbico de 60 mg/kg/día (250 mg cada 12 h en < 3 años y 500 mg cada 12 h en > 3 años) en pacientes con quemaduras que abarcan más del 20% de la SCTQ. Estas dosis reducen las tasas de infección, aceleran el tiempo de cicatrización y disminuyen la duración de la estancia hospitalaria.^{80,83}

CONCLUSIÓN

La integración de técnicas tridimensionales e inteligencia artificial en la evaluación de quemaduras ha elevado la precisión y objetividad en la estimación del área corporal afectada, impactando en decisiones médicas cruciales como la reanimación y la derivación a centros especializados. La utilización de modelos tridimensionales no solo mejora considerablemente la exactitud en la evaluación de la superficie corporal, sino que también agiliza la documentación de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, ofreciendo un enfoque más rápido, sencillo y completo. La codificación automática en diversos sistemas estándar facilita la comparación de la carga de trabajo asociada al tratamiento de quemaduras y otras lesiones.

Es esencial continuar fomentando la investigación y aplicación de tecnologías en el tratamiento de quemaduras pediátricas, ya que representan un avance significativo en el abordaje de uno de los problemas de salud más apremiantes en el ámbito pediátrico.

REFERENCIAS

1. Jordan KC, Di Gennaro JL, von Saint André-von Arnim A, Stewart BT. Global trends in pediatric burn injuries and care capacity from the World Health Organization Global Burn Registry. *Front Pediatr* [Internet]. 2022 Jul 19;10. DOI: 10.3389/fped.2022.954995. ISSN: 2296-2360

2. Mulatu D, Zewdie A, Zemedu B, Terefe B, Liyew B. Outcome of burn injury and associated factor among patient visited at Addis Ababa burn, emergency and trauma hospital: a two years hospital-based cross-sectional study. *BMC Emerg Med*. 2022 Dec 9;22(1):199. DOI: 10.1186/s12873-022-00758-7. ISSN: 1471-227X
3. Leclerc T, Potokar T, Hughes A, Norton I, Alexandru C, Haik J, et al. A simplified fluid resuscitation formula for burns in mass casualty scenarios: Analysis of the consensus recommendation from the WHO Emergency Medical Teams Technical Working Group on Burns. *Burns* [Internet]. 2021 Dec 1;47(8):1730–8. DOI: 10.1016/j.burns.2021.02.022. ISSN: 03054179
4. Retrouvey H, Chan J, Shahrokhi S. Comparison of two-dimensional methods versus three-dimensional scanning systems in the assessment of total body surface area estimation in burn patients. *Burns* [Internet]. 2018 Feb;44(1):195–200. DOI: 10.1016/j.burns.2017.07.003. ISSN: 03054179
5. Schlottmann F, Bucan V, Vogt PM, Krezdorn N. A Short History of Skin Grafting in Burns: From the Gold Standard of Autologous Skin Grafting to the Possibilities of Allogeneic Skin Grafting with Immunomodulatory Approaches. *Medicina (B Aires)*. 2021 Mar 2;57(3):225. DOI: 10.3390/medicina57030225. ISSN: 1648-9144
6. McGovern C, Puxty K, Paton L. Major burns: part 2. Anaesthesia, intensive care and pain management. *BJA Educ*. 2022 Apr 1;22(4):138–45. DOI: 10.1016/j.bjae.2022.01.001. ISSN: 20585349
7. Xiang H, Shen J, Wheeler KK, Patterson J, Lever K, Armstrong M, et al. Efficacy of Smartphone Active and Passive Virtual Reality Distraction vs Standard Care on Burn Pain Among Pediatric Patients. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 Jun 21;4(6):e2112082. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12082. ISSN: 2574-3805
8. van Gemert-Pijnen J (Lisette). Implementation of health technology: Directions for research and practice. *Front Digit Health*. 2022 Nov 10;4. . DOI: 10.3389/fgdth.2022.1030194. ISSN: 2673-253X
9. Cresswell K, Sheikh A, Franklin BD, Krasuska M, Nguyen HT, Hinder S, et al. Theoretical and methodological considerations in evaluating large-scale health information technology change programmes. *BMC Health Serv Res*. 2020 Dec 27;20(1):477. . DOI: 10.1186/s12913-020-05355-7. ISSN: 1472-6963
10. Mamo ST, Addisie AA, Heye TB, Tegegne OA. Clinical Pattern and Outcome of Burn Injury in Children in AaBet Trauma Center Addis Ababa Ethiopia: Prospective Study. *SAGE Open Nurs*. 2023 Jan 5;9. DOI: 10.1177/23779608231186864. ISSN: 2377-9608
11. Abedin M, Rahman FN, Rakhshanda S, Mashrekry SR, Rahman AKMF, Hossain A. Epidemiology of non-fatal burn injuries in children: evidence from Bangladesh Health and Injury Survey 2016. *BMJ Paediatr Open*. 2022 Jun 14;6(1):e001412. . DOI: 10.1136/bmjpo-2022-001412. ISSN: 2399-9772
12. Moniruzzaman Md, Khan AR, Haq MdA, Naznin RA, Haque M. Pediatric First-Degree Burn Management With Honey and 1% Silver Sulfadiazine (Ag-SD): Comparison and Contrast. *Cureus* [Internet]. 2022 Dec 22. DOI: 10.7759/cureus.32842. ISSN: 2168-8184
13. Pompermaier L, Elmasry M, Abdelrahman I, Fredrikson M, Sjöberg F, Steinvall I. Are there any differences in the provided burn care between men and women? A retrospective study. *Burns Trauma*. 2018 Dec 1;6. DOI: 10.1186/s41038-018-0125-0. ISSN: 2321-3876
14. Gallegos Torres P, Argüello Gordillo T, Real Flores R, Trujillo Orbe O. Epidemiología del paciente pediátrico quemado en el Hospital Baca Ortiz, Quito, Ecuador. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana* [Internet]. 2019 Jun;45(2):197–201. DOI: 10.4321/S0376-78922019000200013. ISSN: 0376-7892
15. Acosta Farina D, Soria Tipse A, Barrezueta Caicedo Y, Velasco Espinoza J, Delgado Panchana M, Rivadeneira Maldonado A. Incidencia de quemaduras en el hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, 2014-2020. *Guayaquil-Ecuador. Archivos de Medicina (Manizales)*. 2021 May 19;22(1). DOI: 10.30554/archmed.22.1.4215.2022. ISSN: 2339-3874
16. Toapanta Yugcha Iván Guillermo, Paredes Lascano Patricia Lorena. Manejo De Las Quemaduras en Niños [Internet]. Primera Edición. Ecuador - Ambato: MEGAGRAF; 2018. file:///C:/Users/ASUS/Downloads/Manejo_De_Las_Quemaduras_en_Ninos.pdf
17. Tan T, Ko W, Chan P, Tse DA, Chiu T. Epidemiology of paediatric burns in a tertiary centre in Hong Kong: A 10-year review. *Surg Pract* [Internet]. 2021 Aug 27;25(3):146–51. DOI: 10.1111/1744-1633.12508. ISSN: 1744-1625
18. Abubakar A, Ugail H, Bukar AM. Assessment of Human Skin Burns: A Deep Transfer Learning Approach. *J Med Biol Eng* [Internet]. 2020 Jun 24;40(3):321–33. DOI: 10.1007/s40846-020-00520-z. ISSN: 1609-0985
19. Żwieręto W, Piorun K, Skórka-Majewicz M, Maruszewska A, Antoniewski J, Gutowska I. Burns: Classification, Pathophysiology, and Treatment: A Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Feb 13;24(4):3749. DOI: 10.3390/ijms24043749. ISSN: 1422-0067
20. Corina D, García-Piña A, Loredó-Abdalá A, Trejo-Hernández J. Quemaduras intencionales en pediatría. Un mecanismo poco considerado de maltrato físico [Internet]. Vol. 29, *Acta PEDIATR MEX*. 2008. <https://www.medigraphic.com/cgibin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=19380>
21. Bettencourt AP, Romanowski KS, Joe V, Jeng J, Carter JE, Cartotto R, et al. Updating the Burn Center Referral Criteria: Results From the 2018 eDelphi Consensus Study. *Journal of Burn Care & Research* [Internet]. 2020 Sep 23;41(5):1052–62. DOI: 10.1093/jbcr/iraa038. ISSN: 1559-047X
22. Sojka J, C. Krakowski A, P. Stawicki S. Burn Shock and Resuscitation: Many Priorities, One Goal. In: *Clinical Management of Shock - The Science and Art of Physiological Restoration*. IntechOpen; 2020. DOI: 10.5772/intechopen.85646

23. McCann C, Watson A, Barnes D. Major burns: Part 1. Epidemiology, pathophysiology and initial management. *BJA Educ* [Internet]. 2022 Mar 1;22(3):94–103. DOI: 10.1016/j.bjae.2021.10.001. ISSN: 20585349
24. Pham TN, Bettencourt AP, Bozinko GM, Chang PH, Chung KK, Craig CK, et al. Advanced Burn Life Support Course ABLS PROVIDER MANUAL 2018 UPDATE [Internet]. 2019. Accessed: 2023 Jun 14. Available from: <https://ameriburn.org/wp-content/uploads/2019/08/2018-abls-providermanual.pdf>
25. Datta PK, Roy Chowdhury S, Aravindan A, Saha S, Rapaka S. Medical and Surgical Care of Critical Burn Patients: A Comprehensive Review of Current Evidence and Practice. *Cureus* [Internet]. 2022 Nov 15. DOI: 10.7759/cureus.31550. ISSN: 2168-8184
26. Murari A, Singh KN. Lund and Browder chart—modified versus original: a comparative study. *Acute and Critical Care* [Internet]. 2019 Nov 30;34(4):276–81. DOI: 10.4266/acc.2019.00647. ISSN: 2586-6052
27. Choi J, Patil A, Vendrow E, Touponse G, Aboukhatir L, Forrester JD, et al. Practical Computer Vision Application to Compute Total Body Surface Area Burn. *JAMA Surg* [Internet]. 2022 Feb 1;157(2):129. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.5848. ISSN: 2168-6254
28. Waw S. Estimation of total body surface area burned: a comparison between burn unit and referring facilities estimation de la surface brûlée: comparaison entre unités, spécialisées ou non. *Annals of Burns and Fire Disasters*. 2023.
29. Holm S, Engström O, Petäjä I, Huss F. Does the estimation of burn extent at admission differ from the assessment at discharge? *Scars Burn Heal* [Internet]. 2021 Jan 21;7:205951312110194. DOI: 10.1177/20595131211019403. ISSN: 2059-5131
30. Steinvall I, Elmasry M, Abdelrahman I, El-Serafi A, Sjöberg F. Addition of admission lactate levels to Baux score improves mortality prediction in severe burns. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Sep 10;11(1):18038. DOI: 10.1038/s41598-021-97524-9. ISSN: 2045-2322
31. Lam NN, Hung NT, Duc NM. Prognosis value of revised Baux score among burn patients in developing country. *Int J Burns Trauma*. 2021;11(3):197–201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34336385>. ISSN: 2160-2026
32. Yoo K tak, Woo G, Jang TY, Song JS. Comparison between the Lund-Browder chart and the BurnCase 3D® for consistency in estimating total body surface area burned. *WikiJournal of Medicine* [Internet]. 2020;7(1):2. DOI: 10.15347/wjm/2020.002. ISSN: 20024436
33. Jiao C, Su K, Xie W, Ye Z. Burn image segmentation based on Mask Regions with Convolutional Neural Network deep learning framework: more accurate and more convenient. *Burns Trauma*. 2019 Dec 1;7. DOI: 10.1186/s41038-018-0137-9. ISSN: 2321-3876
34. Girtzlehner M, Ganitzer I, Haller H. Technical and Medical Aspects of Burn Size Assessment and Documentation. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2021 Mar 5;57(3):242. DOI: 10.3390/medicina57030242. ISSN: 1648-9144
35. Cirillo MD, Mirdell R, Sjöberg F, Pham TD. Improving burn depth assessment for pediatric scalds by AI based on semantic segmentation of polarized light photography images. *Burns*. 2021 Nov 1;47(7):1586–93. DOI: 10.1016/j.burns.2021.01.011. ISSN: 1879-1409
36. Meevassana J, Sumonsriwarankun P, Suwajo P, Nilprapha K, Promniyom P, lamphongsai S, et al. 3D PED BURN app: A precise and easy-to-use pediatric 3D burn surface area calculation tool. *Health Sci Rep* [Internet]. 2022 Jul 16;5(4). DOI: 10.1002/hsr2.694. ISSN: 2398-8835
37. Cheah AKW, Kangkorn T, Tan EH, Loo ML, Chong SJ. The validation study on a three-dimensional burn estimation smart-phone application: accurate, free and fast? *Burns Trauma* [Internet]. 2018 Dec 1;6:276-81. DOI: 10.1186/s41038-018-0109-0. ISSN: 2321-3876
38. Suman A, Owen J. Update on the management of burns in paediatrics. *BJA Educ* [Internet]. 2020 Mar 1;20(3):103–10. DOI: 10.1016/j.bjae.2019.12.002. ISSN: 20585349
39. Barnes J, Duffy A, Hamnett N, McPhail J, Seaton C, Shokrollahi K, et al. The Mersey Burns App: evolving a model of validation. *Emergency Medicine Journal*. 2015 Aug;32(8):637–41. DOI: 10.1136/emmermed-2013-203416. ISSN: 1472-0205
40. Colson CD, Alberto EC, Milestone ZP, Batra N, Salvador T, Fooladi H, et al. EasyTBSA as a method for calculating total body surface area burned: a validation study. *Emergency Medicine Journal* [Internet]. 2023 Apr;40(4):279–84. DOI: 10.1136/emmermed-2022-212308. ISSN: 1472-0205
41. Brekke RL, Almeland SK, Hufthammer KO, Hansson E. Agreement of clinical assessment of burn size and burn depth between referring hospitals and burn centres: A systematic review. *Burns*. 2023 May;49(3):493–515. DOI: 10.1016/j.burns.2022.05.007. ISSN: 03054179
42. Chong HP, Quinn L, Jeeves A, Cooksey R, Lodge M, Carney B, et al. A comparison study of methods for estimation of a burn surface area: Lund and Browder, e-burn and Mersey Burns. *Burns*. 2020 Mar;46(2):483–9. DOI: 10.1016/j.burns.2019.08.014. ISSN: 03054179
43. Rangel-Olvera B, Rosas-Romero R. Detection and classification of burnt skin via sparse representation of signals by over-redundant dictionaries. *Comput Biol Med* [Internet]. 2021 May 1;132:104310. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2021.104310. ISSN: 00104825
44. E Moura FS, Amin K, Ekwobi C. Artificial intelligence in the management and treatment of burns: a systematic review. *Burns Trauma* [Internet]. 2021 Jan 1;9. DOI: 10.1093/burnst/tkab022. ISSN: 2321-3876
45. Alemayehu S, Afera B, Kidanu K, Belete T. Management Outcome of Burn Injury and Associated Factors among Hospitalized Children at Ayder Referral Hospital, Tigray, Ethiopia. *Int J Pediatr*. 2020 Feb 19;2020:1-9. DOI: 10.1155/2020/9136256. ISSN: 1687-9740
46. Soussi S, Taccori M, De Tymowski C, Depret F, Chaussard M, Fratani A, et al. Risk Factors for Acute Mesenteric Ischemia in Critically Ill Burns Patients—A Matched Case–Control

- Study. *Shock* [Internet]. 2019 Feb;51(2):153–60. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001140. ISSN: 1073-2322
47. Hughes A, Almeland SK, Leclerc T, Ogura T, Hayashi M, Mills JA, et al. Recommendations for burns care in mass casualty incidents: WHO Emergency Medical Teams Technical Working Group on Burns (WHO TWGB) 2017-2020. *Burns*. 2021 Mar;47(2):349–70. DOI: 10.1016/j.burns.2020.07.001. ISSN: 03054179
 48. Legrand M, Barraud D, Constant I, Devauchelle P, Donat N, Fontaine M, et al. Management of severe thermal burns in the acute phase in adults and children. *Anaesth Crit Care Pain Med* [Internet]. 2020 Apr 1;39(2):253–67. DOI: 10.1016/j.accpm.2020.03.006. ISSN: 23525568
 49. Zachaj J, Jabłoński Ł. Distinctiveness in fluid therapy for burns in children in the prehospital settings and Hospital Emergency Department. *Lek Wojsk*. 2023 Mar 31;101(1):13–8. DOI: 10.53301/lw/152664. ISSN: 0024-0745
 50. Boehm D, Menke H. A History of Fluid Management-From “One Size Fits All” to an Individualized Fluid Therapy in Burn Resuscitation. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Feb 23;57(2):1–10. DOI: 10.3390/medicina57020187. ISSN: 1648-9144
 51. García-Díaz A, Gacto-Sánchez P, Durán-Romero AJ, Carrasco-García S, Ruiz-Moya A, Molina-Morales J, et al. Pediatric major burns: a monocentric retrospective review of etiology and outcomes (2008–2020). *Eur J Plast Surg*. 2022 Apr 26;45(6):967–75. DOI: 10.1007/s00238-022-01957-y. ISSN: 1435-0130
 52. Pruitt Basil A., Jr. MD FACS editor. Protection from Excessive Resuscitation: “Pushing the Pendulum Back.” *he Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2000 Sep;49(3):567-8.
 53. Komarcevic A, Jokic R, Pajic M, Jovanovic M, Milenkovic M. Analgesic protocol for procedural pain treatment of second-degree burns in children. *Vojnosanit Pregl*. 2023;80(2):115-20. DOI: 10.2298/VSP220305043K. ISSN: 0042-8450
 54. Stapelberg F. Challenges in anaesthesia and pain management for burn injuries. *Anaesth Intensive Care*. 2020 Mar 5;48(2):101-13. DOI: 10.1177/0310057X20914908. ISSN: 0310-057X
 55. Paredes Lascano PL, Villegas Ipiates SA, Aguayo Escobar AA, Bravo Paredes LA. Analgesia en pediatría; artículo de revisión. *Medicinas UTA*. 2023 Jul 12;7(3):11–22. DOI: 10.31243/mdc.uta.v7i3.2070.2023. ISSN: 2602-814X
 56. Kotecha VR, Opat NE, Nangole F. Assessment and Management of Pain in Patients Sustaining Burns at Emergency Department Kenyatta National Hospital, Kenya: A Descriptive Study. *Trauma Care* [Internet]. 2022 Mar 1;2(1):79–86. DOI: 10.3390/traumacare2010007. ISSN: 2673-866X
 57. Delgado-Miguel C, Miguel-Ferrero M, Ezquerro A, Díaz M, De Ceano-Vivas M, López-Gutiérrez JC. Sedoanalgesia in the Debridement of Pediatric Burns in the Emergency Department: Is It Effective and Safe? *Children*. 2023 Jun 30;10(7):1137. DOI: 10.3390/children10071137. ISSN: 2227-9067
 58. Shiferaw A, Mola S, Gashaw A, Sintayehu A. Evidence-based practical guideline for procedural pain management and sedation for burn pediatrics patients undergoing wound care procedures. *Annals of Medicine & Surgery* [Internet]. 2022 Nov 1;83. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104756. ISSN: 2049-0801
 59. Tas FQ, van Eijk CAM, Staals LM, Legerstee JS, Dierckx B. Virtual reality in pediatrics, effects on pain and anxiety: A systematic review and meta-analysis update. *Pediatric Anesthesia*. 2022 Dec;32(12):1292–304. . DOI: 10.1111/pan.14546. ISSN: 1155-5645
 60. Viderman D, Tapinova K, Dosssov M, Seitenov S, Abdildin YG. Virtual reality for pain management: an umbrella review. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jul 14;10. DOI: 10.3389/fmed.2023.1203670. ISSN: 2296-858X
 61. Armstrong M, Lun J, Groner JI, Thakkar RK, Fabia R, Noffsinger D, et al. Mobile phone virtual reality game for pediatric home burn dressing pain management: a randomized feasibility clinical trial. *Pilot Feasibility Stud* [Internet]. 2022 Aug 18;8(1):186. DOI: 10.1186/s40814-022-01150-9. ISSN: 2055-5784
 62. Huff ML, Blome-Eberwein S. Providencia rettgeri Infection Compromising Post-Burn Recovery: A Lesson in the Importance of Follow-Up Care. *Cureus*. 2022 May 29. DOI: 10.7759/cureus.25450. ISSN: 2168-8184
 63. Souto EB, Ribeiro AF, Ferreira MI, Teixeira MC, Shimojo AAM, Soriano JL, et al. New Nanotechnologies for the Treatment and Repair of Skin Burns Infections. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 8;21(2):393. DOI: 10.3390/ijms21020393. ISSN: 1422-0067
 64. Huang R, Hu J, Qian W, Chen L, Zhang D. Recent advances in nanotherapeutics for the treatment of burn wounds. *Burns Trauma*. 2021 Jan 1;9. DOI: 10.1093/burnst/tkab026. ISSN: 2321-3876
 65. Nilsen ER, Stendal K, Gullislett MK. Implementation of eHealth Technology in Community Health Care: the complexity of stakeholder involvement. *BMC Health Serv Res*. 2020 Dec 11;20(1):395. DOI: 10.1186/s12913-020-05287-2. ISSN: 1472-6963
 66. Havers FP, Moro PL, Hunter P, Hariri S, Bernstein H. Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jan 24;69(3):77–83. DOI: 10.15585/mmwr.mm6903a5. ISSN: 0149-2195
 67. Markiewicz-Gospodarek A, Koziol M, Tobiasz M, Baj J, Radzikowska-Büchner E, Przekora A. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Jan 25;19(3). DOI: 10.3390/ijerph19031338. ISSN: 1660-4601
 68. David N Herndon, Juan P Barret. Avances y tendencias en el tratamiento de niños con quemaduras. *Acta Pediátrica de México* [Internet]. 1999. Accesado: 2023 Nov 15;20:34–40. Available from: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=11853>

69. Shi C, Wang C, Liu H, Li Q, Li R, Zhang Y, et al. Selection of Appropriate Wound Dressing for Various Wounds. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2020 Mar 19;8. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00182. ISSN: 2296-4185
70. hu W, Wang Y, Zhang X, Li C, Le H, Chang F. Functional Hydrogel Dressings for Treatment of Burn Wounds. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2021;9:788461. DOI: 10.3389/fbioe.2021.788461. ISSN: 2296-4185
71. Vivcharenko V, Przekora A. Modifications of Wound Dressings with Bioactive Agents to Achieve Improved Pro-Healing Properties. *Applied Sciences* [Internet]. 2021 Apr 30;11(9):4114. DOI: 10.3390/app11094114. ISSN: 2076-3417
72. Luca-Pozner V, Nischwitz SP, Conti E, Lipa G, Ghezal S, Luze H, et al. The use of a novel burn dressing out of bacterial nanocellulose compared to the French standard of care in paediatric 2nd degree burns – A retrospective analysis. *Burns*. 2022 Sep;48(6):1472-80. DOI: 10.1016/j.burns.2021.11.019. ISSN: 03054179
73. Gibson ALF, Holmes JH, Shupp JW, Smith D, Joe V, Carson J, et al. A phase 3, open-label, controlled, randomized, multicenter trial evaluating the efficacy and safety of StrataGraft® construct in patients with deep partial-thickness thermal burns. *Burns* [Internet]. 2021 Aug;47(5):1024-37. DOI: 10.1016/j.burns.2021.04.021. ISSN: 03054179
74. Holmes IV JH, Cancio LC, Carter JE, Faucher LD, Foster K, Hahn HD, et al. Pooled safety analysis of STRATA2011 and STRATA2016 clinical trials evaluating the use of StrataGraft® in patients with deep partial-thickness thermal burns. *Burns*. 2022 Dec;48(8):1816-24. DOI: 10.1016/j.burns.2022.07.013. ISSN: 03054179
75. Carson JS, Carter JE, Hickerson WL, Rae L, Saquib SF, Wibbenmeyer LA, et al. Analysis of real-world length of stay data and costs associated with use of autologous skin cell suspension for the treatment of small burns in U.S. centers. *Burns*. 2023 May;49(3):607-14. DOI: 10.1016/j.burns.2022.11.007. ISSN: 03054179
76. Begum S, Lodge S, Hall D, Johnson BZ, Bong SH, Whiley L, et al. Cardiometabolic disease risk markers are increased following burn injury in children. *Front Public Health*. 2023 Jun 2;11. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1105163. ISSN: 2296-2565
77. Osborne T, Wall B, Edgar DW, Fairchild T, Wood F. Current understanding of the chronic stress response to burn injury from human studies. *Burns Trauma*. 2023 Jan 1;11. DOI: 10.1093/burnst/tkad007. ISSN: 2321-3876
78. Zong TX, Silveira AP, Morais JAV, Sampaio MC, Muehlmann LA, Zhang J, et al. Recent Advances in Antimicrobial Nano-Drug Delivery Systems. *Nanomaterials*. 2022 May 29;12(11):1855. DOI: 10.3390/nano12111855. ISSN: 2079-4991
79. Garnica Escamilla MA, Hernández Peña R, Sánchez Zúñiga M de J, Tamez Coyotzin EA, Vázquez Guerra LI, Garza Carrión JA, et al. La vitamina C, implicaciones terapéuticas en el paciente con quemaduras graves. *Medicina Crítica*. 2023;37(2):134-40. DOI: 10.35366/110449. ISSN: 2448-8909
80. Wang Y, Lin H, Lin B wen, Lin J dong. Effects of different ascorbic acid doses on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2019 Dec 20;9(1):58. DOI: 10.1186/s13613-019-0532-9. ISSN: 2110-5820
81. Miquet Romero LM, Rodríguez Garcell R, Chávez Mondragón MA, Orozco Jaramillo MA, Delgado Roche L. Niveles de ascorbato en pacientes quemados durante la fase aguda. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*. 2021 Jun;47(2):227-34. DOI: 10.4321/S0376-78922021000200014. ISSN: 0376-7892
82. Tanaka H. Reduction of Resuscitation Fluid Volumes in Severely Burned Patients Using Ascorbic Acid Administration. *Archives of Surgery*. 2000 Mar 1;135(3):326. DOI: 10.1001/archsurg.135.3.326. ISSN: 0004-0010
83. Malkoc A, Jong S, Fine K, Wong DT. High dose intravenous versus low dose oral vitamin c in burn care: potential protective effects in the severely burned: a retrospective cohort study. *Annals of Medicine & Surgery*. 2023 May 12. DOI: 10.1097/MS9.0000000000000615. ISSN: 2049-0801

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i6.2832>

The development of masticatory biomechanics from the prenatal to prepubertal period.

El desarrollo de la biomecánica masticatoria desde el período prenatal hasta el prepuberal

Balraj Shukla, Anup Panda

Abstract

INTRODUCTION: Mastication is coordinated motor skill that is most effective through synchronized crosstalk between the teeth, bone and muscles. A combination of molecular signaling and central pattern generators govern the development and physiology of mastication. As primates, humans have evolved with the changing dietary shifts for their survival. The adaptive mechanisms in the involved structures allows us to puncture, pierce, cut, crush, grind, nip, incise, scrap, and strip different dietary textures.

OBJECTIVE: The objective of this review is to understand the developmental dynamics and rhythmogenesis of mastication in children from the point of view of myology, odontology, and evolutionary perspective.

RELEVANCE: This chronological review helps in understanding how the multi-faceted nature of the masticatory apparatus comes into being from the prenatal to the prepubertal period. It enables pediatricians and pediatric dental surgeons to understand the oro-motor development while intervening with any treatment involving muscle tonicity of the masticatory organ.

KEYWORDS: Mastication, Pediatrics, Pediatric Dentistry, Growth and Development, Masticatory Muscles.

Resumen

INTRODUCCIÓN: La masticación es una habilidad motora coordinada que es más eficaz a través de la diafonía sincronizada entre los dientes, el hueso y los músculos. El desarrollo y la fisiología de la masticación se rigen por una combinación de señalización molecular y generadores de patrones centrales. Como primates, los humanos han evolucionado con los cambios en la dieta para su supervivencia. Los mecanismos adaptativos de las estructuras implicadas nos permiten pinchar, perforar, cortar, triturar, moler, pellizcar, hacer incisiones, raspar y pelar diferentes texturas alimentarias.

OBJETIVO: El objetivo de esta revisión es comprender la dinámica de desarrollo y ritmogénesis de la masticación en niños desde el punto de vista de la miología, odontología y perspectiva evolutiva.

RELEVANCIA: Esta revisión cronológica ayuda a comprender cómo surge la naturaleza polifacética del aparato masticatorio desde el periodo prenatal hasta el prepuberal. Permite a los pediatras y a los cirujanos dentistas pediátricos comprender el desarrollo oro-motor al intervenir en cualquier tratamiento que implique la tonicidad muscular del órgano masticatorio.

Department of Pediatric and Preventive Dentistry, College of Dental Sciences and Research Centre, Gujarat University, Ahmedabad, India.

Received: 23 de noviembre 2023

Accepted: 14 de junio 2024

Correspondence

Balraj Shukla
balrajshukla@hotmail.com

This article should be cited as: Shukla B, Panda A. The development of masticatory biomechanics from the prenatal to prepubertal period. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (6): 596-604.



INTRODUCTION

Mastication or chewing is a semi-automatic, rhythmic act initiated by the central nervous system and fine-tuned by inputs from receptors embedded in the orofacial area.¹ It has played an unparalleled role in the survival of our species from an evolutionary perspective.

The earliest known mammal (*Diademodon*) to have teeth in intercuspatation with a synchronized activity of muscles for chewing existed approximately 250 million years ago.² The genus *Homo*, with which modern humans associate themselves arose from the clade of mammals called primates. Since the time of *Diademodon* to *Homo Sapiens*, a shift in dietary perspectives spearheaded the list of characteristics that was survival for our mammalian ancestors. Gracilization, gape, and gomphodontia resulted in adaptive changes to our bones, muscles, and teeth that met the growing nutritional demands.³

Gracilization is the reduction in bone mass with evolution. There are two reasons for the reduction in the convexity of our jaws and the subsequent shortening of our faces. Firstly, the shift from foraging to cooking decreased our olfactory sensation. Secondly, to protect ourselves from higher-order carnivores in the food chain we had to develop a stereoscopic vision.³

Gape is the maximum extent of our mouth opening. Softening of our diet by cooking reduced the amount of force required to chew. But it never eliminated the essence of certain hard foods that required a substantial force to crack open. The jaw works by a lever principle from the temporomandibular joint. To increase the bite force, masticatory muscles repositioned themselves forward. This did not affect the muscle mass. The hybrid nature of the fibers of the masticatory muscles makes them moldable. Due to this feature, the gape reduction made these muscles boisterous and fatigue-resistant.^{4,5}

Heterodontia is the dental characteristic of our species where each tooth has its specific function. But heterodontia could not have lasted if our masticatory apparatus had not adapted by placing teeth in sockets. This allowed the periodontium to equalize the stress distribution generated by masticatory loads. It is this characteristic feature that makes us one of the gomphodont species. Additionally, the adaptation of the occlusal surface of our molars from a tribosphenic molar model also led to various cuspal arrangements for the efficient grinding of food.² Readers can explore the works of Peter Ungar, John R. Lukacs, and Shara Bailey for better understanding.

What makes humans altricial mammals is their ability to nurture their newborns till physiological functions occur unaided. We are also diphyodonts, i.e., we acquire two sets of dentitions in our lifetime – deciduous and permanent. Physiologic mastication is a learned behavior rather than an acquired one. The function of deciduous dentition in this learning phase stipulates attention.⁴

Previous studies have focused on understanding the food fragmentation index. Fractional sieving methods help in analyzing the degree of breakdown of test materials. Some commonly used test materials are condensation silicone, artificial foods, bite registration wax, and xylitol gum with citric acid. Optical systems are more advanced methods that use scanned data, computer analysis, and readings of electromyography to understand masticatory efficiency.^{6,7}

There is no paucity in the methods to test masticatory efficiency. But there does exist a dearth in understanding the sophisticated nature of the masticatory apparatus. This narrative review focuses on the dynamic development of our masticatory efficiency from the prenatal to the prepubertal period.

In Utero

Masticatory muscles start developing from the mandibular pharyngeal arch by the 7th week in utero. Gamma motor neurons innervate these jaw muscles by the 8th week. Involved neuronal systems include the peripheral and central trigeminal, facial, and hypoglossal cranial nerve systems. Reflex opening of the mouth develops as the nerve fibers instill the first functional action of the jaws by 9 to 10 weeks. Sucking motion via automatization occurs in the 12th to 14th week in utero.⁸⁻¹¹

Molecular signaling by Sonic Hedgehog (Shh), Bone Morphogenic Proteins (BMP), and Wnt signaling initiates deciduous teeth calcification. Enamel knot is a transient structure that presents itself as a primary and secondary form in the late bud and the late bell stage respectively. It houses over 50 genes responsible for the differentiation and morphogenesis of each tooth. The Fibroblast Growth Factor (FGF) contributes to the proliferation of ameloblasts and odontoblasts. Furthermore, Notch signaling and Follistatin determine the morphology of each molar. Seven ligands of Wnt signaling, enamel knots, and homeobox genes code for the cuspal patterns for each tooth.¹²

Birth to 6 weeks

Breastmilk is the first source of nutrition that the child intakes by the guidance of orofacial musculature. This intake is through a suckling action. The lips and the tongue (pressed against the palate) form a negative pressure (vacuum) by sealing the oral cavity. The buccal fat pads, tensor veli palatini and the root of the tongue are responsible for the lateral and posterior seal. A compressive action then expresses the milk from the breast.¹⁰

The tongue is one of the fastest muscles to attain myogenic maturation. The myofibers of the

tongue start developing from the 15th embryonic day. They mature at the time of birth to compensate for the functional need for suckling. The compression of the lips and tongue against the nipple stimulates the flow of the nipple. It is later drawn by the action of the dorsum of the tongue. This is often referred to as a rippling or stripping action.⁸

During this period, the approximate width, height, and length of the palate are 26 mm, 6.5 mm, and 23-25.5 mm respectively. These dimensions of the palate help in understanding the motility span of the tongue which creates an effective seal. By the sixth week, the breadth of the mouth when closed is approximately 34.1 mm and is 28.5 mm when open.¹³ The palate also begins to discriminate between different flavors during this period. Feeding formula milk helps the infant learn the various flavor cues.¹⁴

Contraction of the facial and masticatory muscles is a physiological mandate. It stimulates cartilage growth, and forward growth of bone, and improves facial bulk.¹³ The versatility of the infant's orofacial musculature immediately after birth is a testament to this period being the first visible growth spurt.

4-6 months

Before the infant reaches 6 months of age, the oral cavity and the pharynx work as a single unit. The jaw has by now learned the solitary action of elevation. The mechanoreceptors of the tongue are now capable of detecting runny, pureed foods. A reflexive action of up and down motion of the tongue indicates the onset of "mashing" of foods. Rudimentary chewing is the phrase used to define this process. The mashing movement also initiates the learning action of lip competency at 4 to 6 months. This period also marks the beginning of achieving lip pressure. It eventually plays a crucial role as a developmental landmark for mature swallowing patterns.



The amount of lip pressure steadily increases till 3 years of age.^{13,14}

6-12 months

The eruption of the primary lower central incisors and the resorption of the buccal fat pads at 6 to 8 months is a signal for the jaw musculature to attempt mastication. Eating maturity for soft foods is gradually established. In the process, the infant learns to stabilize the jaw.^{14,15}

Infants are now weaned to semi-solid foods that they “munch” by raising the mandible. The lips can now pucker and curl inwards. Thus, the infant now has better control over guiding the food morsels inside the oral cavity.

The tongue learns to elevate its lateral surfaces. This allows the formation of a central groove on the tongue where the morsel is easily placed. The resulting bolus is better controlled by improved motor activity. The infant also begins to move the bolus to one side of the mouth. The combination of lip competency and jaw elevation in the absence of a rotary component construes the munching action. It is the earliest emergence of a chewing action, whose frequency ranges from 0.88 to 2.11 Hz.¹¹

Weaning also signals a decrease in the Ba:Ca ratio and an increase in the Sr:Ca ratio. Barium fades off after contributing to the development of deciduous teeth. In contrast, strontium incrementally adds to the condylar growth process.⁴

1-3 years

The second growth spurt begins one year after birth. This phase of early childhood sees a full set of primary dentitions coincide with the developmental milestone of eating independently. It marks the beginning of a transitional phase of chewing. The child learns to chew dissolvable hard solids. This marks the commencement of

learning to chew in a coordinated manner. This coordination involves the establishment of a prehensile hand.³

The tongue regulates the bite force. Its tip elevates intermittently without any protrusion or retraction. It takes nearly 10 months for the maturation of muscle coordination.^{10,16,17}

Introduction of hard, non-dissolvable, and chewy food features at the age of 2 years. Jaw movements begin as muscle coordination synchronizes. This movement is an exploratory mechanism for the child. It learns new, mature, and balanced swallowing patterns for different food textures and consistencies. The bunodont morphology of posterior teeth is a license for humans to explore the different fabrics of diet.²

Concurrently, the range of motion of the tongue also increases. The action of the muscles of mastication is now synchronized. This is also the period where the myofibers of the masseter begin to near the completion of their maturation.^{8,14}

Infantile swallow ceases and oral-motor skills level up. This is because of the maturation of peripheral sensorimotor pathways, after which, neural tissues enter a plateau phase as per Scammon’s Growth Curve. An example of the improvement in oral-motor skills is the ability of children to bite the spoon using their lips instead of their teeth to stabilize their trunk while eating.¹³

4-6 years

Occlusion is a momentary stable condition depending upon an orderly and sequential application of forces upon the dentoalveolar units. An ideal or centric occlusion is a by-product of satisfying the swallowing reflex.¹

The type of deglutition at the age of 4 years shifts from a suction-type to a dentition-type. Any malocclusion at this stage will decrease the

masticatory efficiency. However, malocclusions are independent of the bite force. Bite force in this period ranges from 185-215 N. Furthermore, the mean tongue pressure of a 6-year-old equals the tongue pressure of individuals above the age of 70 years.^{9,13,16,18}

The increased thickness of the masseter muscle (~ 9.47 mm) is a result of the increase in its functionality. Apart from its famous activity in working with the temporalis muscle for posterior chewing, the masseter is active even during incisal chewing.¹³

The role of lateral pterygoids is moderate and antagonistic in nature. Depressor muscles like mylohyoid, digastric, and geniohyoid contract more efficiently upon swallowing liquids.¹⁴

Children are now given more fibrous foods which trains them in understanding the role of each tooth while chewing. The jaws perform lateral excursions to grind the food. It is noteworthy to mention that children in this age group who have a unilateral posterior crossbite have a wider jaw angle opening (due to flat posterior occlusion and small overlap of incisors) while chewing. This makes them vulnerable to entering a reverse chewing cycle (chewing on the side of crossbite only). The ill effects of a reverse chewing cycle can result in dental and facial asymmetries.⁷

6-8 years

Growth is defined as an increase in size. The schooler now has a palatal length of ~43.6 mm and the length of jaws is ~55 mm. The length of the tongue increases from 6 cm to 9 cm since birth. The muscular spindles of the masseter are completely mature. This further amplifies the masticatory efficiency.^{8,13}

Permanent teeth begin to replace primary teeth. This marks the beginning of the mixed dentition period. Parents should report any parafunctional

oral habits they observe in their child. Bruxism and mouth breathing are two such habits that directly influence masticatory development. In the former, the occlusal surface of the teeth is worn down, thereby forming a flat occlusal plane and a shallow overbite. The muscles of mastication are thus forced into a chewing motion with an abnormal lateral excursion. Upon swallowing, the mandible moves posterior and upwards in a rocking motion. This physiologic motion is absent in mouth breathers. They display strong anterior forces of the tongue, minimal occlusal force, and mesial tipping of the long axis of the teeth. These asymmetries amount to reduced masticatory efficiency.⁷

9-11 years

The late mixed dentition coincides with the third growth spurt. It is usually observed at 8-11 years and 7-9 years of age in males and females respectively. Moreover, a difference in masticatory development in terms of sexual dimorphism is also observed. While the trituration of food is better in boys, girls have a better chewing rate. (14) According to Fulks et al, a natural chewing rate, irrespective of age is as fast as possible with minimal loss in performance.¹⁹

The shearing quotient reduces in this phase as functional units (teeth) perish in the shedding-eruption cycle. An increase in jaw size (especially the increase in posterior ramus height) compensates for the loss of teeth.⁶

12-14 years

Pre-pubertal period (females: 11-13 years; males: 14-16 years) marks the shift from mixed to permanent dentition. The increased number of cusps creates an average occlusal angle that controls the masticatory pattern. Teeth are physiologically depressed by 0.08 mm because of masticatory forces. Yet, the bulging of the periodontal ligament maintains the average occlusal angle.²⁰



The tongue influences the transverse growth of the palatal complex and the neutral zone that houses the teeth (functional matrix theory). This in turn modifies facial morphology. Occlusal forces are greater in people with short faces and lesser in people with long faces.^{21, 22}

As the height of the ramus increases, the associated muscles adapt accordingly. A clinical evaluation of freeway space determines the physiological position of the mandible at rest. It also decodes a mandible characterized by stressed and tensed masticatory muscles prone to spasms. The normal range of freeway space is 2 mm posteriorly and 2-5 mm anteriorly.²³ Reading the work of Robert Mason can help the reader better their understanding of freeway space.

The tail-end of this period sees a shift in adult-type masticatory behavior. A power stroke is characteristic of this phase. The combined efforts of the masticatory muscles, vertical ramus height, facial form, and anterior and lateral crushing movements of the mandible generate this power stroke. It ensures the reduction of bolus in its most minimal form. This leads to faster hydrolysis of macronutrients and better uptake of micronutrients.^{6,13} **Table 1**

RHYTHMOGENESIS OF MASTICATION

Central Pattern Generators (CPGs) are neural networks that function autonomously without any sensory input and govern coordinated movements. These include locomotion, respiration, sucking, and mastication.²⁴ Myokines are responsible for eliciting the stretch response in muscle spindles (of the muscles of mastication). Cell-to-cell signaling between myokines and osteokines then leads to bone remodeling. The amount of strain produced in this process is directly responsible for bone deposition and resorption. This is the mechanostat hypothesis.²⁻⁴ Now that we understand the multi-faceted nature

of masticatory development, here is a summary of how an adult eventually chews.

When the food is about to reach the oral cavity, the mouth opens by voluntary action. The rotational movement of condyles activates the masseter, anterior fibers of the temporalis, and the external pterygoid muscles. Voluntary closure follows and the anterior tongue presses upwards and backward. This seals the hard palate till the first premolars. The posterior tongue exerts a lateral force against posterior occlusion. The cheek muscles respond by exerting a negative pressure.

The action of the elevators inhibits when the lips close. The upper lip tenses and supports the anterior teeth (canine-to-canine) till the level of the vestibule. The lower lip contracts inwards and makes a catenary curve. It simultaneously moves up under the influence of the mentalis muscle and engages the incisal edges of the upper incisors. The pterygoid muscles also assist in this movement. The actions of the cheek, lower lips, and pterygoids mark the establishment of a suction.

The velocity of the mandible decreases upon closure. Its path shifts from straight to circular, to perform a masticatory pattern based on the food texture. The teeth slide into centric when they are at maximum inter-digitation. The contact of teeth initiates a stretch reflex in mylohyoid, digastric, and geniohyoid muscles. This loading stage sees the greatest occlusal force at the area of the molars. The most engaged muscles are the masseter and temporalis, followed by the medial and lateral pterygoid. The lateral pterygoids also support the suprahyoid muscles during abduction.

Deglutition occurs as the suction of the soft palate breaks from the posterior pharyngeal wall. This also equalizes the air pressure in the inner ear. This change in pressure allows the saliva to

Table 1. Chronological development of the masticatory apparatus (continued on next page)

AGE	EVENT
7 th week in utero	Muscles of Mastication develop from 1 st pharyngeal arch
8 weeks in utero	Innervation of jaw muscles begins
9.5 weeks in utero	Reflex opening of the mouth is seen
10-12 weeks in utero	Sucking movement acquired via automatization
14 weeks in utero	First evidence of calcification of primary teeth
Birth	Palatal width: ~26 mm Palatal Height: ~6.5 mm Palatal length: ~ 25.5 to 23.5 mm Length of jaws: ~ 30 mm Myofibers of the tongue are completely mature
6 weeks	Breadth of the mouth (closed): ~34.1 mm Breadth of the mouth (open): ~28.5 mm
4-6 months	Mashing of food by the tongue in an upward-downward motion (rudimentary chewing) Jaw motions: Only elevation Oral cavity and pharynx continue to work as a single unit
5 months	Lip pressure begins to develop (steady increase till 36 months)
6-7 months	Complete command over the maintenance of jaw stability
6-8 months	Buccal fat pads are resorbed Eating maturity accomplished for soft foods
8-10 months	Munching is established where food is crushed by raising the lower jaw without a rotary component. Infant begins to move semi-solid food textures to one side of the mouth Lips assist in food intake by beginning to curl inwards Puckering of the lips develops Lateral surfaces of the tongue can now elevate, thereby forming a central groove for better bolus control Labial closure, a developmental landmark towards mature swallowing is established.
12 months	Palatal width: ~32 mm Palatal Height: ~11.5 mm Transitional phase of chewing (beginner to intermediate) Improved stamina of chewing muscles
6 months – 2 years	Chewing time and chewing cycles gradually decrease
12-18 months	Establishment of coordinated chewing (AAPD) Postural and functional changes in tongue as tongue tip elevates intermittently with no extension/retraction/protrusion of tongue occurring Regulation of bite force
22 months	Maturity of muscle co-ordination reached
24 months	Chewy foods introduced to facilitate functionally balanced mature swallowing patterns
24 months – 30 months	Rotary Jaw Movements
34 months	Synchronized activity of muscles of mastication
35 months	Masticatory consistency is yet to be established for different consistencies and textures of food
36 months	Myofibers of masseter are yet to attain complete maturation
2 to 4 years	Role of the tongue increases in mastication as infantile swallow ceases Optimum chewing frequency develops after the age of 4

Table 1. Chronological development of the masticatory apparatus (continuation)

AGE	EVENT
3 years	Peripheral sensorimotor pathways start maturing Initiation of acquisition of oral-motor skills Breadth of the mouth (closed): ~43.5 mm Breadth of the mouth (open): ~36.9 mm
4 years	Shift of deglutition method from suction-type to dentition-type
3 to 5.5 years	Bite force: 185-215 N
3 to 6 years	Masseter activity maximum in incisal chewing Temporalis and masseter more active in posterior chewing Moderate activity of depressors Swallowing liquids results in the contraction of depressors
5 years	Masseter thickness: ~9.47 mm
6 years	Beginning of mixed dentition growth spurt Palatal Length: ~43.6 mm Length of jaws: ~55mm Masseter thickness: ~10.03 mm Increase in tongue length from 6 to 9 cm (since birth)
7 years	Muscles spindles of the masseter are fully mature
8 years	Increase in masticatory efficiency
9-11 years	First difference in sexual dimorphism observed as food trituration improves in boys whereas the chewing rate increases in girls. Masticatory performance decreases due to the loss of occlusal functional units (shedding of primary and eruption of permanent teeth) in this phase of dentition
12-14 years	Shift to adult-type mastication behavior

wet and lubricate the throat and esophagus for the incoming bolus. Moreover, the drainage of nasal passages also occurs. It helps in maintaining an optimum respiration rate (18 per minute) and saliva production (1.3 ml per minute) even while swallowing.^{1,14,20,21,25}

CONCLUSION

Chewing maturation is a product of learning behaviors and neuronal and psychosocial development. Kinetic changes seen at dental, skeletal, and muscular levels of the masticatory apparatus guide us in differentiating the abnormal from the normal. The gestalt of mastication helps in deducing how those ballistic movements can influence treatment protocols of the orofacial region.

FUTURE RESEARCH

This chronological review on the development of mastication can act as a guide for future researchers keen to study the elements of mastication in children. Future research can utilize this succinct guide to study the oro-motor developmental milestones, muscle tonicity and prediction of malocclusion for a myology perspective in children.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors would like to thank KEYWORD (thekeyword.co.in) for their manuscript writing and editing services.

REFERENCES

1. Buhner WA. The gestalt of occlusion--A clinical appraisal. *J Prosthet Dent.* 1980;44(5):545-551. doi:10.1016/0022-3913(80)90076-1
2. Ungar P. *Evolution's Bite*. Princeton University Press; 2018. Accessed September 19, 2023. <https://press.princeton.edu/books/hardcover/9780691160535/evolutions-bite>
3. Teaford MF, Meredith Smith M, Ferguson MWJ, eds. *Development, Function and Evolution of Teeth*. Cambridge University Press; 2000. doi:10.1017/CBO9780511542626
4. Guatelli-Steinberg D. *What Teeth Reveal about Human Evolution*. Cambridge University Press; 2016. doi:10.1017/CBO9781139979597
5. Buvinic S, Balanta-Melo J, Kupczik K, Vásquez W, Beato C, Toro-Ibacache V. Muscle-Bone Crosstalk in the Masticatory System: From Biomechanical to Molecular Interactions. *Front Endocrinol.* 2021;11. Accessed September 19, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.606947>
6. Gavião MBD, Raymundo VG, Sobrinho LC. Masticatory efficiency in children with primary dentition. *Pediatr Dent.* Published online 2001.
7. Alshammari A, Almotairy N, Kumar A, Grigoriadis A. Effect of malocclusion on jaw motor function and chewing in children: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2022;26(3):2335-2351. doi:10.1007/s00784-021-04356-y
8. Yamane A. Embryonic and postnatal development of masticatory and tongue muscles. *Cell Tissue Res.* 2005;322(2):183-189. doi:10.1007/s00441-005-0019-x
9. Fellus P. A Simplified Approach to Rehabilitation of Swallowing: Labiotherapy. *Jpn J Med.* 2018;1(2). doi:10.33552/OJDOH.2018.01.000506
10. Meyer P. Tongue lip and jaw differentiation and its relationship to orofacial myofunctional treatment. *Int J Orofacial Myology.* 2000;26(1):38-46. doi:10.52010/ijom.2000.26.1.5
11. Wilson E, Green J, Yunusova Y, Moore C. Task Specificity in Early Oral Motor Development. *Semin Speech Lang.* 2008;29(04):257-266. doi:10.1055/s-0028-1103389
12. Järvinen E. *Mechanisms and Molecular Regulation of Mammalian Tooth Replacement*. University of Helsinki; 2008. <https://core.ac.uk/download/pdf/14917695.pdf>
13. Le Révérend BJD, Edelson LR, Loret C. Anatomical, functional, physiological and behavioural aspects of the development of mastication in early childhood. *Br J Nutr.* 2014;111(3):403-414. doi:10.1017/S0007114513002699
14. Cichero JAY. Unlocking opportunities in food design for infants, children, and the elderly: Understanding milestones in chewing and swallowing across the lifespan for new innovations: CICHERO. *J Texture Stud.* 2017;48(4):271-279. doi:10.1111/jtxs.12236
15. Kraus BS. Calcification of the human deciduous teeth. *J Am Dent Assoc.* 1959;59(6):1128-1136. doi:10.14219/jada.archive.1959.0272
16. Fujita Y, Maki K. Association of feeding behavior with jaw bone metabolism and tongue pressure. *Jpn Dent Sci Rev.* 2018;54(4):174-182. doi:10.1016/j.jdsr.2018.05.001
17. American Academy of Pediatric Dentistry. Management of the Developing Dentition and Occlusion in Pediatric Dentistry. *RefMan Pediatr Dent.* Published online 2022:424-441.
18. Fujita Y, Ichikawa M, Hamaguchi A, Maki K. Comparison of masticatory performance and tongue pressure between children and young adults. *Clin Exp Dent Res.* 2018;4(2):52-58. doi:10.1002/cre2.104
19. Fulks BA, Callaghan KX, Tewksbury CD, Gerstner GE. Relationships between chewing rate, occlusion, cephalometric anatomy, muscle activity, and masticatory performance. *Arch Oral Biol.* 2017;83:161-168. doi:10.1016/j.archoral-bio.2017.07.020
20. Atkinson HF. Research into mastication. *Aust Dent J.* 1976;21(1):23-29. doi:10.1111/j.1834-7819.1976.tb04413.x
21. Kijak E, Margielewicz J, Gaska D, Lietz-Kijak D, Więckiewicz W. Identification of mastication organ muscle forces in the biocybernetic perspective. *BioMed Res Int.* 2015;2015:436595. doi:10.1155/2015/436595
22. Gugino CF, Dus I. Unlocking orthodontic malocclusions: an interplay between form and function. *Semin Orthod.* 1998;4(4):246-255. doi:10.1016/s1073-8746(98)80030-3
23. Mason RM. A retrospective and prospective view of orofacial myology. *Int J Orofac Myol Off Publ Int Assoc Orofac Myol.* 2005;31:5-14.
24. Hadders-Algra M. Early human motor development: From variation to the ability to vary and adapt. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;90:411-427. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.05.009
25. Almotairy N, Kumar A, Trulsson M, Grigoriadis A. Development of the jaw sensorimotor control and chewing - a systematic review. *Physiol Behav.* 2018;194:456-465. doi:10.1016/j.physbeh.2018.06.037

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i6.3029>

Adolescente con sarcoma sinovial en remisión con infección por *Clostridioides difficile* cepa hipervirulenta

Adolescent with synovial sarcoma in remission with infection by *Clostridioides difficile* hypervirulent strain.

Rodolfo Rodríguez Jurado,¹ Virginia Díaz Jiménez,² Miriam Claudia Vidal Zúñiga³

HISTORIA CLÍNICA

Paciente femenino de 13 años originaria y residente de Ciudad de México. Gesta 3 Para 3 Aborto 0 Cesárea 0 embarazo normo evolutivo y parto sin complicaciones. Abuela materna con diabetes *mellitus* tipo 2, sin antecedentes personales patológicos relevantes. Ambos padres son indocumentados tienen un local de comida rápida en California, Estados Unidos. Los hermanos de 19 y 15 años, están a cargo de la tía materna quien vive en Chalco. Vivienda con material de construcción mixta (piso de cemento, paredes de block y techo lámina galvanizada), con algunos servicios básicos intra y extra domiciliarios (Luz, agua de pipa y fosa séptica).

En diciembre del 2022 presentó contusión en región inguinal derecha, detectando un mes posterior masa en misma región de 3 cm. de diámetro, sólida, no dolorosa, no móvil. Dado que no presentaba dolor o incapacidad para realizar actividades no se atendió. En septiembre del 2023 acude a hospital general de Tláhuac por notar aumento del tamaño de masa, quien solicitó tomografía computada (TC) abdominal con contraste Intravenoso (IV), evidenciando lesión ovoidea de 83 x 58 x 37 mm. sin captación del medio de contraste, localizada en capa muscular de pared abdominal anterior y región inguinal derecha que

¹ Departamento de Patología.

² Laboratorio de Microbiología.

³ Departamento de Trabajo social.
Instituto Nacional de Pediatría, SSA,
México

ORCID

0000-0001-9527-4861
0009-0003-2659-9293
0009-0006-0334-5233

Correspondencia

Rodolfo Rodríguez Jurado
rrrj60@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Rodríguez Jurado R, Jiménez VD, Vidal Zúñiga MC. Adolescente con sarcoma sinovial en remisión con infección por *Clostridioides difficile* cepa hipervirulenta. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (6): 605-613.

se extiende discretamente a cavidad abdominal y tejido adiposo subcutáneo, así como 17 ganglios inguinales de entre 13-19 mm. Se realizó toma de biopsia 20 días posteriores con reporte de Sarcoma sinovial bifásico.

Ingresó a departamento de oncología del Instituto Nacional de Pediatría el día 05.10.2023 con Frecuencia Respiratoria (FR) 19/min; Frecuencia Cardíaca 71/min; Temperatura 37°Celsius; peso 50.1 kg. Talla 1.55 m; índice de Masa Corporal (IMC) 20.8. Sin datos patológicos a la exploración, excepto que se palpaba masa abdominopélvica, sin dolor, no se identificaron datos de irritación peritoneal.

En la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) contrastada con Fluorodesoxiglucosa (FDG) se apreció una zona focalizada de hipermetabolismo en región anterior de pelvis lado derecho que involucró músculo oblicuo interno del abdomen y músculo transverso derechos, así como tejido subcutáneo y piel de 38.4 mm. x 16.2 mm, y Valor de Captación Estándar máximo (SUV máx. por sus siglas en inglés) de 7.7, ganglio linfático inguinal superficial, distal a la lesión previamente descrita, que midió 7.7 mm. en su eje corto, con hipermetabolismo de bajo grado SUV máx. 2.5.

En la resonancia magnética contrastada pélvica se observó una lesión de características sólidas, de márgenes mal definidos, en Tiempo 1 (T1) hipointenso, Tiempo 2 (T2) hiperintenso, con captación al contraste y restricción de 34 x 18 mm. se asoció a edema de tejidos de contornos mal definidos, con discreto reforzamiento del músculo ilíaco ipsilateral; recibió vascularidad dependiente de los vasos en epigastrio profundo y superficiales; reforzamiento de la faceta fascia aponeurótica de la pelvis. Se acompañó de ganglios con ejes cortos que no superan los 8 mm. localizados en la cadena ilíaca externa, cadena ilíaca interna y en menor grado los obturadores. Se realizó resección de bordes quirúrgicos y de tumor residual y colocación de catéter puerto.

La biopsia reportó sarcoma sinovial con borde profundo externo y lecho quirúrgico positivos para neoplasia. Por lo anterior, se inició quimioterapia con protocolo EPSSG ADULT TYPE NRSTS IRS (Ifosfamida, doxorubicina), y se administra MESNA, cardioxane y filgastrim. Se finalizó primer curso de quimioterapia, durante esto, la paciente se refirió triste, enojada, inquieta, poco cooperativa, con hiporexia; se comentó con el servicio de salud mental quienes refieren darán seguimiento por la consulta externa. En nota de trabajo social se describe que previo al egreso se sensibilizó al hermano y la tía de acudir al hospital ante la presencia de datos de alarma. Se consiguió un albergue en la Asociación Mexicana de Ayuda a Niños con Cáncer (AMANC); no obstante, únicamente permaneció 3 días en albergue y regresó a domicilio. Presentó evacuaciones pastosas en 4 ocasiones y en la madrugada del día siguiente la tía la percibió somnolienta, con astenia y adinamia, por lo que la vinieron a urgencias. Durante el camino no responde y se recibe en sala de choque donde se determinó su fallecimiento.

COMENTARIO CLINICO MICROBIOLÓGICO

(Virginia Díaz Jiménez)

A partir de una biopsia intestinal post mortem se realizó una PCR múltiple en tiempo real en la que se reportó amplificación positiva para *Clostridioides difficile* NAP1/0271-3. La infección por *Clostridioides difficile* (ICD) es una de las principales causas de diarrea nosocomial en poblaciones pediátricas inmunocomprometidas, especialmente en aquellos con enfermedades oncológicas, pacientes sometidos a trasplantes hematopoyéticos y niños con inmunodeficiencias primarias o adquiridas.

El riesgo para desarrollar esta infección en niños hospitalizados es de un 2% en comparación en niños con cáncer es de un 10-30%. La intensidad de la quimioterapia no predice firmemente el

desarrollo de ICD, los pacientes con neoplasias hematológicas tienen mayor riesgo (OR 3) en comparación con aquellos con tumores sólidos. En pacientes con trasplante de células hematopoyéticas la incidencia es de 18,2 % y trasplantes de órganos sólido 7.3-12 % y niños con enfermedad inflamatoria.¹

La cepa hipervirulenta NAP1/027 es particularmente preocupante, ya que se asocia con una mayor producción de toxinas y una alta resistencia a tratamientos convencional. Las manifestaciones clínicas pueden presentarse de diarrea leve hasta colitis pseudomembranosa severa. En comparación con adultos, los niños presentan una alta tasa de colonización asintomática, lo que dificulta el diagnóstico, ya que pueden portar la bacteria sin desarrollar síntomas clínicos. En niños inmunodeprimidos, esta colonización puede evolucionar rápidamente a una infección activa y grave, aumentando el riesgo de complicaciones como megacolon tóxico y perforación intestinal.

Los factores que predisponen a los niños inmunocomprometidos a desarrollar una ICD incluyen:

- Uso prolongado de antibióticos: Estos alteran el microbiota intestinal, facilitando la colonización y proliferación de *C. difficile*
- Hospitalizaciones prolongadas: El contacto con entornos hospitalarios aumenta la exposición a esporas de *C. difficile*, que pueden sobrevivir en superficies durante largos periodos.
- Terapias inmunosupresoras: Disminuyen la capacidad del sistema inmune para controlar la infección y eliminar la bacteria.²

El diagnóstico de ICD en niños inmunocomprometidos es complejo debido a la alta tasa de

portadores asintomáticos. Las pruebas recomendadas incluyen:

- **Prueba de inmunoensayo enzimático (EIA)** para toxinas A y B: Es una prueba rápida y específica, pero su sensibilidad puede ser baja si se utiliza como único método.
- **Prueba de antígeno de glutamato deshidrogenasa (GDH):** La GDH es una enzima producida por casi todas las cepas de *C. difficile*, tanto toxigénicas como no toxigénicas. Esta prueba es útil para la detección inicial, ya que es muy sensible, pero requiere una confirmación adicional para diferenciar entre cepas que producen toxinas y aquellas que no. En caso de no contar con los recursos para contar con una prueba molecular se sugiere realizar GDH y toxinas A y B para su diagnóstico.
- **Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAATs por sus siglas en inglés):** Estas pruebas de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) detectan los genes responsables de la producción de toxinas y son altamente sensibles y específicas; algunas permiten determinar si se trata de la cepa hipervirulenta NAP1/027. La NAAT se usa especialmente cuando es importante obtener un diagnóstico rápido y preciso, aunque su coste es mayor. Al tener una prueba de PCR positiva es importante determinar si el paciente se encuentra colonizado o cursa con una infección activa por lo que debe realizarse la prueba Elisa para detección de toxina A y B, en caso de estar positiva debe considerarse que el paciente cursa con infección activa, en caso de estar negativa estará colonizado.

El tratamiento sugerido son metronidazol o vancomicina en casos leves a moderados. La

fidaxomicina es una opción debido a su perfil de efectividad y menor tasa de recurrencias. El trasplante de microbiota fecal (FMT) en casos graves o de recurrencia. Es una opción que permite restaurar el equilibrio del microbiota intestinal, aunque debe ser cuidadosamente evaluado en niños inmunodeprimidos.³

La prevención de la ICD en entornos hospitalarios es esencial y se basa en medidas de control de infecciones: Higiene de manos, uso de guantes y equipo desechable, lo cual minimiza la transmisión cruzada entre pacientes, desinfección de superficies.

La infección por *C. difficile* en niños inmunocomprometidos es una condición de alta complejidad, con potencial para causar complicaciones graves. Un enfoque multidisciplinario que combine diagnóstico temprano, tratamientos dirigidos y estrictas medidas de prevención es clave para minimizar el riesgo de mortalidad y morbilidad en esta población vulnerable.

COMENTARIO CLINICO-PATOLÓGICO

(Rodolfo Rodríguez Jurado)

El estudio del material de revisión del tumor inguinal obtenido del hospital de Tláhuac mostró una neoplasia maligna mesenquimal de alto grado, la cual fue positiva para marcadores de inmunohistoquímica propios del Sarcoma sinovial bifásico con presencia de tumor en el lecho quirúrgico. Se le tuvo que realizar nueva escisión del tumor con persistencia del mismo en el lecho quirúrgico, pero sin evidencia de metástasis ganglionares (**Figuras 1-4**). Recibió un primer ciclo de quimioterapia.

Esta paciente adolescente tuvo muerte al arribo después de un cuadro agudo gastrointestinal. Era una paciente eutrófica en el que destacaban las mucosas secas sobre todo la oral, con presencia de proceso de ortodoncia. La herida quirúrgica

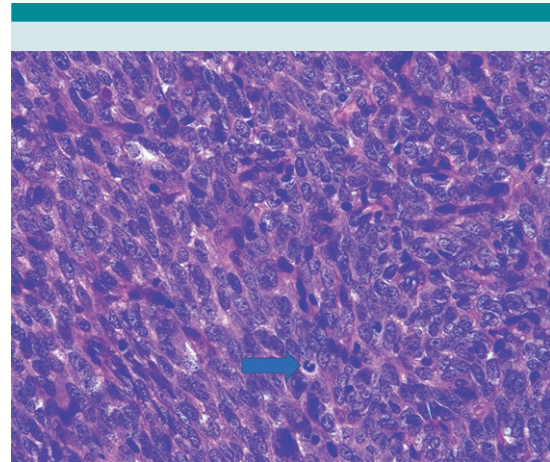


Figura 1.

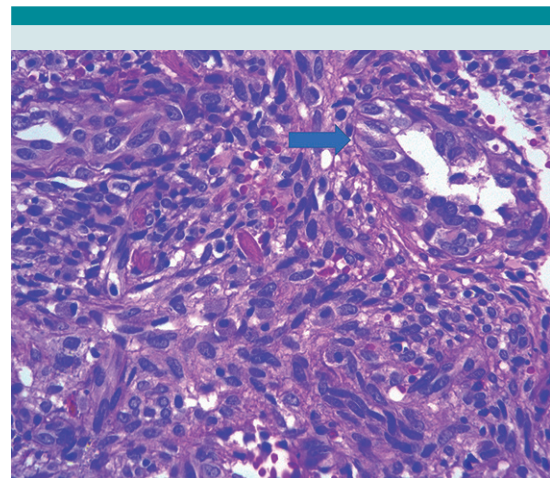


Figura 2.

inguinal no mostró presencia de sarcoma persistente y tampoco hubo evidencia de metástasis en la autopsia, ni de tumor en pelvis activo, como se sospechó en el PET-FDG.

El órgano clave en este caso fue el colon: mostró dilatación ostensible, congestión serosa irregular con foco de hemorragia en colon descendente. A

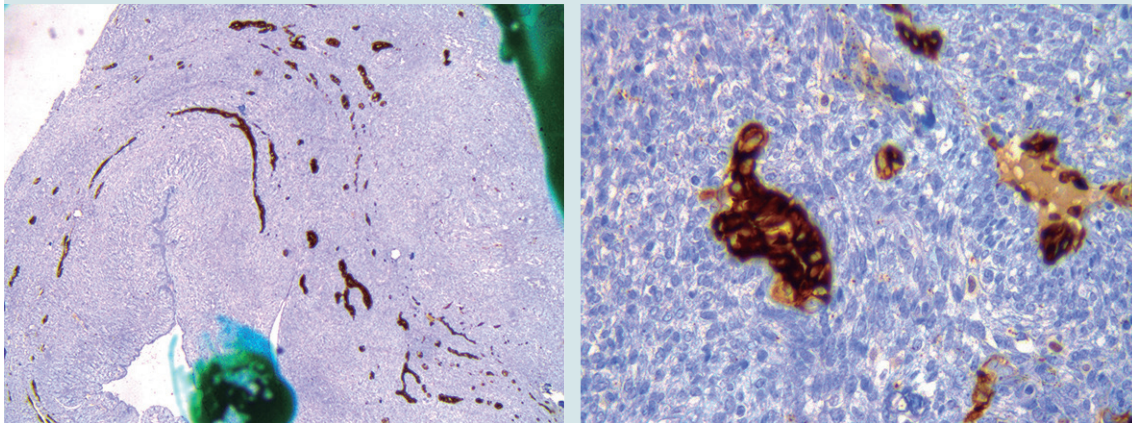


Figura 3.

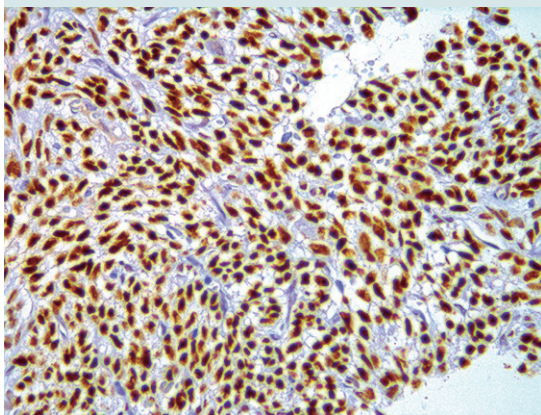


Figura 4.



Figura 5.

la apertura mostró pseudomembranas verdosas en todos los segmentos del colon. Se realizó toma de fragmento de tejido colónico para estudios microbiológicos. Los cortes histológicos mostraron las úlceras con un proceso inflamatorio predominantemente PMN, con focos de hemorragia; se encontraron trombos recientes, así como bacilos gram negativos y cocos gram

positivos. La inflamación se extendía hasta la serosa como dato de micro perforación (**Figuras 5-8**). Interesantemente el proceso ulcero-membranoso se extendía a un segmento de íleon terminal (**Figura 9**). Se encontró evidencia de septicemia: presencia de bacterias y proceso inflamatorio en leptomeninges, hígado y bazo. El estudio del tejido colónico con reacción en



Figura 6.

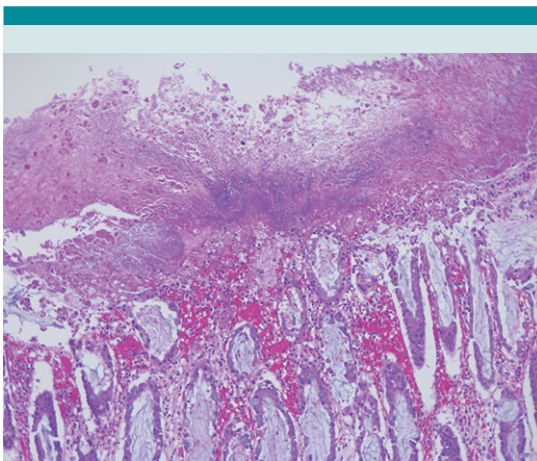


Figura 7.

cadena de la polimerasa en tiempo real aisló *Clostridiodes difficile* toxigénico cepa hipervirulenta (027 NAP1-B1). Los cultivos *post-mortem* desarrollaron *Klebisella Pneumoniae*, en hígado, bazo, pulmón, placa de Peyer y líquido cefalorraquídeo. En relación con los efectos de la quimioterapia además de la esperable hipoplasia leve de la médula ósea, fue llamativo el proceso de mucositis en el esófago (Figuras 10-11). Interesantemente se encontró una gastritis folicular asociada a *Helicobacter pylori* que también pro-

vocó una reacción granulomatosa ya reportada como asociada a esta bacteria.

DIAGNÓSTICOS FINALES

1. Sarcoma sinovial de partes blandas de ingle derecha tratada con cirugía y primer ciclo de quimioterapia sin evidencia de tumor residual macroscópico. (C23-19 Y B23-2288)
 - Hipoplasia de médula ósea (celularidad del 30-40%) secundario a uso de quimioterapia (Ifosfamida, Doxorubicina, dexametasona)
2. Colitis pseudomembranosa con megacolon tóxico.
 - Aislamiento de *Clostridium difficile* toxigénico cepa hipervirulenta (027-NAP1-B1) PCR en tiempo real de fragmento de colon obtenido *post mortem*.
 - Microperforación intestinal
3. Septicemia por *Clostridium difficile* y *Klebisella pneumoniae*
 - Meningitis microscópica secundaria.
 - Hepatitis séptica.
 - Esplenitis séptica.
 - Cultivos *post mortem*
4. Esofagitis ulcerada extensa, necrosis y colonias bacterianas de tercio medio e inferior (Mucositis asociada a quimioterapia) (Figura 10-11)
5. Gastritis folicular erosiva granulomatosa asociada a *Helicobacter pylori* ++

COMENTARIO DE TRABAJO SOCIAL

(Miriam Claudia Vidal Zúñiga)

La paciente era originaria del Estado de Oaxaca y residente del Municipio Valle de Chalco, Estado

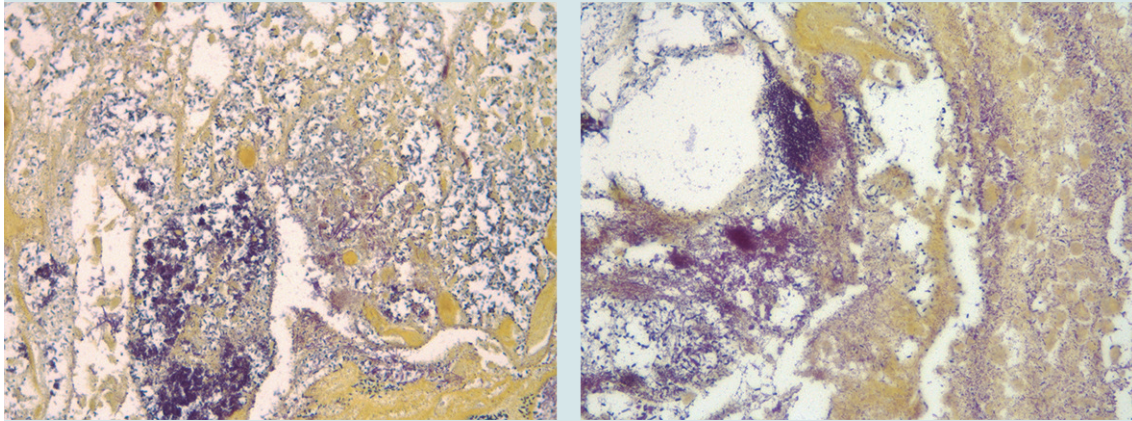


Figura 8.

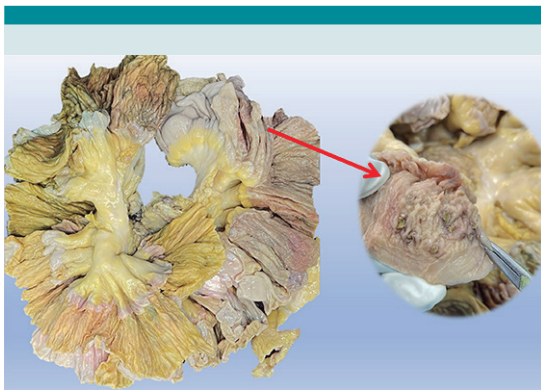


Figura 9.



Figura 10.

de México. Los padres emigraron desde hace 7 años a California, Estados Unidos, asumiendo su rol solo como proveedores económicos, por lo cual, la tía materna se presenta como responsable de la paciente y de sus dos hermanos de 19 y 15 años de edad, formaban parte de una familia extensa a la rama materna.¹

La vivienda de la familia se encuentra ubicada en una zona sub urbana, las características de

construcción eran precarias, así como los servicios intra y extradomiciliarios deficientes y no adecuados, considerando el tratamiento médico que iniciaría la paciente. De acuerdo a la "teoría de riesgo social"² este caso permitió identificar la medición del riesgo y de la vulnerabilidad social.

Trabajo Social realizó su intervención bajo el modelo de la atención social individualizada, con la elaboración de los instrumentos: "Cedula

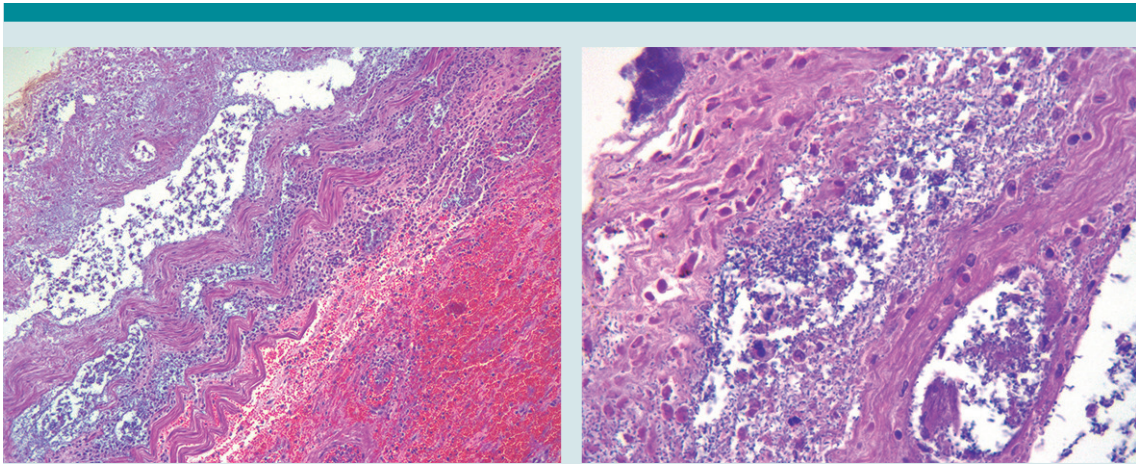


Figura 11.

Socioeconómica y Estudio Social”, sus fases son la investigación, diagnóstico, pronóstico, plan y tratamiento social. La intervención social en este caso se enfocó en la educación para la salud, considerando las necesidades del tratamiento médico y la situación familiar.

Se priorizó la atención centrada en el paciente, el cual enfatiza elementos como: “la exploración en conjunto de la enfermedad con el equipo multidisciplinario; la comprensión de la persona en forma integral y en su contexto; la búsqueda del diálogo y entendimiento entre el profesional sanitario y el paciente; compartir el control y la responsabilidad del proceso de atención, la construcción de un vínculo y el desarrollo de una relación personal de salud-paciente”.³

Se recalcó la importancia de la organización familiar, así como la comunicación con los padres ausentes para la toma de decisiones y sobre todo prevaleció la búsqueda de redes de apoyo primarias y secundarias, siendo así que se valora socialmente la integración a la fundación “AMANC”, con la finalidad de que la paciente y su familia recibiera apoyo integral de medicamentos, insumos complementarios y

sobre todo albergue, para asegurar la atención oportuna de la menor a su egreso hospitalario y acortar distancias.

Las condiciones sociales del caso llevaron a un desgaste emocional, así como la nula participación de la familia, quien estuvo informada sobre la condición de salud de la adolescente. Condición que llevo al hermano mayor, a tomar decisiones, sin considerar las indicaciones médicas, las recomendaciones sociales en beneficio del tratamiento médico de la paciente, priorizando aspectos familiares. Situación que culminó en muerte al arribo. Desde Trabajo Social se brindó acompañamiento socioemocional y tanatológico a los familiares, aunado a la orientación para el trámite administrativo del certificado de defunción.

El caso muestra evidentemente la falta de adherencia al tratamiento, así como la deprivación sociocultural en la que esta emergida la familia, es decir, “el número de carencias que tiene una persona (rezago educativo, acceso a los servicios de salud, acceso a la seguridad social, calidad y espacios de la vivienda, acceso a los servicios básicos de la vivienda, y acceso a la alimenta-

ción)",⁴ así como nulas redes de apoyo primarias, que derivo a la pérdida de la vida de la paciente.

COMENTARIO FINAL

Consideramos que casos como el presente, deben despertar la atención sobre la imperiosa necesidad de mejorar la comunicación estrecha con el equipo multidisciplinario para la oportuna identificación de casos complejos, así como insistir al cuidador primario la importancia de los datos de alarma al egreso hospitalario, continuar manteniendo el seguimiento con las diferentes fundaciones y fortalecer en la familia la importancia de la adherencia al tratamiento médico y social.

AGRADECIMIENTO: a la Dra. Emma Segura Solís por su participación como prosectora del estudio *post mortem* y sus invaluable fotografías macroscópicas.

REFERENCIAS

1. Cross SJ, Morton TH, Wolf J. Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infection in Immunocompromised Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021 Nov 17;10(Supplement_3): S46-S51. doi: 10.1093/jpids/piab078. PMID: 34791397; PMCID: PMC8824809.
2. Stuart Johnson, Valéry Lavergne, Andrew M Skinner, Anne J Gonzales-Luna, Kevin W Garey, Ciaran P Kelly, Mark H Wilcox, Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 73, Issue 5, 1 September 2021, Pages e1029–e1044, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab549>.
3. Malhotra S, Mohandas S. Updates and Opinions in Diagnosis and Treatment of *Clostridioides difficile* in Pediatrics. *Curr Treat Options Pediatr.* 2021;7(4):203-216. doi: 10.1007/

s40746-021-00232-9. Epub 2021 Dec 4. PMID: 38624958; PMCID: PMC8642749.

Lecturas recomendadas para el comentario del departamento de Patología

1. Guillou L, Benhattar J, Bonichon F, Gallagher G, Terrier P, Stauffer E, Somerhausen N de S, Michels JJ, Jundt G, Vince DR, Taylor S, Genevay M, Collin F, Trassard M, Coindre JM. Histologic grade, but not SYT-SSX fusion type, is an important prognostic factor in patients with synovial sarcoma: a multicenter, retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2004 Oct 15;22(20):4040-50. doi: 10.1200/JCO.2004.11.093. Epub 2004 Sep 13. PMID: 15364967.
2. Statler V, Bryant K. Antibiotic-Associated Colitis. In: Feigin and Cherry's Textbook of pediatrics infectious disease. Eight edition. Philadelphia 2019. Elsevier, Inc.
3. Dop D, Marcu IR, Padureanu V, Caragea DC, Padureanu R, Niculescu SA, Niculescu CE. *Clostridium difficile* infection in pediatric patients (Review). *Biomed Rep.* 2023 Dec 8;20(2):18. doi: 10.3892/br.2023.1706. PMID: 38169799; PMCID: PMC10758920.
4. Maeng L, Lee A, Choi K, Kang CS, Kim KM. Granulomatous gastritis: a clinicopathologic analysis of 18 biopsy cases. *Am J Surg Pathol.* 2004 jul;28(7):941-5. doi: 10.1097/00000478-200407000-00015. PMID: 15223966.

Lecturas recomendadas para el comentario del departamento de Trabajo Social

1. Espinal, I. El Enfoque Sistémico en los estudios sobre la familia. Universidad Autónoma de Santo Domingo UASD y Centro Cultural Poveda, Distrito Nacional. (2012): 2-3.
2. Otto Thomasz, E., Castelao Caruana, M. E., Massot, J. M., Eriz, M. Riesgo social: medición de la vulnerabilidad en grupos focalizados. Cuadernos del CIMBAGE, Facultad de Ciencias Económicas Buenos Aires, Argentina. 2014; 51.
3. Cuba-Fuentes, M. La medicina centrada en el paciente como método clínico. *Rev Med Hered*, 2016; 10.
4. CONEVAL. (s.f.). Obtenido de Medición de la Pobreza: <https://www.coneval.org.mx/Medicion/Paginas/Glosario.aspx#:~:text=Es%20decir%2C%20es%20el%20n%C3%BAmero,y%20acceso%20a%20la%20alimentaci%C3%B3n>.

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i6.3030>

Assessing and implementing a test, trace, isolate and face mask-wearing programme to reduce SARS-CoV-2 transmission in Queretaro, Mexico: a mathematical modelling approach.

Evaluación e implementación de un programa de pruebas, rastreo, aislamiento y uso de cubrebocas para reducir la transmisión del SARS-CoV-2 en Querétaro, México: un enfoque de modelado matemático

Cuitláhuac Ruiz Matus,¹ Martina Pérez Rendón,² Julio César Ramírez Argüello,² Jesús Felipe González Roldán,³ Rocío Sánchez Díaz,⁴ Darío Alaníz Cuevas,⁵ Lorena Suárez Idueta,¹ Ricardo Aguas,⁶ Pablo Kuri Morales⁷

Abstract

Non-pharmacological interventions stood as the only severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) morbidity and mortality mitigation tools before vaccines were made available. Some, such as strict “stay-at-home” strategies, posed significant adherence, compliance and sustainability challenges because of social, economic, and psychological factors. Following relaxation of strict social distancing measures, Test, trace and isolate (TTI) strategies sought to mitigate viral spread via self-isolation and quarantine through early detection of infectious people. Mathematical modelling can contribute insight into emergency responses by examining possible scenarios and their impact on morbidity, mortality and public health system capacity. This paper describes the use of mathematical modelling to assess the impact of a test, trace, isolate and face mask-wearing programme to reduce SARS-CoV-2 transmission in Queretaro. This model was developed by Oxford University and implemented during the COVID-19 emergency to inform the Health Security Committee in Queretaro. Describing the implementation of mathematical modelling in the field may be valuable to strengthen preparedness and response plans for other potential future pandemics.

KEYWORDS: SARS-CoV-2, COVID-19, pandemics, preparedness and response

Resumen

Las intervenciones no farmacológicas representaron medidas centrales para mitigar los riesgos ante la emergencia por el coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) a nivel mundial. Estas medidas implementadas poblacionalmente atenuaron el número de casos y hospitalizaciones por casos graves de la enfermedad antes de la introducción de vacunas específicas. Algunas estrategias como la de “quédate en casa” plantearon desafíos sociales, económicos y psicológicos importantes que limitaron su uso a largo plazo. Por otro lado, la estrategia de detección y rastreo de casos y contactos buscó reducir la posibilidad de otros contagios mediante autoaislamiento y cuarentena. El modelaje matemático puede contribuir a la respuesta ante emergencias en salud pública mediante

- ¹ Ruiz Matus Estrategia e Innovación.
² Secretaría de Salud del Estado de Querétaro.
³ Sociedad Mexicana de Salud Pública.
⁴ Instituto Nacional de Cardiología.
⁵ Dirección General de Epidemiología.
⁶ Universidad de Oxford.
⁷ Tecnológico de Monterrey.

Received: 30 de octubre 2024

Accepted: 06 de noviembre 2024

Correspondence

Lorena Suarez Idueta
 suarezidueta@gmail.com

This article should be cited as: Ruiz Matus C, Pérez Rendón M, Ramírez Argüello JC, González Roldán JF, Sánchez Díaz R, Alaníz Cuevas D, Suárez Idueta L, Aguas R, Kuri Morales P. Assessing and implementing a test, trace, isolate and face mask-wearing programme to reduce SARS-CoV-2 transmission in Queretaro, Mexico: a mathematical modelling approach. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (6): 614-624.

la simulación de posibles escenarios y su impacto en morbilidad, mortalidad y la capacidad del sistema de salud pública. Este artículo describe el uso del modelaje matemático para explorar el potencial impacto de la estrategia de uso de cubrebocas, detección y rastreo de casos y contactos en la capacidad hospitalaria. El modelo fue desarrollado por la Universidad de Oxford e implementado durante el periodo de la emergencia por COVID-19 para informar al Comité de Seguridad en Salud en el Estado de Querétaro. La descripción de la implementación de modelaje matemático en campo podría ser de gran valor para fortalecer los planes de preparación y respuesta ante futuras pandemias.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2, COVID-19, pandemias, preparación y respuesta.

POPULATION-WIDE MEASURES TO TACKLE SARS-COV-2

Non-pharmacological interventions (NPIs) were shown to be effective in reducing the incidence and the healthcare demand early in the course of the SARS-CoV-2 epidemic¹⁻⁵, but highly disruptive measures such as nationwide lockdowns also resulted in detrimental consequences for health delivery and socio-economic areas which challenged their sustainability in Mexico.^{6,7} For this reason, it was reasonable to advocate for having a more balanced approach to cope with SARS-CoV-2 while protecting essential health services and economic activities, especially across low and middle-income countries (LMIC), where health systems and financial resources historically have faced significant gaps.^{8,9}

Test, trace and isolate (TTI) strategies gained visibility to suppress the virus during the relaxation of major mobility disruption measures because they represented a feasible strategy for early identification of cases or clusters of SARS-CoV-2, and reduce dispersion through isolation of cases and the quarantine of contacts.¹⁰ Modelling studies

played a significant role in estimating the impact of TTI strategies throughout the course of the COVID-19 pandemic,^{2,4} but less is known about how mathematical simulations were reasonably translated into policy practice. Here, we describe the use of a mathematical model to assess the potential impact of increasing the coverage of TTI strategies in the state of Queretaro, Mexico, in the context where economic activities were partially lifted.

THE SARS-COV-2 EMERGENCY RESPONSE IN MEXICO- FROM THE NATIONAL TO THE LOCAL APPROACH

The National Surveillance System incorporated the diagnosis of SARS-CoV-2 early in 2020. Suspected cases included people who presented cough, fever or headache, in addition to at least one of the following manifestations: breathlessness, arthralgia, myalgia, sore throat, rhinorrhoea, conjunctivitis or chest pain during the last 7 days.¹¹ RT-PCR tests were recommended to perform for at least 10% of outpatients and 100% of hospitalised cases or deaths identified by healthcare facilities. However, this 10%

proportion of testing to identify mild cases was greater according to test availability and local financial resources. The sensitivity of this epidemiological system facilitated the detection of the first imported case of SARS-CoV-2 in February¹² and the subsequent community transmission in March when Mexico declared the epidemic of SARS-CoV-2 a public health emergency.¹³

During March and April, comprehensive measures were implemented to mitigate the effects of SARS-CoV-2 such as social distancing, school closures, working at home, handwashing, covering coughs and sneezes, cleaning surfaces and self-isolation in case of symptoms.¹⁴ Based on nine response indicators, the Government Response Stringency Index rose from 8.33 on the 21st of March to 82.41 on the 30th of April 2020.¹⁵ On the 30th of May, the National Strategy of Social Distancing was finished because of spatial differences in SARS-CoV-2 incidence and deaths across 32 states, (**Figure 1**) and a colour scheme was developed to trace epidemiological risks at the state level and subsequently guide the local reopening of non-essential activities.^{16,17}

This unprecedented emergency required comprehensive local responses, including coordination of multidisciplinary teams, risk communication, surveillance and case investigation, public health laboratory, operational support, and maintenance of health care delivery. The conversation regarding which strategies were best for coping with this ongoing crisis opened the possibility of using mathematical modelling to inform sub-national policies.

MODELLING THE SARS-COV-2 RESPONSE TO SUPPORT DECISION-MAKING

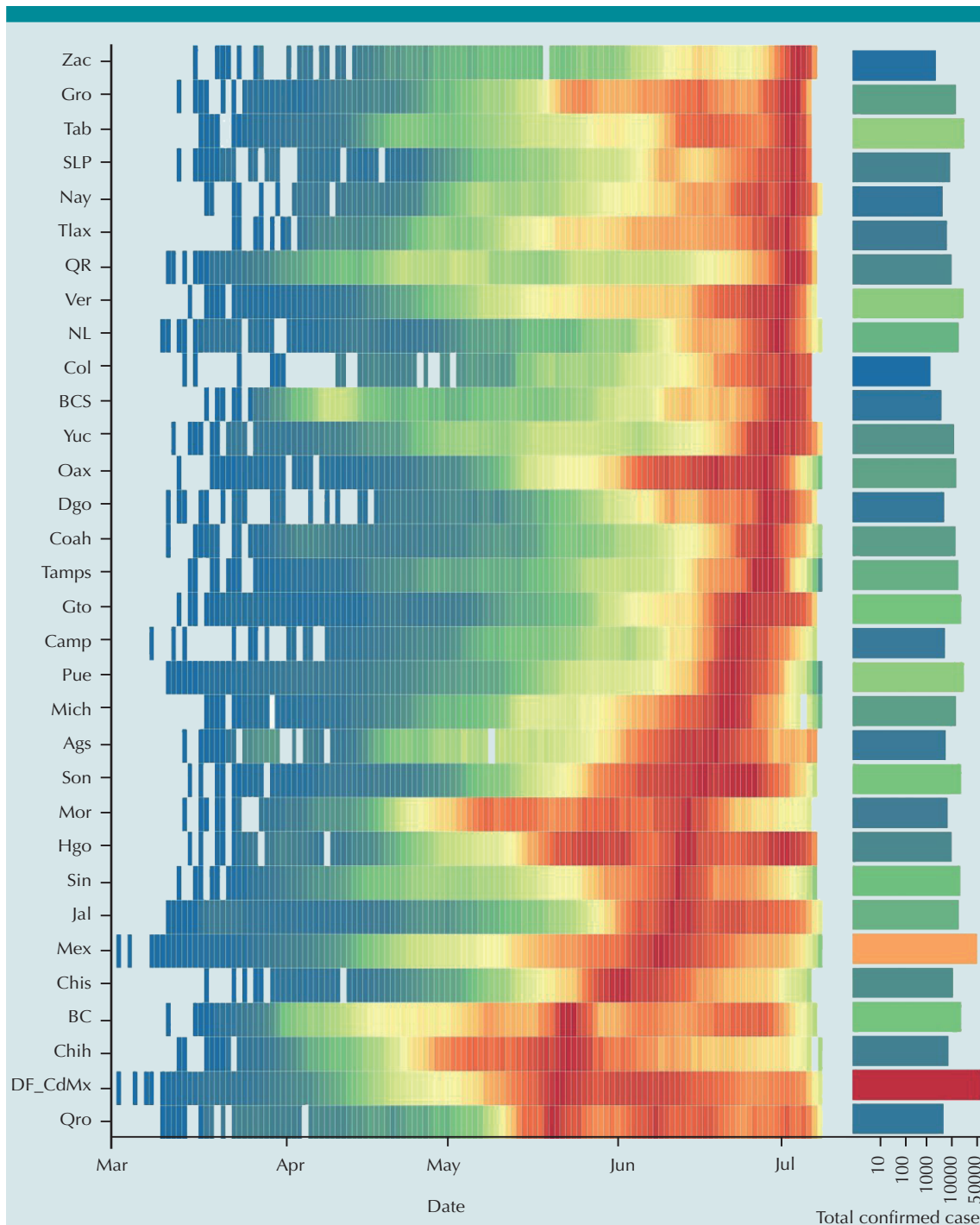
In Queretaro, a state with more than 2.2 million people in the central region of Mexico, we used an age-structured SEIR [Susceptible, Exposed, Infectious, Recovered] model of SARS-CoV-2 transmission to influence decision-making in

the context of the local epidemic response.¹⁸ The mathematical model was developed by the Oxford-led COVID-19 Modelling (CoMo) Consortium Modelling Group through a participatory process of knowledge production between international modellers, a core group of national public health professionals, and local policymakers across 42 different countries.^{19,20}

Real-time modelling analyses and reports followed the recommendations for good practice of the Society for Medical Decision Making.²¹ This approach encouraged the active participation of multidisciplinary teams, integrated by clinicians, planners, policymakers, and a group of public health professionals (**Figure 2**). Early in the response, the Health Security Committee in Queretaro engaged with the CoMo Consortium to critically appraise real-world questions regarding the potential impact of NPIs on the epidemic curve and hospital occupancy. The model was regularly calibrated to reported cases and deaths associated with SARS-CoV-2 according to the National Surveillance System¹⁸ through several iterations between the national core team and the Consortium. Data was fitted and discussed using an online interface, available at <https://comomodel.net>, which offered a user-friendly interface for non-expert users at the local level. Scenarios were discussed and customised according to the research questions and policy priorities. To address uncertainty regarding social mobility, google trends were used to estimate the coverage of social distancing measures and working at home within the community over the relevant time periods.

FITTING THE MODEL

The model was fitted by matching RT-PCR confirmed cases and deaths reported to the SARS-CoV-2 surveillance system. (**Figure 3**) For example, from the 5th of March, when the first case was confirmed, to the 30th of September, Queretaro confirmed 9,802 cases and



Data from <https://coronavirus.gob.mx/datos/#COMNac> | Plot: @cortina_borja based on code by @VictimOfMaths

Figura 1. Heatmap with a 7-day rolling average of new confirmed cases. Each row represents one state. Bars represent the absolute number of cases in each state. Source: Ministry of Health¹⁸

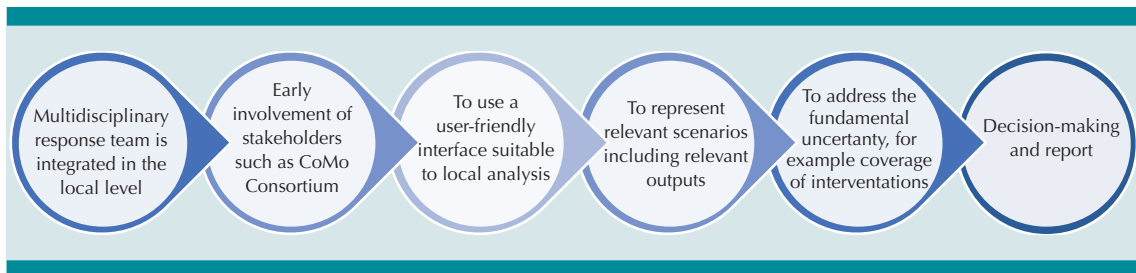


Figura 2. Process for modelling SARS-CoV-2 in Queretaro during 2020. Adapted from Brandeau ML (2009)²¹.

963 deaths associated with SARS-CoV-2, with a positivity of 43.1% during the epidemiological week number 40.¹⁸ Cases and deaths were organised according to the onset of symptoms and the day of occurrence, respectively. The simulation period started on the 29th of February and ended on the 31st of December 2020. Social distancing and working at home were estimated according to mobility trends from the 18th of March; these figures are estimated for the state of Queretaro compared with the reference for the same population.²²

MODELLED SCENARIOS

We estimated the impact of implementing TTI strategies on the epidemic curve and hospitalisations from October 1st in Queretaro. We considered hospital occupancy a crucial output because it offered the advantage of anticipating healthcare workers' workload and planning hospital reconversion for COVID-19 and non-COVID-19 medical conditions.

To address a range of feasible policy interventions, we modelled scenarios with different TTI coverages (20%, 40% and 60% compared to no TTI), making three main assumptions: 1) that the social mobility would be constant from the last estimation available to the end of the period of observation, 2) that schools would remain closed for the rest of the year, and 3) that cases and contacts would follow the self-isolation and

quarantine counselling during 14-days. Our first assumption was based on the 20% reduction in mobility in public spaces and workplaces reported until the 30th of September.²² This theory was challenged by holidays and national days such as those celebrated on the 16th of September, the 1st and 2nd of November, the 12th of December, and Christmas time, when people tend to gather. Our second assumption was supported by current guidelines from the Ministry of Health and the Ministry of Education, which recommend reopening schools until the epidemiological risk is low.^{11,23} Our third assumption was based on recommendations from the World Health Organization for quarantine and isolation, which aimed to prevent associated illness and fatal complications by slowing viral transmission.¹⁰

RESULTS FROM TRANSMISSION SCENARIOS

Compared to no TTI, all scenarios effectively reduced hospital occupancy from the 1st of October, when the strategy was planned to be implemented (**Figure 4**). According to our hypotheses, the coverage of ITT strategies influenced the number of severe cases over the observed period. Even though the implementation of ITT strategies did not exceed the existing capacity of 754 standard (surge) beds, 280 ICU beds, and 248 beds with a ventilator for the rest of the year, the scenario with a low 20%

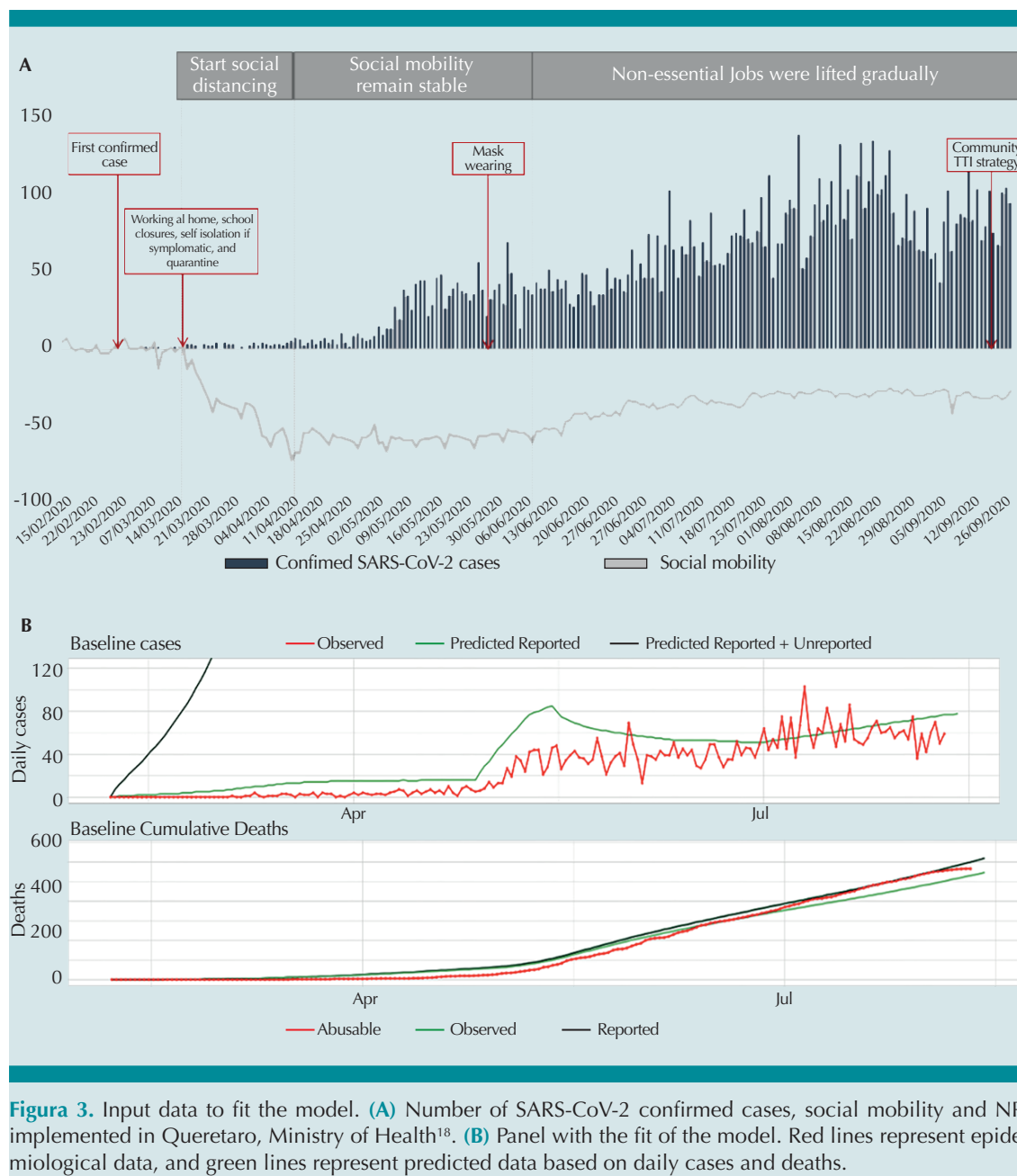


Figure 3. Input data to fit the model. **(A)** Number of SARS-CoV-2 confirmed cases, social mobility and NPI implemented in Queretaro, Ministry of Health¹⁸. **(B)** Panel with the fit of the model. Red lines represent epidemiological data, and green lines represent predicted data based on daily cases and deaths.

coverage showed a growing trend reaching 240 occupied beds during the second week of December. On the other hand, ITT coverage from 40% onwards showed a reduction in hospital occupancy by the rest of the year.

THE EPIDEMIOLOGICAL PICTURE AND CHALLENGES

During the period studied in this paper, Queretaro confirmed 19,518 cases (856 cases per



Figura 4. Number of severe cases hospitalised according to types of beds. Queretaro, February to December 2020.

100,000 inhabitants) and 1,360 deaths (59 deaths per 100,000 inhabitants) associated with SARS-CoV-2, with a 44.1% positivity during the epidemiological week number 46.¹⁸ Looking at the data, RT-PCR confirmed cases showed an increasing trend from the 1st of October, when the strategy started, from around 100 to nearly 200 SARS-CoV-2 cases per day (**Figure 5**). This trend was mainly related to outpatients rather than severe cases. However, when we estimated SARS-CoV-2 cases adjusting for the number of tests performed over time and then standardise per 1,000 tests performed, the trend for hospitalisations was likely to increase, and the trend for outpatients was lower compared to mid-August. The analysis of both crude and standardised cases

per tests performed provided a more accurate understanding of trends in the epidemic curve, supported policy decisions and avoided implementing additional restrictions in Queretaro.²⁴

FIELD INVESTIGATION AND COMMUNITY ENGAGEMENT

The field investigation followed a community-based approach which was highlighted as a feasible appraisal for low- and middle-income settings coping with SARS-CoV-2.²⁵ We followed WHO recommendations to investigate suspected cases with proper testing, isolation, and quarantine of contacts to contribute to controlling and preventing further cases and medical complica-

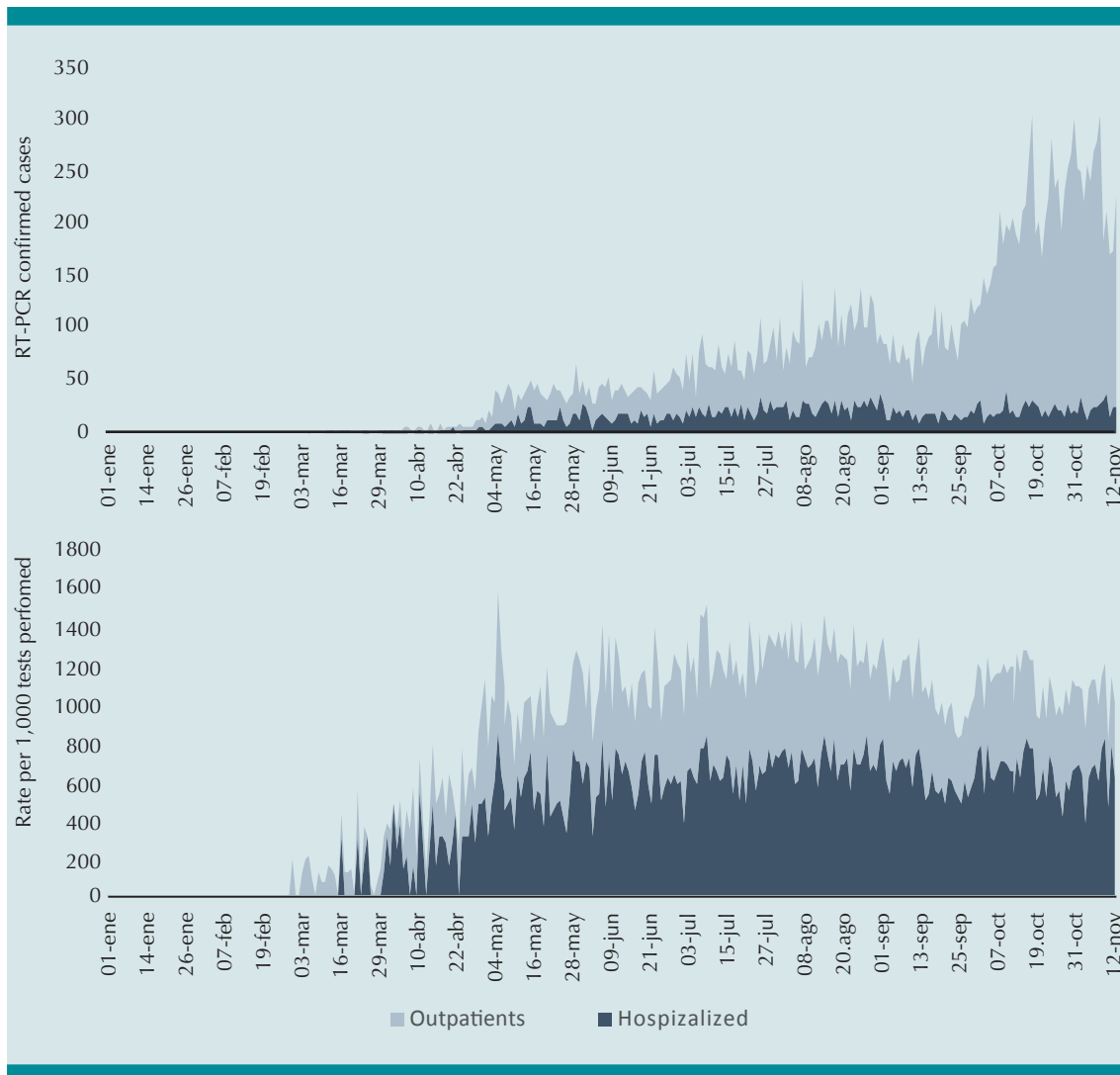


Figura 5. RT-PCR confirmed cases and estimated rate per 1,000 tests performed in Queretaro according to the type of patient, Jan-Nov 2020. Adapted from Henegan, 2020.

tions.¹⁰ We took advantage of the experience gained approaching other infectious diseases to actively detect and trace transmission chains within the community, changing the passive diagnosis of cases in healthcare facilities from the active mobilisation of healthcare workers.²⁶ Community health workers were trained and supplied with personal protection equipment to minimise the risk of infection. A call centre

identified suspected cases. Two community health workers visited the household to investigate cases and close contacts. During the visit to the household, they interviewed people with suspected cases, traced close contacts, collected respiratory specimens and identified potential medical complications.¹⁰ A first-aid package was provided, including face masks, hand sanitiser and acetaminophen.

MODELLING, POLICY PRACTICE AND SUBSEQUENT IMPLICATIONS

In Queretaro, the active participation of relevant actors from the Health Security Committee at each stage of the modelling process ensured that the epidemiological data were reliable to address relevant policy questions. Modelling suggested that the implementation of a test, trace, isolate and mask-wearing strategy in Queretaro was able to affect COVID-19 transmission. Maintaining these strategies, alongside the decision to lift restrictions for non-essential jobs, was predicted to preserve hospital capacity and palliate economic constraints, even with a conservative TTI 20% coverage. Using these predictions, we also anticipated the number of laboratory supplies needed to test cases and contacts throughout the period of observation.

As part of the follow up, we also analysed how hospitalisations changed over time. Figure 6 shows the number of hospitalisations notified by epidemiological week and the proportion of patients who needed medical care in Intensive care units, mechanical ventilation, and deaths. The number of hospitalisations slightly increased from week 42. Additionally, the proportion of patients who required mechanical ventilation or medical care in intensive care units decreased from week 43. Then, this data suggested that the TTI strategy encouraged people from the community to seek specialised attention at the early stages. This would indicate that this strategy positively impacted the proportion of beds occupied in ICU and ventilators but not in beds with oxygen.

Finally, these results suggested that if hospitals did not exceed their capacity, the State could partially reconvert standard beds to avoid future disruptions in non-COVID-19 medical conditions. **Figure 6**

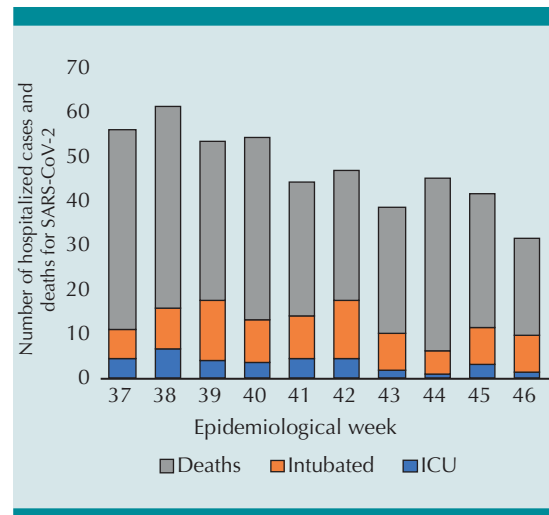


Figura 6. Severe cases of SARS-CoV-2, including deaths intubated cases and ICU patients in Queretaro, notified during epidemiological weeks 37-46, SSA, 2020.

CONCLUSION

We used mathematical modelling throughout the emergence of SARS-CoV-2 to assess the implementation of non-pharmaceutical measures in Queretaro, focusing on maintaining health system capacity. We recognise the value of linking modelling-derived information with policy decision-making, considering that the quality and timeliness of information are crucial. Future emergency responses to epidemics need to strengthen epidemiological surveillance and analyse modelling results in interaction with policymakers from relevant disciplines for operational translation. Community engagement can enable a better understanding of population dynamics and communication to build trust.

REFERENCES

1. Aleta A, Martin-Corral D, Pastore YPA, Ajelli M, Litvinova M, Chinazzi M, et al. Modelling the impact of testing, contact tracing and household quarantine on second waves

- of COVID-19. *Nat Hum Behav.* 2020;4(9):964-71. Epub 2020/08/08. doi: 10.1038/s41562-020-0931-9. PubMed PMID: 32759985; PubMed Central PMCID: PMC7641501.
2. Colbourn T, Waites, W., Panovska-Griffiths, J., Manheim, D., Sturniolo, S., Colbourn, G., Bowie, C., Godfrey, k.,M., Peto, J., Burgess, R.A., Foster, D., McCoy, D., et al. Modelling the Health and Economic Impacts of Population-Wide Testing, Contact Tracing and Isolation (PTI) Strategies for COVID-19 in the UK. Preprint with the Lancet 2020. doi: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3627273>.
 3. Davies NG, Kucharski AJ, Eggo RM, Gimma A, Edmunds WJ, Jombart T, et al. Effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 cases, deaths, and demand for hospital services in the UK: a modelling study. *The Lancet Public Health.* 2020;5(7):e375-e85. doi: 10.1016/s2468-2667(20)30133-x.
 4. Kucharski AJ, Klepac P, Conlan AJK, Kissler SM, Tang ML, Fry H, et al. Effectiveness of isolation, testing, contact tracing, and physical distancing on reducing transmission of SARS-CoV-2 in different settings: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1151-60. Epub 2020/06/20. doi: 10.1016/s1473-3099(20)30457-6. PubMed PMID: 32559451; PubMed Central PMCID: PMC7511527.
 5. Tuite AR, Fisman DN, Greer AL. Mathematical modelling of COVID-19 transmission and mitigation strategies in the population of Ontario, Canada. *CMAJ.* 2020;192(19):E497-E505. Epub 2020/04/10. doi: 10.1503/cmaj.200476. PubMed PMID: 32269018; PubMed Central PMCID: PMC7234271 Engineering Research Council of Canada, the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and the Canada Research Chairs Program. No other competing interests were declared.
 6. Chowdhury R, Luhar S, Khan N, Choudhury SR, Matin I, Franco OH. Long-term strategies to control COVID-19 in low and middle-income countries: an options overview of community-based, non-pharmacological interventions. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(8):743-8. Epub 2020/07/14. doi: 10.1007/s10654-020-00660-1. PubMed PMID: 32656618; PubMed Central PMCID: PMC7354877.
 7. Nicola M, Alsaifi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg.* 2020;78:185-93. Epub 2020/04/20. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.04.018. PubMed PMID: 32305533; PubMed Central PMCID: PMC7162753.
 8. Blanchet K, Alwan A, Antoine C, Cros MJ, Feroz F, Amsalu Guracha T, et al. Protecting essential health services in low-income and middle-income countries and humanitarian settings while responding to the COVID-19 pandemic. *BMJ Glob Health.* 2020;5(10). Epub 2020/10/09. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003675. PubMed PMID: 33028701; PubMed Central PMCID: PMC7542611.
 9. Douglas M, Katikireddi SV, Taulbut M, McKee M, McCartney G. Mitigating the wider health effects of covid-19 pandemic response. *BMJ.* 2020;369:m1557. Epub 2020/04/29. doi: 10.1136/bmj.m1557. PubMed PMID: 32341002; PubMed Central PMCID: PMC7184317 interests and have no relevant interests to declare. Provenance and peer review: Not commissioned; externally peer reviewed.
 10. World Health Organization. Considerations in the investigation of cases and clusters of COVID-19. Interim Guide. WHO, 2020 22th of October, 2020. Report No.
 11. Secretaría de Salud. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad respiratoria viral 2020. doi: <https://insp.mx/nuevo-coronavirus-2019/documentos-materiales-interes.html>.
 12. Escudero X, Guarner J, Galindo-Fraga A, Escudero-Salamanca M, Alcocer-Gamba MA, Del-Río C. The SARS-CoV-2 (COVID-19) coronavirus pandemic: current situation and implications for Mexico. *Arch Cardiol Mex.* 2020;90(Supl):7-14. Epub 2020/06/12. doi: 10.24875/acm.M2000064. PubMed PMID: 32523137.
 13. Secretaría de Gobernación. ACUERDO por el que se declara como emergencia sanitaria por causa de fuerza mayor, a la epidemia de enfermedad generada por el virus SARS-CoV2 (COVID-19). *Diario Oficial de la Federación*; 2020.
 14. Suarez V, Suarez Quezada M, Oros Ruiz S, Ronquillo De Jesus E. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020. *Rev Clin Esp.* 2020;220(8):463-71. Epub 2020/06/21. doi: 10.1016/j.rce.2020.05.007. PubMed PMID: 32560915; PubMed Central PMCID: PMC7250750.
 15. Hale T, Webster, S., Petherick, A., Phillips, T., Kira, B. . Oxford COVID-19 Government Response Tracker, Blavatnik School of Government. 2020 [11th of October, 2020]. Available from: <https://www.bsg.ox.ac.uk/research/research-projects/oxford-covid-19-government-response-tracker>.
 16. Pablos-Mendez A, Vega J, Aranguren FP, Tabish H, Raviglione MC. Covid-19 in Latin America. *BMJ.* 2020;370:m2939. Epub 2020/07/29. doi: 10.1136/bmj.m2939. PubMed PMID: 32718938.
 17. Secretaría de Salud. Lineamiento para la estimación de riesgos del semáforo por regiones COVID-19 2020.
 18. Secretaría de Salud. Covid-19 México 2020.
 19. Aguas R, Hupert, N., Shretta, R., Celhay, O., Franco, C., Coutinho, R., Moldokmatova, A., Arifi, F., Nadir, S.M., Mirzazadeh, A., Sharifi, H., Adib, K., Pan-ngum, W., White, L. . COVID-19 Pandemic Modelling in Context: Uniting People and Technology. preprint2020.
 20. Aguas R, White L, Hupert N, Shretta R, Pan-Ngum W, Celhay O, et al. Modelling the COVID-19 pandemic in context: an international participatory approach. *BMJ Glob Health.* 2020;5(12). doi: 10.1136/bmjgh-2020-003126. PubMed PMID: 33361188; PubMed Central PMCID: PMC7759758.
 21. Brandeau ML, McCoy JH, Hupert N, Holty JE, Bravata DM. Recommendations for modeling disaster responses in public health and medicine: a position paper of the society for medical decision making. *Med Decis Making.* 2009;29(4):438-60. Epub 2009/07/17. doi: 10.1177/0272989X09340346. PubMed PMID: 19605887; PubMed Central PMCID: PMC3699691.

22. Google. COVID-19 community mobility reports 2020.
23. Secretaría de Educación. Guía de orientación para la reapertura de escuelas ante COVID-19 2020.
24. Henegan C. COVID cases in England aren't rising: here's why: The Centre for Evidence-Based Medicine; 2020 [9th of October, 2020]. Available from: <https://www.cebm.net/covid-19/covid-cases-in-england-arent-rising-heres-why/>.
25. Chowdhury R, Heng K, Shawon MSR, Goh G, Okonofua D, Ochoa-Rosales C, et al. Dynamic interventions to control COVID-19 pandemic: a multivariate prediction modelling study comparing 16 worldwide countries. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(5):389-99. Epub 2020/05/21. doi: 10.1007/s10654-020-00649-w. PubMed PMID: 32430840; PubMed Central PMCID: PMC7237242.
26. Ruiz-Matus C, Suarez-Idueta, L, Herbas-Rocha, I., Diaz-Ortega, JL., Cruz-Martinez, E., Ramirez-Jurado, A., López-Martínez, I., Rodríguez-Domínguez-JC., Díaz-Quiñonez, JA. . Multinational Measles Outbreak in Post-Elimination Era, Involves Three Countries of North America and a European Country in a Short Transmission Chain. *World Journal of Vaccines.* 2015;5:79-87.

***Streptococcus salivarius*: más que un probiótico. Reporte de caso de neumonía y bacteremia en un lactante**

Streptococcus salivarius pneumonia with bacteremia in an infant. Case report.

Shelly Navarro Jay,¹ Dilia Fontalvo Rivera²

Resumen

INTRODUCCIÓN: *Streptococcus salivarius* (*S. salivarius*) es un microorganismo comensal del microbioma oral humano. Se ha aplicado como bacterioterapia como antagonista del crecimiento de *Streptococcus pyogenes* y en la prevención de infección de vías respiratorias inferiores. La neumonía por esta bacteria es muy poco frecuente y se ha descrito enfermedad invasiva en pacientes inmunocomprometidos. Por ser un microorganismo poco frecuente su resistencia antimicrobiana es baja.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de siete meses de edad con fiebre en promedio de 39 grados centígrados de tipo remitente, tos continua no cianósante y rinorrea, acompañado de cuadro gastrointestinal que evolucionó a neumonía y bacteremia, con aislamiento de *S. salivarius* resistente a betalactámicos y aminoglucósidos. Se realizó manejo con vancomicina con buena evolución clínica.

CONCLUSIÓN: En el diagnóstico diferencial se debe considerar a las bacterias como *S. salivarius* que pueden traer serios desenlaces en los pacientes pediátricos, en especial aquellos que tengan factores de riesgo como antecedente de prematuridad, inmunocompromiso y desnutrición.

PALABRAS CLAVES: *Streptococcus salivarius*, probióticos, bacteriemia, Infecciones del Sistema Respiratorio.

Abstract

INTRODUCTION: *Streptococcus salivarius* (*S. salivarius*) is a commensal bacterium of the human oral mucosa and gut. It has been used as probiotic in the prevention of lower respiratory tract infection and as a strong antagonist to the growth of *Streptococcus pyogenes*. Pneumonia due to this bacterium is a rare and invasive disease which has been described in immunosuppressed individuals. Because it is a rare microorganism, its antimicrobial resistance is low.

CLINICAL CASE: a seven-month-old male with fever, non-cyanosing cough and rhinorrhea, accompanied by gastrointestinal symptoms that progressed to pneumonia and bacteremia. *S. salivarius* resistant to beta-lactams and aminoglycosides was isolated from blood culture at 48 hours. He was managed with vancomycin with clinical improvement.

CONCLUSION: *S. salivarius* can cause life-threatening infections in paediatric patients, especially in premature newborn and patients with immunosuppression or malnutrition. We recommend considering these aspects in paediatric patients to prevent negative outcomes.

KEYWORDS: *Streptococcus salivarius*, probiotics, bacteremia, Respiratory System Infections.

¹Estudiante escuela de Medicina. Grupo de investigación Gibacus.

²Ph D Medicina Tropical. Médico pediatra. Grupo de investigación Gibacus. Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia.

Recibido: 24 de mayo 2023

Aceptado: 14 de febrero 2024

Correspondencia

Dilia Fontalvo Rivera
diliafontalvor@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Navarro Jay S, Fontalvo Rivera D. *Streptococcus salivarius*: más que un probiótico. Reporte de caso de neumonía y bacteremia en un lactante. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (6): 625-631.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias se constituyen en una de las causas más frecuente de morbilidad y mortalidad infantil.¹ En el reporte de 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) coloca a la neumonía como la principal causa individual de mortalidad infantil en todo el mundo, provocando la muerte de 740.180 menores de cinco años en 2019, lo que supone el 14% de todas las defunciones de menores de 5 años en todo el mundo y el 22% de todas las muertes en la franja de edad de uno a cinco años.²

En las infecciones respiratorias de vías inferiores, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), es una de las razones más frecuentes de hospitalización en niños, que en algunas ocasiones puede terminar en una bacteremia que evolucione a sepsis, colocando en riesgo la vida del paciente. Se ha publicado prevalencias de bacteremias con riesgo de sepsis por NAC entre el 1.1% y el 7.1%, y la tasas de muertes por sepsis secundaria a NAC han sido estimadas en un 10 a 20%.³⁻⁵

Una condición que se puede presentar en las enfermedades respiratoria infecciosas son las infecciones respiratorias recurrentes (IRR) que representa un problema de salud en el menor de un año, en un estimado de 6% de la población infantil.¹ Con el fin de prevenir la IRR y evitar el tratamiento antibiótico inadecuado, se han propuestos manejos alternativos, como la terapia con microbioma nasal con *S. salivarius*, que, al interactuar con las células epiteliales e inmunitarias locales, provocan respuestas inmunitarias sistémicas y eliminan las especies invasoras.^{6,7} Sin embargo, se han reportado casos de invasión por *S. salivarius* con riesgo de muerte, especialmente en pacientes con factores de riesgo como en pacientes con inmunodeficiencias, desnutridos y neonatos pretérminos.^{8,9}

Presentamos el caso de un lactante de 7 meses de edad con cuadro respiratorio y gastrointestinal

y bacteremia con antecedente de administración de probiótico, en el cual se aisló como agente etiológico por *S. salivarius*.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 7 meses de edad con antecedente de prematuridad adecuada para la edad gestacional (35 semanas gestación por amenorrea y Capurro) y episodios broncoobstructivos a repetición con un promedio de tres en dos meses, quien es llevado al servicio de urgencias por episodio de fiebre en promedio de 39 grados centígrados de tipo remitente, tos continua no cianosante y rinorrea, acompañado de deposiciones líquidas, no sanguinolentas, en promedio de 4 al día, de dos días de evolución. Siete días previos a la urgencias, al paciente se le había suministrado sobre al día de un probiótico a base de *S. salivarius* k12 durante tres días como bacterioterapia para las infecciones respiratorias.

En la evaluación clínica se encontró con fiebre continua (39,1°C), taquicárdico (156 latidos/minuto), taquipneico (52 respiraciones/minuto), en buen estado hemodinámico y de saturación de oxígeno al medio ambiente (SO₂ 98%). Las medidas antropométricas para la edad corregida (Peso 6.5 kg, talla 65 cm) registraron en score Z-2 para Peso/Edad y en Z -1 para Peso/Talla y Talla/Edad.

El paciente se encontraba con quejido audible y el examen respiratorio mostró tirajes subcostales, con sibilancias espiratorias y estertores crepitantes basales con disminución del murmullo vesicular en región medio basal derecha. Se indicó manejo con ampicilina sulbactam a 100 mg/kg/día. El hemograma mostró anemia microcítica hipocrómica homogénea y leucocitosis con neutrofilia (**Cuadro 1**).

La electroforesis de hemoglobina (Hb) en medio alcalino fue compatible con fenotipo HbA (98%)

y HbA2 (2%). Dentro de los reactantes de fase aguda se solicitó proteína C reactiva (PCR), con niveles en 1.1 mg/dL y procalcitonina elevada (81.21 nanogramos/mililitro). Otros estudios realizados fueron el coproscópico en el cual sólo se encontró sangre macroscópica. Los paraclínicos de función renal, electrolitos séricos, y hepático resultaron normales. **(Cuadro 1)**

Se hizo solicitud de estudios imagenológico, dentro de los que destaca la radiografía de tórax, en la cual se observó opacidades intersticiales en base pulmonar derecha (**Figura 1**). La ecografía de abdomen mostró dilatación de asas intestinales con aumento del contenido hídrico

compatible con enteritis. El ecocardiograma resultó normal.

El panel viral resultó negativo para el virus de la influenza A (H1N1), virus sincitial respiratorio, SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), *Bordetella pertussis* y *Mycoplasma pneumoniae*. Se indicó manejo con penicilina cristalina a 200,000 unidades/kilo/día. El paciente evolucionó con incremento de la dificultad respiratoria y persistencia de la fiebre y se cambió manejo a las 48 horas con ceftriaxona a 100 mg/kg/día y suministro de oxígeno por cánula nasal a flujo de alto flujo (SO₂ 92%).

Cuadro 1. Resultados de laboratorio

Parámetro bioquímico	Resultado
Hemograma	hemoglobina 8,1 gramo (gr)/decilitro (dl), hematocrito 25%, volumen corpuscular medio (VCM) en 71 femtolitros (fl), hemoglobina corpuscular media (HBCM) en 22,9 gr/dl, leucocitos 19.210 células/mm ³ , neutrófilos 71,6%, linfocitos 13,3%, plaquetas 443.000 células/mm ³
Electroforesis de hemoglobina	HbA (98%) y HbA2 (2%)
Procalcitonina	81.21nanogramos/mililitro (ng/ml)
Coproscópico	
Virus de la influenza A (H1N1), virus sincitial respiratorio, SARS-CoV-2 (<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>), <i>Bordetella pertussis</i> y <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Negativo
Proteína Creativa	1.1 mg/dL
Creatinina sérica	0.34 mg/dL
Nitrógeno ureico	3.4 mg/dL
Uroanálisis	Color: amarillo Olor: Sui Generis Aspecto: ligeramente turbio Ph: 6.0 Densidad: 1.020 Proteínas, glucosa, hemoglobina: negativa Urobilinógeno: 0.2 mg/dL Bilirrubina, cetonas, nitritos, esterasa: ausentes Células epiteliales: 2-4/campos Leucocitos: 0-2/campo Bacterias: negativas
Gram de orina	Negativo
Aspartato amino transferasa SGOT	49.69 U/L
Alanina amino transferasa SGPT	37.49 U/L
Electrolitos séricos	Sodio 135.9 mmol/l, Calcio 9.26 mg/dl, Cloro 108.2 mg/dl , Potasio 5.19 mg/dl

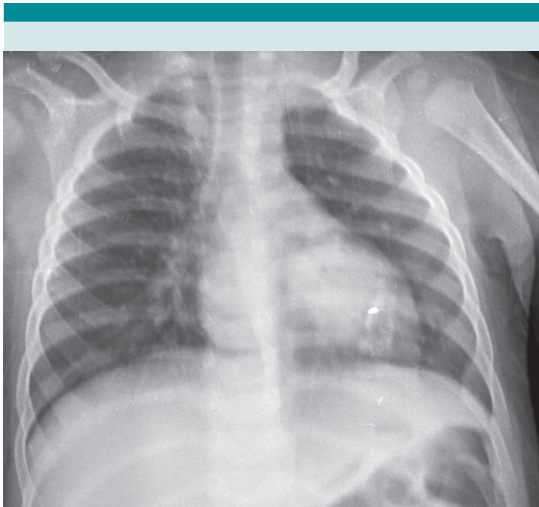


Figura 1. Radiografía de tórax postero-anterior. Se observa opacidades peribronquiales que adoptan un aspecto radiado de patrón intersticial de predominio en campo pulmonar derecho.

El hemocultivo a las 72 horas aisló cocos positivos agrupados en parejas con positividad para *Streptococcus salivarius* sensible a la vancomicina y resistente a ampicilina, gentamicina y cefotaxima. Se rotó manejo a vancomicina a 40mg/kg/día, presentando mejoría clínica.

Por la recurrencia de los episodios broncoobstructivos e infecciosos con riesgo de déficit ponderal, el paciente recibió apoyo interdisciplinario con sicología y trabajo social para la identificación de presunción de negligencia en la atención familiar. En la evaluación del grupo de apoyo en salud mental y social, se encontró un núcleo familiar con padre ausente, madre adolescente con un hermano menor de cinco años a su cargo, y el paciente no tenía la cobertura de vacunación de los 6 meses de Colombia (polio, influenza virus, pentavalente que incluye hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo B, difteria, tos ferina y tétanos). El equipo de salud mental trabajó con la familia en el restablecimiento de

los derechos en el cuidado del paciente y la prevención de violencia intrafamiliar.

Fue egresado de la institución hospitalario a los 19 días de su ingreso con valoración interdisciplinaria con neumología, hematología, infectología, psicología, nutrición y programa de crecimiento y desarrollo.

DISCUSIÓN

El paciente del caso clínico presentó un compromiso respiratorio y gastrointestinal con incremento de mediadores de la inflamación y de la respuesta leucocitaria a expensas de neutrófilos, que hizo pensar en una infección respiratoria inferior de etiología bacteriana, la cual se apoyó en el aislamiento en el hemocultivo de *S. salivarius*. El paciente había recibido probiótico a base de *S. salivarius* k12 que ante factores existentes dentro de los que se destaca una gestación pretérmino con episodios respiratorios recurrentes, un peso no compensado para la edad corregida pudieron favorecer un evento de diseminación de este microorganismo.

S. salivarius es una bacteria grampositiva, que se agrupa en pares o cadenas cortas, perteneciente a la familia de *Streptococcus viridans*, que es considerado anaerobio facultativo y que se comporta como hemolítico en cultivos de agar sangre.^{7,8} Este es el principal colonizador de la lengua, mucosa bucal y las vías respiratorias altas. Uno de los usos promovidos para *S. salivarius* es como bacterioterapia (cepa 24SMB) en las IRR, como se realizó en un estudio multicéntrico prospectivo en conjunto con el *Streptococcus oralis* 89a sobre 90 niños, en la prevención de infecciones de vías respiratorias inferiores, resultando en una disminución significativa de los síntomas y signos respiratorios ($p < 0.001$).

Otra indicación como probiótico con el *S. salivarius* (cepa K12) es su papel antagónico en el crecimiento del *Streptococcus pyogenes* para la

reducción de episodios de faringoamigdalitis y el de *Streptococcus Pneumoniae* en la otitis media por esta bacteria.^{9,10}

Las bacteriemias por este microorganismo son raras en individuos sanos, pero esta es más frecuente en personas inmunodeprimidas.⁸ Han sido muy pocos los casos reportados en la edad de nuestro caso clínico. Se han podido describir casos en adultos en donde este patógeno es causante de sinusitis, endocarditis, meningitis, neumonía, endoftalmitis, yeyunitis aguda, peritonitis bacteriana espontánea, impétigo bulloso, osteítis femoral e incluso bacteriemias.^{10,11}

En la población pediátrica se ha relatado sepsis por este microorganismo en neonatos,^{12,13} como el descrito por Banu y Keerthi quienes reportaron un caso de neumonía y sepsis por *S. salivarius* en un neonato pretérmino con síntomas similares al del caso clínico, en el cual se halló fiebre, retracciones costales y sibilancias.⁸ Bin y col, describieron un caso de sepsis temprana en un neonato de 3 días de vida con fiebre y elevación de la PCR, en el cual el hemocultivo fue positivo para *S. salivarius* sensible sólo a la vancomicina y resistente a antibióticos como ampicilina, ceftriaxona, cloranfenicol, eritromicina, clindamicina y ofloxacina. Los autores recomiendan tener presente al *S. salivarius* dentro de las etiología de bacteremia por cocobacterias Gram positivas generadoras de complicaciones como endocarditis y meningitis.¹³ En el caso expuesto por estos autores, el *S. salivarius* resultó al igual que el de nuestro paciente, multirresistente a fármacos diferentes a la vancomicina. Se han documentado también resistencia a la penicilina cristalina en este microorganismo hasta en un 32%.¹⁰

Dentro de los posibles mecanismos involucrados en la patogénesis se conceptúa el rol de la interacción del microbioma oral humano que está comprendido por cerca de 700 especies microbianas, muchos de los cuales son comensales no patogénicos. Una característica importante

es que se halla embebida en una matrix de sustancias poliméricas extracelulares.¹² La adhesión bacteriana es un paso inicial y crítico en el proceso de colonización oral. Los procesos de adhesión pueden incluir la unión de la célula bacteriana a las células huésped, a componentes de la matriz extracelular (MEC), a la película salival de los dientes y a factores solubles, así como a células bacterianas de la misma cepa (autoagregación) o genéticamente distintas. Se ha demostrado que las fimbrias asociadas a la pared celular están involucradas en el proceso de adhesión.¹⁴ La formación de biopelículas es crucial para el desarrollo de la comunidad bacteriana y la colonización del huésped por *S. salivarius*. En las biopelículas se da un intercambio poli-microbiano con recombinación y transferencia horizontal de genes. Esta capacidad de formar biopelículas depende de la adhesión bacteriana a las superficies del huésped y de la agregación intercelular que contribuye a la cohesión de la biopelícula.¹¹ Muchos aislados de *S. salivarius* se autoagregan en un proceso de adhesión mediado por proteínas de la superficie celular. Couvigny y cols, identificaron doce mutaciones que codifican componentes extracelulares, proteínas de unión a glucano y enzimas responsables de la síntesis de polisacáridos de la pared celular, que afectan la autoagregación.¹⁴

Aunque *S. salivarius* predomina en la saliva y la mucosa oral, muchos pacientes tienen factores locales como disrupción de la mucosa oral o enfermedades subyacentes graves como patologías oncológicas, inmunodepresión o cirrosis hepáticas que favorecen la invasión de la bacteria.⁹ En el *S. salivarius* se ha identificado el gen que codifica a la metaloproteasa de zinc, ZmpB, identificado también en *Streptococcus pneumoniae* y que se ha relacionado con la producción de factor de necrosis tumoral alfa en la neumonía y septicemia secundaria a esta patología.¹⁵ Existen estudios que han revelado que un 23% de los aislados en hemocultivos de *S. salivarius* han tenido relevancia clínica

y en algunos casos han conducido a fallecimientos.^{11,12} Las complicaciones y desenlaces mortales que se puedan derivar de la invasión de este microorganismo conduce a considerarlo dentro de las infecciones en los cuales existan condiciones especiales, como antecedentes de prematuridad, inmunocompromiso, desnutrición y neonatos, principalmente ante una exposición por consumo como manejo coadyuvante en la profilaxis de infecciones por bacterias relacionadas en infecciones respiratorias.

Por la patogénesis no siempre inocua de *S. salivarius*, es importante conocer los mecanismos de transmisión como son: la contaminación directa de fluidos corporales estériles, como podría suceder con la contaminación del líquido cefalorraquídeo después de anestesia epidural o punción lumbar y en los procedimientos neurorradiológicos en donde no se utilice máscara facial, o en la inyección del medio de contraste durante el procedimiento de mielografía.¹⁵ También se puede dar la transmisión nosocomial por contaminación de equipos en endoscopias, catéteres epicutáneos a través de la migración de la bacteria desde la piel del paciente hacia lo largo de la superficie exterior de un catéter endovenoso, o a través de emisión de gotículas infectadas por la bacteria^{4,5,8,10,14,16}

Este caso clínico tiene como limitación que no se pudo demostrar el mecanismo inmutagénico involucrado que comprobara la etiología del *S. salivarius* en la condición clínica del paciente por no tratarse de un estudio de ciencias básicas o de ensayo para realizar una asociación real de lo expuesto; sin embargo, los antecedentes de exposición a la bacteria en un paciente con factores predisponentes, con evolución clínica y el hallazgo microbiológico hacen que consideremos esta posibilidad y proponer a los profesionales de la salud, considerar este agente etiológico ante eventos clínicos similares al relatado en este reporte de caso.

CONCLUSIÓN

El paciente representa un caso inusual de neumonía y bacteremia en un lactante menor por un microorganismo considerado comensal como es el *S. salivarius* con propiedades utilizadas como bacterioterapia en la inhibición de otras bacterias identificadas como principales patógenos de las vías respiratorias, pero que bajo condiciones especiales y en algunos casos sin situaciones con aparentes factores de riesgo pueden desencadenar patogénesis que evadan los mecanismos de barrera o inmunológicos innatos o adaptativos, con invasión a sistemas neurológicos, respiratorio, cardíaco y diseminación hemática, que conduzca a serios compromisos con riesgo de desenlaces mortales.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud República de Colombia, Instituto Nacional de Salud. Infección Respiratoria Aguda. Colombia 2017. Bogotá (Colombia) 2017. <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Informe%20IRA%20Final%202017.pdf>
2. World Health Organizations (WHO). Pneumonia in children. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
3. Iroh Tam PY, Bernstein E, Ma X, Ferrieri P. Blood culture in evaluation of pediatric community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Hosp Pediatr*. 2015;5(6): 324-336.
4. Davis TR, Evans HR, Murtas J, Weisman A, Francis JL, Khan A. Utility of blood cultures in children admitted to hospital with community-acquired pneumonia. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(3):232-236.
5. Fritz C. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Bacteremic Pneumonia in Children. *Pediatrics*. 2019;144(1): e20183090. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3090>.
6. Manti S, Brown P, Perez MK, Piedimonte G. The role of neurotrophins in inflammation and allergy. *Vitam Horm*. 2017; 104:313-41.
7. Manti S, Parisi GF, Papale M, Licari A, Salpietro C, Miraglia Del Giudice M, Marseglia GL, Leonardi S. Bacteriotherapy with *Streptococcus salivarius* 24SMB and *Streptococcus oralis* 89a nasal spray for treatment of upper respiratory tract infections in children: a pilot study on short-term efficacy. *Italian Journal of Pediatrics*. 2020; 46:42. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0798-4>.
8. Banu N, Keerthi S. *Streptococcus salivarius*: un unusual etiology of neonatal sepsis. *Indian Journal of Applied Research*. 2020;10: 10.36106/ijar/6311464.

9. Corredoira JC, Alonso MP, García JF, Casariego E, Coira A, Rodriguez A, Pita J, Louzao C, Pombo B, López MJ, Varela J. Clinical characteristics and significance of *Streptococcus salivarius* bacteremia and *Streptococcus bovis* bacteremia: a prospective 16-year study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2005) 24: 250–255 DOI 10.1007/s10096-005-1314-x.
10. *Streptococcus salivarius*. Probiotics. Murray M, Nowicki J. En: Pizzorno J, Murray M. *Textbook of Natural Medicine*. Quinta Edición. Editorial Churchill Livingstone. Volumen 2. 2020. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/streptococcus-salivarius>.
11. Flemming H, Wingender J, Szewzyk U.; Steinberg P, Rice S, Kjelleberg S. Biofilms: An emergent form of bacterial life. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016, 14, 563–575. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.94>
12. Keerthi S, Banu N. *Streptococcus salivarius*: un unusual etiology of neonatal sepsis. *Indian Journal of Applied Research*. 2020;10: 10.36106/ijar/6311464
13. Bin S, Im S. Early-onset neonatal sepsis due to *Streptococcus salivarius*. *Clin Case Rep*. 2023;11:e06837. <https://doi.org/10.1002/ccr3.6837>
14. Couvigny B, Kulakauskas S, Pons N, Quinquis B, Abraham A-L, Meylheuc T, Delorme C, Renault P, Briandet R, Lapaque N and Guédon E (2018) Identification of New Factors Modulating Adhesion Abilities of the Pioneer Commensal Bacterium *Streptococcus salivarius*. *Front. Microbiol.* 2018; 9:273. doi: 10.3389/fmicb.2018.00273
15. Bek-Thomsen, M., Poulsen, K., and Kilian, M. Occurrence and evolution of the paralogous zinc metalloproteases IgA1 protease, ZmpB, ZmpC, and ZmpD in *Streptococcus pneumoniae* and related commensal species. *mBio* 3. 2012:e00303–e00312
16. Srinivasan V, Gertz RE Jr, Shewmaker PL, Patrick S, Chitnis AS, O'Connell H, Benowitz I, Patel P, Guh AY, Noble-Wang J, Turabelidze G, Beall B. Using PCR-based detection and genotyping to trace *Streptococcus salivarius* meningitis outbreak strain to oral flora of radiology physician assistant. *PLoS One*. 2012; 7(2):e32169. doi: 10.1371/journal.pone.0032169.

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i6.2715>

Hipercolesterolemia familiar: un enemigo oculto desde la infancia, ¿olvidado o infrecuente?

Familial hypercholesterolemia: A hidden enemy from childhood, ¿forgotten or infrequent?

José Vicente Granados Pérez,¹ María Victoria Lopera Cañaverl,² Johana Correa Saldarriaga,³ Irina Suley Tirado Pérez⁴

Resumen

INTRODUCCIÓN: La hipercolesterolemia familiar (HF) es el trastorno metabólico genético más común, caracterizado por niveles marcadamente elevados de lipoproteínas de baja densidad desde el nacimiento, que conducen a enfermedad cardiovascular aterosclerótica (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD*) y muertes prematuras. El propósito de esta revisión es compartir un caso clínico con esta patología y realizar una revisión actual sobre el diagnóstico y el manejo de estos pacientes con el fin de una concientización que contribuya a la disminución de la morbimortalidad.

CASO CLÍNICO: Paciente femenino de 6 años, que asiste a control de endocrinología pediátrica por sobrepeso, asintomática. Con antecedentes familiares de dislipidemia y enfermedad cardiovascular, padre con dislipidemia, abuela y tías paternas con enfermedad cerebrovascular a los 50 años, abuelo materno con dislipidemia, abuela y tía materna con aneurisma cerebral. Se le realiza paraclínicos que evidenciaron hipercolesterolemia a expensas del colesterol LDL, de difícil control a pesar de control de hábitos y manejo multidisciplinario. Se sospecha de hipercolesterolemia familiar y se realiza prueba genética con detección de variante heterocigota del gen *LDLR* (receptor LDL).

CONCLUSIONES: La hipercolesterolemia familiar es la principal causa de accidente cerebrovascular (ACV), esta inicia desde la infancia. Por lo cual, es de vital importancia reconocer los antecedentes personales con el fin de realizar un diagnóstico temprano. A pesar de los grandes avances en la enfermedad y el manejo efectivo, la HF sigue siendo subdiagnosticada generando un impacto en morbimortalidad y salud Pública.

PALABRAS CLAVES: enfermedad cardiovascular, dislipidemia en niños, hipercolesterolemia familiar homocigota, arteriopatía coronaria, colesterol.

Abstract

INTRODUCTION: Familial hypercholesterolemia (FH) is the most common genetic metabolic disorder, characterized by markedly elevated levels of low-density lipoproteins from birth, leading to atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and premature deaths. The purpose of this review is to share a clinical case with this pathology and carry out a current review on the diagnosis and management of these patients with the aim of raising awareness that contributes to the reduction of morbidity and mortality.

CLINICAL CASE: A 6-year-old female patient, who attended a pediatric endocrinology check-up due to overweight, was asymptomatic. With a family history of dyslipidaemia and cardiovascular disease, father with dyslipidaemia, grandmother and paternal aunts with cerebrovascular disease at age 50, maternal grandfather with dyslipidaemia, grandmother and maternal aunt with cerebral aneurysm. She underwent paraclinical

¹Pediatra, Corporación Universitaria Remington (CUR).

²Endocrinóloga Pediatra, Corporación Universitaria Remington, Universidad de Antioquia.

³Endocrinóloga Pediatra, Universidad CES.

⁴Pediatra especialista en Epidemiología y docencia universitaria, Máster Cuidado Paliativo Pediátrico, Corporación Universitaria Remington.

Recibido: 16 de junio 2023

Aceptado: 30 de mayo 2024

Correspondencia

Irina Suley Tirado Pérez
itirado@unab.edu.co
irinasuley@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Granados Pérez JV, Lopera Cañaverl MV, Correa Saldarriaga J, Tirado Pérez IS. Hipercolesterolemia familiar: un enemigo oculto desde la infancia, ¿olvidado o infrecuente? Acta Pediatr Mex 2024; 45 (6): 632-637.

tests that showed hypercholesterolemia at the expense of LDL cholesterol, which was difficult to control despite control of habits and multidisciplinary management. Familial hypercholesterolemia is suspected, and genetic testing is performed to detect a heterozygous variant of the *LDLR* (LDL receptor) gene.

CONCLUSIONS: familial hypercholesterolemia is the main cause of cerebrovascular accident (CVA) that begins in childhood. Therefore, it is vitally important to recognize the personal history to make an early diagnosis. Despite great advances in the disease and effective management, FH continues to be underdiagnosed, generating an impact on morbidity, mortality, and Public Health.

KEYWORDS: cardiovascular disease, paediatric dyslipidaemia, Homozygous Familial Hypercholesterolemia, Coronary Artery Disease, Cholesterol.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) sigue siendo la principal causa de muerte en países desarrollados, aunque su incidencia es baja durante la infancia, los cambios ateroscleróticos pueden iniciar a temprana edad.¹ La hipercolesterolemia familiar (HF) es uno de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular temprana; sin embargo, a pesar de ellos sigue siendo una entidad subdiagnosticada en la población pediátrica.² Esta aumenta hasta 100 veces el factor de riesgo para la ASCVD en comparación con individuos no afectados,³ se considera que hay más de 12 millones de pacientes con HF en todo el mundo y se estima que solo en los Estados Unidos de América (EE:UU) hay más de 620,000 casos y menos del 10 % de los pacientes son diagnosticados debido al conocimiento limitado sobre HF.²

La HF es un trastorno genético autosómico dominante del metabolismo del colesterol, se caracteriza por una concentración elevada de colesterol total en suero (CT) y/o de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) desde el nacimiento.⁴ Se estima que la prevalencia de HF en la población general es de 1 en 300 en la forma

heterocigota (HeFH), a menudo son asintomáticos y tienen LDL-C en el rango de 155 a 500 mg/dl y 1 en 1 millón en la forma homocigótica (HoFH), las elevaciones de LDL-C en HoFH son mucho más graves y suelen ser superiores a 500 mg/dl.^{4,5}

Identificar los factores de riesgo para HF y su clasificación permite establecer estrategias de tratamiento y adoptar un estilo de vida saludable a una edad temprana.⁶ Otro importante punto es implementar estrategias de manejo en edad infantil y contribuir a la disminución en las altas tasas de mortalidad a nivel mundial secundario a la enfermedad cardiovascular, debido al riesgo asociado entre HF y desarrollar ASCVD.⁷

Se presenta caso clínico de una paciente preescolar de 6 años con factor de riesgo familiar en primer grado de dislipidemia, asintomática, cursando con LDL-C elevado, sin mejoría a pesar de estrategias en nutrición, estilo de vida y de tratamiento farmacológico, con reporte de estudio genómico con delección heterocigota con clasificación probablemente patogénica en el gen *LDLR* que se relaciona con la etiología de HF.

Según la literatura las causas más comunes de HF son variantes patogénicas del gen del receptor de *LDL* (*LDL-R*), responsables del 85% al 90% de la HF genéticamente confirmada.⁴ Esto con el fin de exponer la importancia del abordaje diagnóstico, tratamiento y prevención de comorbilidades en edad adulta.

CASO CLÍNICO

Escolar de 6 años, en seguimiento en la consulta por endocrinología pediátrica por dislipidemia, con diagnóstico de HF desde los 5 años de edad, sin manifestación clínica evidente ni hallazgos físicos relacionados como xantomas, xantelasmas arco corneal previo al diagnóstico, cursa con LDL por encima de 300mg/dl, inicialmente en manejo por el departamento de pediatría, se realizan recomendaciones, pautas y seguimiento por el servicio de nutrición, con lo cual presenta mejoría parcial de sobrepeso y con disminución de LDL; sin embargo, fuera de metas, por lo cual remiten al servicio de endocrinología, se aumentó actividad física e inició manejo con omega 3 vía oral, considerando llamativo datos de historia familiar y antecedente de padre con dislipidemia y sobrepeso, abuela y tía paternas con antecedente de accidente cerebrovascular a los 50 años. Abuelo materno con dislipidemia, aneurisma cerebral en abuela y tía maternas.

Se realizan estudios de extensión, función tiroidea normal, función hepática normal, glucosa, función renal normal, además, se realizaron pruebas genómicas, realizándose una secuenciación completa del gen *LDLR* y análisis de delección y duplicación en el ADN mostrando una delección de 2.3 kb en el cromosoma 19 (región 19p13.2) heterocigota, que incluye los exones 3-6 del gen *LDLR* (**cuadro 1**). Por lo cual este hallazgo es de significado médico importante, basándose en la historia clínica presentada de la paciente. Con resultado de estudio de lipasa ácida lisosomal normal como uno de los principales diagnósticos diferenciales.

Al examen físico en buenas condiciones generales, talla 113.5 (Z score: 0.43), peso 19.5 (Z score: -0.30), IMC 15.2 (Z score: -0.09). No se encontró bocio, no tiene arco corneal, no xantomas ni xantelasmas, no soplos cardiacos, sin hallazgos patológicos. Tiene paraclínicos complementarios, ecografía Doppler de vasos del cuello, ecocardiograma y ecografía de abdomen total normal.

DISCUSIÓN

La HF es una entidad con un amplio fenotipo, está causado por más de 1,700 variantes en los genes *LDLR* (606945, 606945), *apoB* y *PCSK9*, lo que explica, aproximadamente, el 85% de los casos de hipercolesterolemia familiar siendo la causa genética más común de enfermedad cardiovascular, debido a la exposición a altos niveles de LDL-C,^{8,9} la no identificación y el tratamiento inadecuado de la HF desde temprana edad aumenta el riesgo de enfermedad coronaria fatal o no fatal hasta en un 50% a los 50 años de edad en la población masculina y en mujeres no tratadas un 30% a los 60 años de edad.^{10,11}

Un gran número de pacientes no están diagnosticados no solo cursando con LDL-C aumentado, sino incluso con infarto agudo de miocardio (IAM),⁸ actualmente se estiman más de 30 millones de personas con HF y el 90% se encuentran subdiagnosticados,⁵ el estudio EOMI (*Early Onset Myocardial Infarction*) determinó que el 2% de los infartos agudos de miocardio temprano tiene una variante patogénica del gen *LDL-R*, principal causante de HF.¹²

La HF se caracteriza por niveles elevados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad causada por una variante patogénica en *LDLR*, *APOB* o *PCSK9*, en nuestro caso la variable se detectó a nivel de *LDLR*, siendo la más descrita en la literatura revisada. Las principales características clínicas de pacientes con variante patogénica para HF eran: más jóvenes, tenían

Cuadro 1. Secuenciación completa del gen LDLR y análisis de delección y duplicación de ADN

Información del Gen		Información de la variante		
Gen	Modo de herencia	Variante	Zigosidad	Clasificación
<i>LDLR</i> 19q13.2 NM_000527.4	AD	Delección exones 3-6 (p.?)	Heterocigota	Probablemente patológica

Resultado: POSITIVO con delección heterocigota en gen *LDLR*.

niveles más altos de colesterol total y niveles de colesterol LDL en comparación con aquellos sin una variante patogénica en uno de los tres genes HF y además se encontró mayor prevalencia de ECV.¹³

Este caso corresponde a una paciente con factores de riesgo familiares importantes mencionados anteriormente, uno de los principales criterios diagnósticos junto a la alteración paraclínica, con una variante patogénica en gen *LDLR* heterocigota, la paciente se encontraba asintomática y sin hallazgos relevantes al examen físico. En la revisión de literatura los hallazgos clínicos relacionados con HF son xantomas presentes en menos del 15 % y a nivel del arco corneal en menos del 30 % en los pacientes,¹⁴ sin embargo, se debe tener en cuenta que son estudios realizados en su mayoría en población adulta.

El diagnóstico de HF puede confirmarse con pruebas genéticas patogénicas positivas, pero no puede excluirse en ausencia de una mutación causal. Los avances recientes en las técnicas moleculares han facilitado identificación de las causas genéticas de la enfermedad, Incluso recientemente se ha recomendado el diagnóstico molecular como opción para realizar en todos los individuos con sospecha HF debido a la facilitación de la evaluación de diagnóstico definitivo, especialmente en población pediátrica,¹⁵ una de las razones por lo cual se realizó el estudio genómico en nuestro caso.

Se ha descrito mayor riesgo de ASCVD en presencia de variantes patogénicas en el gen

LDLR que codifica el receptor de partículas de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) indicando la necesidad de reducción de lípidos de manera temprana. Sin embargo, se debe contemplar que la prueba molecular no está ampliamente disponible, principalmente por costos, disminuyendo su accesibilidad. Existe controversia sobre la patogenidad de muchas variantes genéticas que antes se consideraban causas de HF y que ahora se clasifican como variantes de significado desconocido.¹⁵

El papel de un estilo de vida saludable en niños y adolescentes incluyendo una dieta saludable para el cuidado cardiovascular, actividad física regular y no consumir tabaco, no debe subestimarse ya que tiene un impacto positivo demostrado, tanto en los niveles de lípidos plasmáticos como en los niveles preclínicos y en la prevención a largo plazo de cambios ateroscleróticos.¹⁶

La primera línea de tratamiento farmacológico son las estatinas en combinación con ezetimiba. Desafortunadamente, estos medicamentos no garantizan el logro del objetivo terapéutico, especialmente en pacientes con HoFH. En estos últimos, se recomienda la aféresis de LDL, que ha demostrado ser segura y eficaz. Finalmente, existen nuevos fármacos aún en estudio, que permitirán un tratamiento personalizado.¹⁶

Las estatinas han demostrado disminución del riesgo de cardiopatía coronaria y previene los cambios ateroscleróticos vasculares en HF, sin embargo, pacientes con otras patologías,

por ejemplo, enfermedad vascular periférica presentan dificultad para alcanzar los objetivos terapéuticos. Nuevas terapias como mipomersen, un oligonucleótido de segunda generación, se han establecido como opción en población adulta, en pediatría están en discusión.^{13,17}

En cuanto al manejo con omega 3 y 6 por separado como en el caso expuesto, se encuentra dentro de las recomendaciones como manejo coadyuvante los ácidos grasos omega-3 de cadena larga, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico, ambos derivados de fuentes marinas.¹⁷ La adición de ácidos grasos omega-3 para reducir los niveles de triglicéridos elevados puede considerarse un posible tratamiento, aunque no está aprobado en niños. Esta aprobado en pacientes que teniendo ASCVD establecida o de alto riesgo cardiovascular con diabetes, recibiendo dosis óptimas de estatinas, continúan con niveles de triglicéridos entre 135md/dl y 499 mg/dl (estudio RECUDE-IT solo con EPA), donde el beneficio no se ha relacionado con el nivel de triglicéridos sino, con su acción antiinflamatoria, antisquemica y antitrombótica.^{6,17,18}

La respuesta en nuestro caso fue favorable a los fármacos empleados en segunda estancia, se inició manejo con omega 3 sin respuesta, por lo cual se utilizó rosuvastatina obteniendo niveles normales de LDL. Sin embargo, tuvo un intervalo donde suspende medicación sin indicación médica durante un mes, presentando elevación de tres veces el valor de LDL. En la literatura se encontró que el manejo farmacológico en la mayoría de los casos requerirá terapias adicionales cuando el objetivo no se obtiene en un plazo de 8 semanas.¹⁷

La respuesta a los inhibidores de la proteína proconvertasa subtilisina-kexina (PCSK9), a las estatinas y a la ezetimina, depende del grado de actividad residual del receptor de lipoproteínas de baja densidad; sin embargo, para la lomitapida, la terapia dirigida por la proteína similar a

la angiopoyetina 3 (ANGPLT3) y la aféresis de lipoproteínas, la respuesta es independiente de la función del receptor de lipoproteínas de baja densidad. Sin embargo, los datos sobre estos agentes más nuevos son limitados pacientes pediátricos con HoFH.¹⁷

Al retomar el manejo farmacológico con estatinas nuestra paciente normaliza los niveles de LDL en paraclínicos, lo cual se relaciona con lo encontrado en la literatura frente a la buena respuesta farmacológica a las estatinas (receptor positivo). Además de su combinación con otro grupo de fármacos como Ezetimibe (inhibidor selectivo de la absorción intestinal del colesterol) que han demostrado ser seguro en población pediátrica,¹⁸ pero en este caso no fue necesario emplear.

CONCLUSIONES

Es crucial contemplar la base molecular para diagnosticar la hipercolesterolemia familiar. El tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar ha demostrado ser costo efectivo previniendo la enfermedad vascular evitando comorbilidades y mortalidad en población adulta. La sospecha clínica es fundamental, haciendo parte del enfoque y tratamiento oportuno desde la infancia.

REFERENCIAS

1. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol.* noviembre de 2015;9(6):S1-S122.e1.
2. Elkins C, Fruh S, Jones L, Bydalek K. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia. *J Pediatr Health Care.* julio de 2019;33(4):494-504.
3. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ.* 12 de octubre de 1991;303(6807):893-6.
4. Bouhairie VE, Goldberg AC. Familial Hypercholesterolemia. *Cardiol Clin.* mayo de 2015;33(2):169-79.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholester-



- olaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 1 de diciembre de 2013;34(45):3478-90.
6. Wilson DP, McNeal C, Blackett P. Pediatric Dyslipidemia: Recommendations for Clinical Management. *South Med J.* enero de 2015;108(1):7-14.
 7. Tokgozoglu L, Kayikcioglu M. Familial Hypercholesterolemia: Global Burden and Approaches. *Curr Cardiol Rep.* octubre de 2021;23(10):151.
 8. Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK, Wright EA, Hartzel DN, Gonzaga-Jauregui C, et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science.* 23 de diciembre de 2016;354(6319):aaf7000.
 9. Bruikman CS, Hovingh GK, Kastelein JJP. Molecular basis of familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Cardiol.* mayo de 2017;32(3):262-6.
 10. Slack J. RISKS OF ISCHÆMIC HEART-DISEASE IN FAMILIAL HYPERLIPOPROTEINÆMIC STATES. *The Lancet.* diciembre de 1969;294(7635):1380-2.
 11. Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, Verter J. Coronary Artery Disease in 116 Kindred with Familial Type II Hyperlipoproteinemia. *Circulation.* marzo de 1974;49(3):476-88.
 12. NHLBI Exome Sequencing Project, Do R, Stitzel NO, Won HH, Jørgensen AB, Duga S, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature.* febrero de 2015;518(7537):102-6.
 13. Reeskamp LF, Tromp TR, Defesche JC, Grefhorst A, Stroes ES, Hovingh GK, et al. Next-generation sequencing to confirm clinical familial hypercholesterolemia. *Eur J Prev Cardiol.* 27 de julio de 2020;204748732094299.
 14. Santos RD. Screening and management of familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Cardiol.* septiembre de 2019;34(5):526-30.
 15. and The Mighty Medic Satellite Research Group for Pediatric Dyslipidemia, Cohen H, Stefanutti C. Current Approach to the Diagnosis and Treatment of Heterozygote and Homozygous FH Children and Adolescents. *Curr Atheroscler Rep.* junio de 2021;23(6):30.
 16. Capra ME, Biasucci G, Banderali G, Vania A, Pederiva C. Diet and Lipid-Lowering Nutraceuticals in Pediatric Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Children.* 15 de febrero de 2024;11(2):250.
 17. Harada-Shiba M, Ohta T, Ohtake A, Ogura M, Dobashi K, Nohara A, et al. Guidance for Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb.* 1 de junio de 2018;25(6):539-53.
 18. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc.* 17 de diciembre de 2019;8(24):e013225.

Embarazo exitoso de una adolescente con leucemia granulocítica crónica en la era de las terapias blanco

Successful pregnancy of an adolescent with chronic granulocytic leukemia in the era of target therapies.

Luisa Basauri Garrido¹, Daniela Jimenes Chanez,² Ilse Cayoja Valverde,² Monserrat Vázquez García,³ Irlanda Campos Pérez,⁴ Alberto Olaya Nieto⁵, Doris Rincones Monarrez⁶, María Cervantes Delgado⁷, Denisse Vázquez Zúñiga,⁸ Alberto Olaya Vargas^{8,9}

Resumen

INTRODUCCIÓN: Las terapias blanco como el mesilato de Imatinib, el primero de los inhibidores de la tirosina quinasa, en la práctica clínica ha cambiado drásticamente el pronóstico de los pacientes con leucemia granulocítica crónica y otro tipo de cáncer; sin embargo, su riesgo teratogénico es elevado con base a su mecanismo de acción, como lo demuestran estudios en modelos murinos. A pesar de esto, su capacidad teratogénica no está clara en humanos.

REPORTE DE CASO: Adolescente de 16 años con diagnóstico de leucemia granulocítica crónica con tratamiento a base de Mesilato de Imatinib, el cual fue administrado durante todo el embarazo, sin que el recién nacido presentara algún efecto teratogénico. La paciente presentó amenaza de parto pre término por lo que hubo la necesidad de interrumpir el embarazo en la semana 34 de la gestación, obteniéndose un producto hipotrófico, con buen estado general y adecuado desarrollo durante 2 años de seguimiento.

CONCLUSIONES: Si bien en este caso no se describe ningún efecto teratogénico sobre el producto del embarazo durante el mismo y su seguimiento extrauterino, se recomienda que todas las y los adolescentes utilicen un método anticonceptivo durante el tratamiento con este tipo de terapias blanco ante el potencial de su mecanismo de acción para afectar la embriogénesis, así como en el caso de embarazos programados esperar hasta que la paciente tenga 48 meses con remisión molecular completa.

PALABRAS CLAVE: Imatinib; embarazo; leucemia; granulocítica; adolescente.

Abstract

INTRODUCTION: The introduction of target therapies such as Imatinib mesylate, the first of the tyrosine kinase inhibitors in clinical practice, has drastically changed the prognosis of patients with chronic granulocytic leukemia and other types of cancers; however, its teratogenic risk is high based on its mechanism of action, as shown by studies in murine models, although its teratogenic capacity is not clear in humans.

CASE REPORT: We describe the case of a 16-year-old adolescent girl diagnosed with chronic granulocytic leukemia with treatment based on Imatinib Mesylate, which was administered during the entire pregnancy, without the newborn showing any teratogenic effect. The patient presented a threat of pre-term delivery, for which reason it was necessary to interrupt the pregnancy in the 34th week of gestation, obtaining a hypo trophic product, with good general condition and adequate development during 2 years of follow-up.

CONCLUSIONS: Although in this case no teratogenic effect on the product of the pregnancy is described during the pregnancy and its extrauterine follow-up, it is recommended that all adolescents use a contraceptive method during treatment with this type of target therapy due to the potential of its mechanism of action to affect embryogenesis, as well as in the case of programmed pregnancies to wait until the patient is 48 months old with complete molecular remission.

KEYWORDS: Imatinib; pregnancy; leukemia, granulocytic; adolescent.

¹Universidad Juárez del Estado de Durango. Departamento de trasplante de Células Hematopoyéticas y Terapia celular, Instituto Nacional de Pediatría. México.

²Departamento de trasplante de Células Hematopoyéticas y Terapia celular, Instituto Nacional de Pediatría. México.

³ Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría. México.

⁴ Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría. México.

⁵ Interno de Pregrado, Sth. Luke escuela de Medicina.

⁶ Centro de Investigación en Alimentos y Nutrición de la Facultad de Medicina y Nutrición UJED.

⁷ Programa Nacional de Servicio Social en Investigación, CIFRHS, departamento de trasplante hematopoyético y Terapia celular, Instituto Nacional de Pediatría.

⁸ Unidad de Trasplante de Células Hematopoyéticas y terapia celular del Centro Médico ABC.

⁹ Jefe del Departamento de Trasplante de Células Hematopoyéticas y Terapia Celular, INP y Centro Médico ABC.

Recibido: 28 de agosto 2023

Aceptado: 11 de junio 2024

Correspondencia

Luisa Basauri Garrido
luisabasauri@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Basauri Garrido L, Jimenes Chanez D, Cayoja Valverde I, Vázquez García M, Campos Pérez I, Olaya Nieto A, Rincones Monarrez D, Cervantes Delgado M, Vázquez Zúñiga D, Olaya Vargas A. Embarazo exitoso de una adolescente con leucemia granulocítica crónica en la era de las terapias blanco. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (6): 638-641.

ANTECEDENTES

La introducción de las terapias blanco como el mesilato de Imatinib (IM), el primero de los inhibidores de la tirosina quinasa en la práctica clínica, ha cambiado drásticamente el pronóstico de los pacientes con Leucemia Granulocítica Crónica (LGC). Esta es una pequeña molécula inhibidora de la tirosina kinasa-abl, que ha impactado en el resultado y la calidad de vida de los pacientes con LGC.¹

Se estima que el IM podría prolongar la fase crónica de la LGC a un promedio de 12 a 25 años con repercusión sobre la calidad de vida incluyendo la capacidad para embarazarse en el caso de las mujeres en edad fértil.² Este medicamento es bien tolerado con pocos efectos secundarios en adultos, sin embargo, en niños hay un impacto importante en el crecimiento y el desarrollo endocrinológico, se han reportado casos de hiperparatiroidismo secundario, así como hipofosfatemia. La actividad osteoclástica, la cual es sumamente importante para la remodelación ósea, se ve disminuida en estos pacientes además de causar alteraciones en el metabolismo del calcio y fosfato.³ Se han descritos efectos teratogénicos en ratas, pero no en conejos y es poco conocido acerca de sus efectos teratogénicos sobre el embarazo en humanos.⁴

Se han abordado problemas relacionados con la fertilidad y el embarazo asociados al uso del Imatinib, por lo que con frecuencia se pide a los médicos que aconsejen sobre la necesidad y/o la idoneidad de suspender el tratamiento para poder concebir y llevar a término los embarazos.

Actualmente un número cada vez mayor de terapias blanco son utilizadas en el tratamiento de un sin número de cáncer, tanto en la edad adulta como en los niños y adolescentes. El mesilato de Imatinib, es ahora una terapia estándar para pacientes con LGC.

OBJETIVO

El presente artículo tiene como objetivo describir el desarrollo un embarazo exitoso en una paciente adolescente con LGC quien recibió tratamiento continuo con mesilato de Imatinib.

REPORTE DE CASO

Femenino de 13 años de edad al momento del diagnóstico, quien tenía una biometría hemática inicial con leucocitos 45,300 $\mu\text{l mm}_3$, 91% neutrófilos, 18% mieloblastos, 1,900, 000 mm_3 plaquetas. Se realizó aspirado de médula ósea reportando: Celularidad +++++, megacariocitos ++, Premielocitos 4%, mielocitos 20%, juveniles 15%, bandas 11%, segmentados 42%, eosinófilos 1%, linfocitos 4%, blastos 0%. En el cariotipo se observó fusión genética BCR/ABL en el 14% de los núcleos en interfase analizados por prueba de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) de un total de 300 células analizadas.

Se diagnosticó LGC en fase crónica e inició tratamiento con IM a dosis de 400mg *c/24hrs* con respuesta hematológica y citogenética por FISH completa, posteriormente se continuó su monitorización con reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción (RT-PCR) manteniendo una respuesta molecular parcial.

A los 16 años, después de 3 años de tratamiento con IM, Se detectó embarazo a las 30 semanas de gestación (SDG), por lo que se solicitó ultrasonido obstétrico que confirmó el diagnóstico de embarazo, observándose un producto único vivo, sin malformaciones congénitas detectadas en el estudio con una edad gestacional calculada por ultrasonografía equiparable a la edad gestacional por fecha de última menstruación (FUM).

Es referida a otra institución para seguimiento de manera conjunta, se decidió no suspender el tratamiento con IM debido a que el periodo de organogénesis había concluido y no había

evidencia de malformaciones y la respuesta citogenética de la LGC al ser parcial, se ponderó el riesgo de una recaída hematológica o el inicio de una fase acelerada o blástica que pusiera en riesgo la vida del binomio materno-fetal. Los estudios presentaron: Biometría hemática: Hemoglobina: 13.5fg/dl, leucocitos 25,200 mm₃, neutrófilos totales: 17600 mm₃, linfocitos totales: 5300 mm₃, monocitos totales: 2000 mm₃, plaquetas 515,000 mm₃. 2% de premielocitos, 5% mielocitos, 1% juvenil, 62% segmentados.

Cursó con amenaza de parto pretérmino manejada con orciprenalina, recibió esquema de maduración pulmonar a las 34 semanas de gestación, por lo que se decidió la interrupción del embarazo por medio de cesárea. Se obtuvo un recién nacido pretérmino, hipotrófico, retraso en el crecimiento intrauterino simétrico, presentación cefálica, vigoroso, realizando maniobras habituales de reanimación, con calificación APGAR 8/9, Silverman Anderson de 2, sexo masculino, peso al nacer de 1,990g, talla 41cm, perímetro cefálico 31cm, perímetro torácico 26cm, perímetro abdominal 25.5cm, longitud de pie 6.5cm, segmento superior 25.5cm, semanas de gestación por fecha de última menstruación 34, Capurro 35.4 semanas. Exploración física sin alteraciones.

Al seguimiento a los 8 meses de vida, el bebe se mantiene en buenas condiciones, con adecuada ganancia de peso y desarrollo para su edad.

DISCUSIÓN

El manejo de leucemia durante la gestación es un problema difícil debido a los potenciales efectos de la terapia sobre la madre y el feto. El embarazo por sí mismo no afecta el pronóstico de la enfermedad.⁵ Existen dos consideraciones importantes en el manejo de la paciente durante el embarazo, estos son: la madre quien necesita terapia antineoplásica óptima, y el desarrollo fe-

tal, quien podría potencialmente ser afectado por la enfermedad y/o la teratogenicidad de agentes antineoplásicos. La leucemia granulocítica crónica puede no ser tratada inmediatamente al aparecer el embarazo, pero existe el riesgo de leucostasis e insuficiencia placentaria que puede llevar a detención del crecimiento, prematuridad, deterioro del estado fetal e incremento de mortalidad.

Estudios preclínicos de organogénesis fetal en ratas embarazadas mostraron que el IM es teratogénico, causando defectos como anencefalia, encefalocele y deformidades de los huesos del cráneo con dosis de 45mg/kg que equivale a dosis de 400mg/m²/día en humanos, experimentado pérdidas postimplantación significativa con el aumento de resorción fetal, mortinatos, crías no viables, y mortalidad temprana. Con dosis mayores a 100mg/kg resulta en pérdida fetal total.⁶ En la literatura Se describe el incremento en la posibilidad de anomalías fetales cuando el feto se encuentra expuesto durante la embriogénesis (semana 1-9 de gestación). Han sido descritas 90 tirosin kinasas humanas,⁷ de las cuales 58 son receptores. El desarrollo embrionario ocurre bajo un control complejo, ambos c-kit y miembros de la familia de los factores de crecimiento pueden jugar un papel en el desarrollo placentario y angiogénesis.

Según los datos publicados, del 10 al 20% de los embarazos de pacientes en tratamiento con Imatinib en el primer trimestre de embarazo termina en aborto espontáneo o malformaciones esqueléticas, anomalías en tejidos blandos (especialmente cardiopatías) y productos pequeños para la edad gestacional.⁸

En el presente caso la dosis recibida de IM se mantuvo alrededor de 400mg/m²/día con exposición durante el primer trimestre, segundo trimestre, al percatarse de la presencia de embarazo a las 30 semanas de gestación durante el tercer trimestre se ponderó riesgo-beneficio

decidiendo no suspender tratamiento, obteniendo recién nacido sin anormalidades fenotípicas. Estando de acuerdo en no amamantar debido a que el Imatinib y su metabolito han sido encontrados extensamente excretado en la leche humana.⁹

Actualmente la incidencia anual de leucemias durante el embarazo corresponde a 1 por cada 100.000 embarazos y de esos, la LMC constituye un 10%. En la población en general se estima que la LCM representa del 15-20% del total de las leucemias¹⁰

CONCLUSIÓN

Los datos son insuficientes para evaluar cualquier relación potencial entre la dosis acumulada de IM y la ocurrencia de anormalidades fetales, está descrito que la exposición a IM durante el embarazo puede incrementar el riesgo de anormalidades fetales serias o abortos espontáneos. La anticoncepción está indicada, no obstante, en caso de presentarse un embarazo no planeado o accidental durante el tratamiento debe evaluarse riesgo-beneficio de mantener el tratamiento con IM bajo el consentimiento de los padres, en el caso de los adolescentes.

Se debe sugerir un método anticonceptivo eficaz a toda paciente con LGC en edad fértil en tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa y solo

planificar un embarazo al alcanzarse una EMR estable durante más de 24 meses.

REFERENCIAS

1. Abruzzese E, Trawinska MM, Perrotti AP, De Fabritis P. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6(1):e2014028.
2. Hasford J, Pfirrmann M, Hochhaus A. How long will chronic myeloid leukemia patients treated with Imatinib mesylate live? *Leukemia.* 2005;19(4):497-9.
3. Athale U, Hijjiya N, Patterson BC, Bergsagel J, Andolina JR, Bittencourt H, et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(9):e27827.
4. Motohiro T. Successful Pregnancy in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia under Treatment with Imatinib. *Inteer Med.* 2009
5. Zuazu J, Julia A, Sierra J, Valentin MG, Coma A, Sanz MA, et al. Pregnancy outcome in hematologic malignancies. *Cancer.* 1991;67(3):703-9.
6. Pye SM, Cortes J, Ault P, Hatfield A, Kantarjian H, Pilot R, et al. The effects of Imatinib on pregnancy outcome. *Blood.* 2008;111(12):5505-8.
7. Manning G, Whyte DB, Martínez R, Hunter T, Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. *Science.* 2002;298:1912-1934
8. Abruzzese E, Mauro M, Apperley J, Chelysheva E. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:2040620720966120
9. Gambacorti-Passerini CB, Tornaghi L, Marangon E, Franceschino A, Pogliani EM, D'Incalci M, et al. Imatinib concentrations in human milk. *Blood.* 2007;109(4):1790-1790.
10. Aguerre L, MB. Leucemia mieloide crónica y embarazo en la era de las terapias blanco-moleculares. *Hematología* 20 (3): 323 - 333.

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i6.3037>

Dolores del Crecimiento. ¡Lo que el pediatra debe saber!

Growing Pains. What the pediatrician should know!

José Cortés Gómez,¹ Felipe Aguilar Ituarte²

INTRODUCCIÓN

Los Dolores de Crecimiento (DC) son una entidad clínica de origen aún no determinado que se caracteriza por dolores recurrentes, intermitentes, simétricos, extraarticulares, usualmente en extremidades inferiores y en individuos aparentemente sanos. Se producen típicamente durante las últimas horas de la tarde o en la noche. Cuando se realizan exámenes físicos y de laboratorio a los pacientes los parámetros son normales y ¹ es la causa más común y recurrente de dolor musculoesquelético en los niños.²

El término surgió por primera vez en 1823 por Marcel Duchamp, en un libro llamado: "*Maladies de Croissance*" ("enfermedades del crecimiento").³ Aunque los dolores de crecimiento parecen una etiqueta diagnóstica popular en niños y adolescentes, existe incertidumbre sobre lo que constituye el dolor de crecimiento.² Fundamentalmente, no está claro si los dolores de crecimiento son un diagnóstico de exclusión para presentaciones no específicas de dolor musculoesquelético, o si pretende ser una explicación de una condición o patología musculoesquelética específica.

Se han propuesto muchas causas de dolores de crecimiento, estas incluyen causas anatómicas (p. ej., hiperlaxitud ligamentaria, *genu valgum*, baja densidad mineral ósea); causas psicológicas (p. ej., estrés); causas vasculares (p. ej., perfusión vascular esquelética),⁴ y causas metabólicas (p. ej., bajos niveles de vitamina D).⁵ Todas estas no están

¹ Departamento de ortopedia.

² Unidad de publicaciones médicas. Instituto Nacional de Pediatría, SSA, CDMX.

Correspondencia

José Cortés Gómez
pediatips@outlook.com

Este artículo debe citarse como: Cortés Gómez J, Aguilar Ituarte F. Dolores del Crecimiento. ¡Lo que el pediatra debe saber! Acta Pediatr Méx 2024; 45 (6): 642-644.



respaldadas por la investigación o por evidencia consistente.^{6,7-9} Esta incertidumbre significa que hay una falta de orientación para los médicos sobre cuándo la etiqueta de dolores de crecimiento podría ser apropiada para un niño o adolescente.

Aspectos epidemiológicos

Las estimaciones reportadas de la prevalencia de dolores de crecimiento oscilan entre el 3,5 % y el 36,9 %, dependiendo del país, el entorno y la definición.^{6,13}

Presentación clínica

Los aspectos más relevantes a considerar en esta entidad son: ubicación del dolor, edad de inicio, patrón del dolor, trayectoria del dolor.

En cuanto a la ubicación del dolor estos se caracterizan por ser de predominio bilateral, afectando las extremidades inferiores fundamentalmente la fosa poplíteica y la región de las espinillas. Otras ubicaciones menos frecuentes son brazos, hombro, espalda, ingle o ligamentos y tendones. En su mayoría, los dolores de crecimiento no están relacionados con las articulaciones, por lo tanto, son consideradas como dolores extraarticulares.

En cuanto a la edad de inicio estos ocurren entre los 3 y los 12 años, aunque de manera excepcional estos pueden extenderse hasta los 16 años.¹⁰ Los dolores de crecimiento predominantemente ocurren por la tarde o por la noche y su duración pueden ser desde minutos hasta 2 horas.

Examen físico

Un tercio de los pacientes presentan a un examen físico normal, definido como una ausencia de datos de inflamación e incluso déficits de rango de movimiento, anomalías de la marcha u otras manifestaciones musculoesqueléticas.

Abordaje diagnóstico sugerido

Una de las dificultades que presentan los dolores de crecimiento es la falta de definición. No existe una única prueba patognomónica para los dolores de crecimiento, por lo que sigue siendo un diagnóstico de exclusión. Por lo anterior, la historia clínica con una concienzuda exploración física aporta una aproximación diagnóstica, a la que debemos incluir algunos diagnósticos diferenciales y excluirlas de manera categórica. **(Cuadros 1 y 2)**

MANEJO Y TRATAMIENTO

Toda vez que se establece el diagnóstico y se han excluido las patologías diferenciales, se debe de considerar un manejo conservador y tranquilizar a los niños y padres sobre la naturaleza benigna y autolimitada de esta condición.

Existe una gran cantidad de métodos citados para tratar a los niños con dolores de crecimiento, desde compresas calientes, estiramientos, masajes, paracetamol, suplementos de vitamina C, magnesio y zinc¹⁰. No obstante, Los únicos métodos que cuentan con respaldo científico son los estiramientos musculares y las cuñas/ortesis para el pie dentro del calzado.^{11,12}

Cuando y a quien referir

Se justifica un examen adicional y referencia para niños con antecedentes atípicos, síntomas sistémicos o para aquellos individuos con anomalías en el examen físico como alodinia, sensibilidad focal, hinchazón de las articulaciones o disminución del rango de movimiento articular. Toda vez que se corrobore estrictamente los criterios de exclusión y de acuerdo a los hallazgos, los pacientes serán consignados ya sea el ortopedista, oncólogo o neurólogo especializados en pediatría.

Cuadro 1. Criterios de Inclusión y Exclusión

Definición de dolores del crecimiento: Criterios de inclusión y exclusión		
	Inclusión	Exclusión
Naturaleza del dolor	Intermitente Algunos días y noches sin dolor	Persistente e incrementa intensidad
Unilateral o bilateral	Bilateral	Unilateral
Ubicación del dolor	Región poplítea, muslos y músculos posteriores	Dolor articular
Inicio del dolor	Tarde- noche	Dolor aún presente a la mañana siguiente
Exploración física	Normal	Hinchazón, eritema, sensibilidad Traumatismo o infección local Reducción del rango articular Cojera
Paraclínicos	Normal	Hallazgos positivos en radiografías, velocidad de sedimentación globular, etc.

Modificado de: Growing Pains en Pediatrics Pocket book, Angela Evans, Churchill Livingstone, Elsevier 2010 ¹⁰

Cuadro 2. Diagnósticos diferenciales

Diagnósticos diferenciales		
	Sospechar si presenta	Investigación adicional
Artritis Juvenil	Rigidez matutina articular, unilateral o bilateral	Factor reumatoide, velocidad de sedimentación Globular
Tumores óseos	Dolores unilaterales	Estudios radiográficos de la región
Piernas inquietas	Historia familiar positiva	

Modificado de: Growing Pains en Pediatrics Pocket book, Angela Evans, Churchill Livingstone, Elsevier 2010 ¹⁰

REFERENCIAS

- Peterson H. Growing pains. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33:1365-72.
- Lehman PJ, Carl RL. Growing pains. *Sports Health.* 2017;9(2):132-138.
- Duchamp R-G. *Maladies de la croissance.* Paris: Chez L'auteur; 1823
- Evans AM. Growing pains: contemporary knowledge and recommended practice. *J Foot Ankle Res.* 2008;1(1):4.
- Vehapoglu A, Turel O, Turkmen S. Are growing pains related to vitamin D deficiency? efficacy of vitamin D therapy for resolution of symptoms. *Med Princ Pract.* 2015;24(4):332-338
- de Inocencio J. Musculoskeletal pain in primary pediatric care: analysis of 1000 consecutive general pediatric clinic visits. *Pediatrics.* 1998;102(6):E63
- Oberklaid F, Amos D, Liu C, Jarman F, Sanson A, Prior M. "Growing pains": clinical and behavioral correlates in a community sample. *J Dev Behav Pediatr.* 1997;18(2):102-106
- Hashkes PJ, Gorenberg M, Oren V, Friedland O, Uziel Y. "Growing pains" in children are not associated with changes in vascular perfusion patterns in painful regions. *Clin Rheumatol.* 2005;24(4):342-345
- Al-Khattat A, Campbell J. Recurrent limb pain in childhood ('growing pains'). *Foot.* 2000;10(3):117-123
- Growing Pains en *Pediatrics Pocket book*, Angela Evans, Churchill Livingstone, Elsevier 2010
- Baxter MP, Dulberg C 1988 Growing pains in childhood – a proposal for treatment. *Journal of Pediatric Orthopedics* 8(4):402-406
- Evans AM, Scutter SD. Are foot posture and functional health different in children with growing pains? *Pediatr Int.* 2007;49(6):991-996
- Evans AM, Scutter SD. Prevalence of "growing pains" in young children. *J Pediatr.* 2004;145(2):255-258

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i6.3039>

Pie Plano en Pediatría. ¡Lo que el pediatra debe saber!

Flatfoot in pediatrics. What the pediatrician should know!

José Cortés Gómez,¹ Felipe Aguilar Ituarte²

INTRODUCCIÓN

El pie plano se define como la pérdida del arco longitudinal interno del pie, asociado a una deformidad en valgo del retropié y su diagnóstico en niños se realiza clínicamente y con apoyo plantar.¹⁻² En la mayoría de los casos se trata de una variante fisiológica benigna, propia de la etapa de la niñez y que coincide con el inicio de la marcha hasta los 9 años de edad. Esta condición se puede corregir de forma pasiva y activa, siempre y cuando el niño no presente ninguna anomalía neurológica, especialmente antes de los 6 años de edad. También se define como la deformación en la cual el arco plantar interno ha disminuido en su altura o ha desaparecido, generando un aumento de la huella plantar, como resultado de alteraciones en la elasticidad musculo-ligamentaria, condicionando desequilibrio muscular del pie.³ El tratamiento solo está indicado para variantes sintomáticas. En el caso del pie plano rígido, son necesarios otros diagnósticos para excluir causas neurológicas o estructurales⁴.

Aspectos epidemiológicos

En México, entre 15 y 20 por ciento de la población padece pie plano y de no ser tratado con oportunidad, puede ocasionar desgaste articular de tobillo, rodilla, cadera y columna³.

La prevalencia del pie plano (flexible) en niñas/niños de 2 a 6 años varía de 21 a 57%, y disminuye de 13.4 a 27.6% en la edad escolar.

¹ Departamento de ortopedia.

² Unidad de publicaciones médicas. Instituto Nacional de Pediatría, SSA, CDMX.

Correspondencia

José Cortés Gómez
pediatips@outlook.com

Este artículo debe citarse como: Cortés Gómez J, Aguilar Ituarte F. Pie Plano en Pediatría. ¡Lo que el pediatra debe saber! Acta Pediatr Méx 2024; 45 (6): 645-648.

La prevalencia del pie plano patológico es de menos del 1% (síndromes dismorfológicos vgr. Artrogriposis familiar múltiple). Los niños tienen el mayor porcentaje de pie plano flexible (52%) que las niñas (36%).³

Comorbilidades asociadas y qué hay que buscar

Dos de las principales causas del pie plano son la hiperlaxitud ligamentaria y el sobrepeso, así como los pacientes con trisomía 21, Síndrome de Ehlers-Danlos y Marfan, que suelen tener pie plano muy grave.^{1,2,4}

Presentación clínica

La Ausencia o deformidad del arco plantar se puede identificar a cualquier edad, es conveniente que sea diagnosticado a partir de los dos años, ya que antes y desde el nacimiento los infantes cuentan con un cojinete graso en la región plantar que puede dar la apariencia de pie plano.¹ Las variantes clínicas pueden ser:¹

- **Flexible**, donde se presenta debilidad de músculos y ligamentos en la región plantar.
- **Flexible** con tendón de Aquiles y plantar delgado cortos.
- **Rígido o estructurado sindromático**, caracterizado por deformidad en los huesos de la extremidad (astrágalo vertical congénito o astrágalo verticalizado).

Abordaje diagnóstico sugerido¹⁻⁵

El diagnóstico se establece con una exploración física completa y por medio de pruebas complementarias simples.

El examen clínico se realiza en dos fases:

1. Examen clínico en descarga:

- Búsqueda de zonas dolorosas (zonas de hiperqueratosis plantar).
- Inspección articular (test de Kelikian ó Windlass invertido).
- Inspección morfológica.
- Inspección cutánea.

2. Examen clínico en carga:

- Valoración del pie bajo la acción del peso del cuerpo.
- Valoración estática.
- Valoración de la flexibilidad del arco.
- Valoración del paciente apoyado en las puntas de los pies que aumenta la bóveda plantar.
- Valoración de la marcha (toe in, metatarso primo varo, torsión tibial, genu valgo o varo).

Se recomienda realizar pruebas de confirmación diagnóstica para demostrar pie plano flexible o alguna otra condición patológica:

- La Prueba de Jack: valora la flexibilidad del pie y la integridad ligamentaria.⁵
- La Prueba de Rodríguez Fonseca: demuestra lesión del tendón tibial posterior y la presencia de la malformación congénita conocida como coalición tarsal.

Dentro de las pruebas complementarias se utiliza el plantoscopia para la visualización directa de la región plantar: de manera estática con apoyo bipodal, colocar al paciente de espaldas al explorador, con los pies en apoyo bipodal y separados al menos 15 cm, se recomienda identificar la ausencia de los arcos plantares, deformidades óseas, hiperqueratosis y desviaciones en valgo o varo del retropié.³⁻⁵ No se recomienda

realizar estudios radiográficos en los pacientes que presentan datos de pie plano flexible.

Solo en los casos donde se documente la presencia de pie plano doloroso solicitar estudios radiográficos en proyecciones dorsoplantar y lateral con apoyo de ambos pies. **Figura 1**

Diagnóstico diferencial

Ante la presencia de pie plano rígido o doloroso, considerar que este es producido por un acortamiento o espasticidad del tendón de Aquiles (asociado o no a enfermedad neuromuscular), alteraciones congénitas del pie, o cualquier patología que afecte la movilidad de la articulación subastragalina, así como artritis reumatoide juvenil o alguna enfermedad inflamatoria de etiología autoinmune.

TRATAMIENTO

Los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento en más del 95% de los casos. No se ha demostrado la efectividad de aplicación de zapatos ortopédicos, plantillas (ortésis) o ejercicios específicos dirigidos a los músculos de la región plantar.¹⁻⁵

Cuando referir y a quién referir:

Se recomienda enviar al servicio de Ortopedia a los pacientes que presenten alguna de las siguientes condiciones:

- Pacientes con trisomía 21.
- Síndrome de Ehlers-Danlos.
- Síndrome de Marfán.

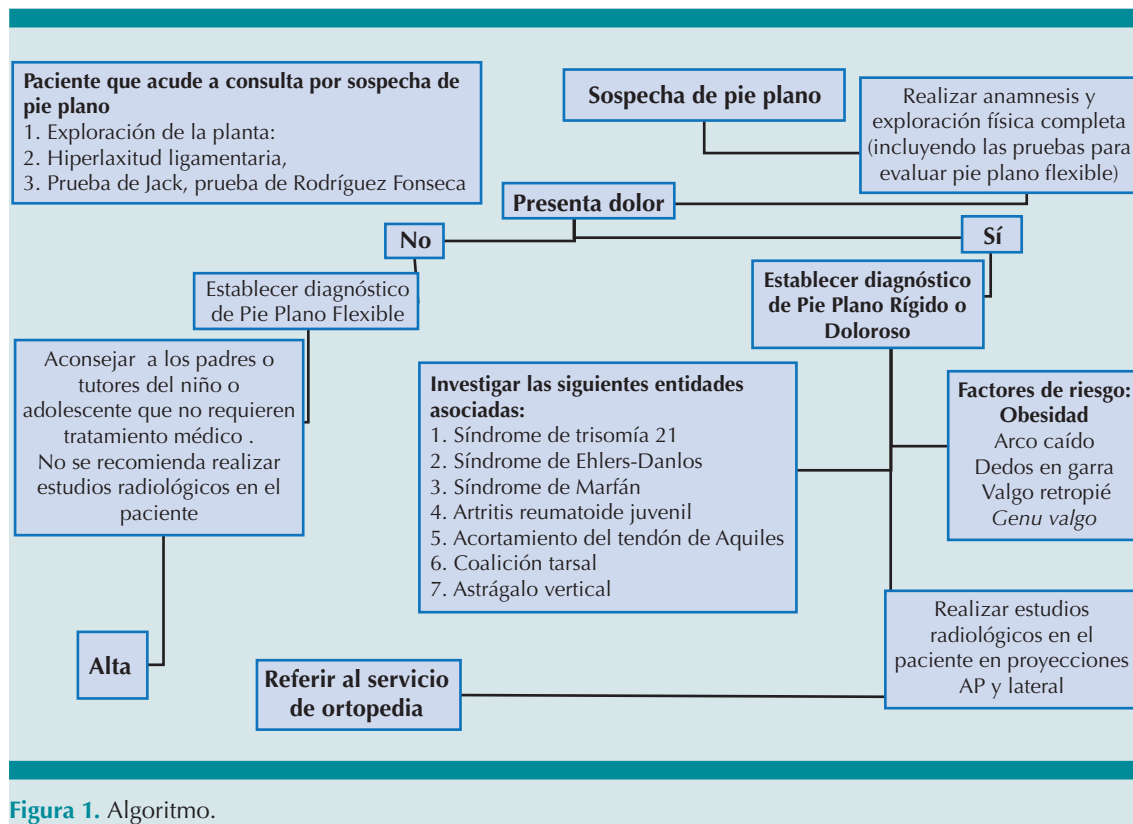


Figura 1. Algoritmo.

- Pacientes con pie plano rígido o doloroso secundario a un acortamiento o espasticidad del tendón de Aquiles (asociado o no a enfermedad neuromuscular).
- Coalición tarsal.
- Astrágalo vertical o congénito.
- Artritis juvenil.
- Cualquier patología que afecte la movilidad de la articulación subastragalina.
- Escafoides accesorio, *Os trigonum*, *Os vesalio*, Osteocondritis.

ESTUDIOS Y SEGUIMIENTO

1. Radiografías AP y lateral y Oblicuas de ambos pies con carga.
2. Perfil inmunológico (solo si hay datos clínicos sugestivos de enfermedad inflamatoria autoinmune).
3. Educación para la salud: Cambiar hábitos posturales en los niños como evitar el uso de calzado plano tipo tenis cambia por un calzado cómodo, flexible, antiderrapante, que les permita correr, saltar, etc., incluso favorecer un ambiente seguro que le permita caminar descalzo.

4. Control de peso.
5. Ejercicio diario, que sean actividades lúdicas, recreativas no excesivas o extenuantes.
6. Evitar el sobre entrenamiento y las cargas pesadas de más de 2 horas al día de cualquier deporte, con la finalidad de evitar lesiones por sobreuso
7. Citas de seguimiento cada 4 a 6 meses.

Figura 1

REFERENCIAS

1. Dingeldey E, Oblinger B. Kindlicher Knick-Senk-Fuß [Flatfoot in children]. Orthopädie (Heidelb). 2024 May;53(5):379-390. German. doi: 10.1007/s00132-024-04490-x. Epub 2024 Apr 5. PMID: 38578460.
2. Eva R. Gil Monzó Juan Pedro García Paños Rosa Busquets Net en Pie Plano Infantil, Sociedad Española de Medicina y Cirugía de Pie y Tobillo, 2021
3. www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/779GER.pdf Consultado el 4 noviembre del 2024
4. Xu, L.; Gu, H.; Zhang, Y.; Sun, T.; Yu, J. Risk Factors of Flatfoot in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 8247. <https://doi.org/10.3390/ijerph19148247>
5. <https://www.gob.mx/salud/articulos/detecta-a-tiempo-el-pie-plano>, Consultado el 4 noviembre del 2024



<https://doi.org/10.18233/apm.v45i6.3035>

Inmunización materna como factor de protección para la madre y el niño

Maternal immunization as a protective factor for mother and child.

Felipe Aguilar Ituarte

El pasado 21 de octubre del 2024 fue publicada en la revista *The Journal of Infectious Diseases*, revista oficial de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA por sus siglas en inglés), una necesaria e importante reflexión en torno a la vacunación materna como factor de protección para la madre y el niño. Las mujeres embarazadas y los bebés corren el riesgo de contraer enfermedades prevenibles mediante vacunación, como el síndrome respiratorio agudo grave por (SARS-CoV-2) y el virus de la Influenza, entre otras ¹.

La vacunación materna durante el embarazo puede proteger tanto a la madre como al niño. Los avances recientes en el desarrollo de estas vacunas son notables, pero la reticencia, desconfianza y dudas en cuanto a la seguridad a la vacunación, así como la limitada información disponible, consecuencia de la exclusión de las mujeres embarazadas de los ensayos clínicos, limitan su aplicación. La inmunización materna protege a las madres de enfermedades graves y resultados adversos del embarazo, al tiempo que proporciona a los bebés protección por medio de anticuerpos que atraviesan la placenta y la leche materna.¹

Las vacunas inactivadas son eficaces y seguras durante el embarazo. Los datos limitados de seguridad y eficacia debido a la exclusión de los ensayos dificultan la aceptación de la vacuna; sin embargo, vacunas como la del tétanos, la difteria y la tos ferina acelular (Tdap), la

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. Inmunización materna como factor de protección para la madre y el niño. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (6): 649-652.

Influenza y el SARS-CoV-2 han demostrado ser eficaces y son vacunas recomendadas durante el embarazo. Desde hace años, se están desarrollando nuevas vacunas contra el estreptococo del grupo B (GBS por sus siglas en inglés) y el citomegalovirus, siendo la vacuna contra el GBS la más¹ avanzada. En el **cuadro 1** mostramos una síntesis del estado que guardan dichas recomendaciones.

Estos son algunos puntos importantes a considerar sobre la vacunación materna.

- Durante un embarazo sano, la transferencia transplacentaria activa de anticuerpos ocurre en la interfase materno-fetal a través de la endocitosis de la inmunoglobulina G (IgG) materna por el receptor Fcγ neonatal en la capa sinciotrofoblasto placentaria, seguida por el transporte y liberación en la circulación fetal.³ Lo anterior comienza desde el segundo trimestre y, en el momento del parto, los títulos de IgG del bebé a menudo superan los de la madre.³
- Los títulos de anticuerpos persisten durante los primeros 4 a 6 meses de vida, hasta que el bebé puede generar una re-

spuesta inmune efectiva a la inmunización activa o vacunación directa. Los factores que afectan las tasas de transferencia transplacentaria de anticuerpos incluyen la edad gestacional, estado de salud (Desnutrición, diabetes *mellitus*, enfermedad crónica en la madre) y las infecciones maternas como VIH y la malaria.

- Los bebés prematuros tienen niveles más bajos de anticuerpos al nacer en comparación con los bebés nacidos a término.
- La transferencia preferencial de ciertos subtipos de IgG (IgG1 > IgG2) conduce a una transferencia diferencial de anticuerpos contra patógenos particulares.
- Las vacunas TT y otras vacunas basadas en proteínas inducen preferentemente una respuesta de IgG1, que se transporta más fácilmente
- a través de la placenta, con índices de transferencia de anticuerpos TT >140%. En contraste, las vacunas polisacáridas ejemplo: GBS inducen IgG2, incluso cuando están conjugadas, se transportan de manera menos eficiente.

Cuadro 1. Vacunas rutinarias recomendadas para su uso durante el embarazo

Vacuna	Momento óptimo de aplicación	Transferencia placentaria en (%)	Duración de los anticuerpos medidos en lactantes
Influenza inactivada	Cada año en la temporada de Influenza independiente de las semanas de gestación	60% a >100%	2–3 meses
Toxoide tetánico contenido en las vacunas (TT**, Tdap***)	27–36 semana de gestación y en cada gestación	>100% para tétanos y pertussis	2 meses para pertussis
SARS-CoV-2	Probablemente anual	>100%	>12 meses
Virus Sincicial Respiratorio	32–26 semana de gestación	>100%	17 semanas
Hepatitis B	Sólo si no se ha vacunado previamente	No se cuenta con información	No se cuenta con información

*Modificado de: Hye-Kyung Cho, 2024.

** TT: Toxoide Tetánico.

***Tdap: Toxoide Tetánico, diftérico y pertussis acelular.

- Las vacunas inactivadas y de sub-unidades se consideran generalmente seguras durante el embarazo.
- Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas debido a un riesgo teórico de transmisión al feto. Existen circunstancias específicas (por ejemplo, brotes, viajes a países endémicos) en las que se recomiendan las vacunas vivas. “Los estudios en los que las personas embarazadas han recibido inadvertidamente vacunas vivas, incluidas las vacunas contra el sarampión, las paperas y la rubéola, generalmente han indicado que estas vacunas son seguras y no han tenido resultados adversos para el feto”.
- La implementación de vacunas maternas ha sido un desafío debido a la escasez de datos de seguridad y eficacia de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) en esta población de alto riesgo.
- El tétanos neonatal se ha eliminado en la mayoría de las geografías utilizando las Toxoide Tetánico Contenido en las Vacunas (TTCV por sus siglas en inglés). La selección de TTCV varía según el país, la Tdap (tétanos, difteria y tos ferina acelular) se ha recomendado rutinariamente en muchos países incluyendo México y otros países de América latina y otros continentes.
- Desde que la tos ferina ha resurgido, la vacunación materna con Tdap protege a través de la transferencia transplacentaria de anticuerpos, así como a través del efecto capullo para prevenir la transmisión de madre a hijo. Los estudios han demostrado que la vacunación materna Tdap previene el 91% de los casos de tos ferina en bebés.
- La influenza aumenta el riesgo de hospitalización y muerte en embarazadas y lactantes pequeños, incluidos los neonatos.⁴ La vacuna contra la Influenza protege contra la enfermedad en la madre y el lactante, y disminuye el riesgo de bajo peso al nacer.
- La vacuna de Influenza debe ser aplicada a toda mujer embarazada en la temporada de mayor circulación del virus (En el hemisferio norte, incluyendo México, de septiembre a mayo de cada año, semana 40 a 20 de siguiente año. Es muy importante que esta aplicación sea independiente de las semanas de gestación, es decir, no tan solo se puede si no que se debe de aplicar desde la 1ª semana de gestación.⁶
- En cuanto a las vacunas de SARS-CoV-2 en el embarazo, estas no mostraron diferencias en los efectos adversos del nacimiento en comparación con los controles históricos. Las vacunas contra SARS-CoV-2 han demostrado eficacia en la protección contra la infección sintomática hay una transferencia transplacentaria eficiente de anticuerpos con la consecuente protección del lactante, siendo de las vacunas de RNA mensajero la proveniencia de los datos de seguridad. En relación a SARS-CoV2, la inmunidad híbrida, es decir, la condicionada por la enfermedad natural más la generada por la vacuna forma títulos de anticuerpos más alto en el embarazo, lo que resulta en una mayor tasa de transferencia de anticuerpos.⁷⁻⁸
- El Virus Sincicial Respiratorio es la principal causa de hospitalización infantil en los Estados Unidos, por lo que se evaluó el vacunar a las mujeres embarazadas.⁹
- Actualmente se cuenta con una vacuna bivalente prefusionada a la proteína (F) que se administra entre las 28 y 36

semanas, mostrando una alta eficacia contra enfermedad grave.¹⁰

- La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA por sus siglas en inglés) aprobó la vacuna de RNA mensajero (RNAm) de Pfizer para su uso en el embarazo en 2023.⁹⁻¹⁰

Somos los profesionales de salud que debemos adoptar recomendaciones firmes e informadas para combatir la reticencia a las vacunas y mejorar la aceptación para proteger a las mujeres embarazadas y a sus bebés.

REFERENCIAS

1. Hye-Kyung Cho, Collrane Frivold, Helen Y Chu, Maternal Immunization, *The Journal of Infectious Diseases*, 2024; jiae509, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae509>
2. Briga M, Goult E, Brett TS, Rohani P, Domenech de Cellès M. Maternal pertussis immunization and the blunting of routine vaccine effectiveness: a meta-analysis and modeling study. *Nat Commun* 2024; 15:921.
3. Wilcox CR, Holder B, Jones CE. Factors Affecting the FcRn-Mediated Transplacental Transfer of Antibodies and Implications for Vaccination in Pregnancy. *Front Immunol*. 2017 Oct 13; 8:1294. doi: 10.3389/fimmu.2017.01294. PMID: 29163461; PMCID: PMC5671757D
4. Sahni LC, Olson SM, Halasa NB, et al. Maternal vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalizations and emergency department visits in infants. *JAMA Pediatr* 2024; 178:176–84.
5. Simeone RM, Zambrano LD, Halasa NB, et al. Overcoming COVID-19 investigators. Effectiveness of maternal mRNA COVID-19 vaccination during pregnancy against COVID-19-associated hospitalizations in infants aged <6 months during SARS-CoV-2 Omicron predominance—20 states, March 9, 2022–May 31, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023; 72:1057–64.
6. <https://www.gob.mx/salud/articulos/vacuna-contra-la-influenza-estacional>. Consultado el 31 de Octubre del 2024
7. Simeone RM, Zambrano LD, Halasa NB, et al. Overcoming COVID-19 investigators. Effectiveness of maternal mRNA COVID-19 vaccination during pregnancy against COVID-19-associated hospitalizations in infants aged <6 months during SARS-CoV-2 Omicron predominance—20 states, March 9, 2022–May 31, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023; 72:1057–64.
8. Guedalia J, Lipschuetz M, Cahen-Peretz A, et al. Maternal hybrid immunity and risk of infant COVID-19 hospitalizations: national case-control study in Israel. *Nat Commun* 2024; 15:2846.
9. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med* 2023; 388: 1451–64.
10. Dieussaert I, Kim JH, Luik S, et al. RSV prefusion F protein-based maternal vaccine—preterm birth and other outcomes. *N Engl J Med* 2024; 390:1009–21



<https://doi.org/10.18233/apm.v45i6.3031>

In Memoriam. Cecilia Ridaura Sanz, del INP

In Memoriam. Cecilia Ridaura Sanz, del INP.

Eduardo López Corella

Pero más allá de sus logros está su talante personal. De una ética laica, tradición familiar, escrupulosamente observada sin remilgos, una apertura inflexible a las causas justas y un respeto irrestricto al prójimo – una persona con quien convivir.

Cecilia Ridaura salió de España caminando al año y meses de edad. Bueno, caminando es un decir, seguramente con ayuda, y en gran parte en los brazos de su tía *ad honorem* Amparo Moll (de García Balari, a la postre asentados en Puebla) natural de Parcent, Valencia.

Huían de España y de una guerra perdida. Salieron a pie por Puigcerdá, en los Pirineos catalanes para llegar a una Francia agobiada por el exilio masivo español. Cecilia recaló con una familia que la acogió en Marsella, mientras que sus padres, también valencianos, ambos médicos y ambos miembros del ejército, salían, dispersos, también a la Cataluña francesa. Él, Vicente Ridaura, de Carlet, a los campos de concentración frente a las playas de la Occitania; y ella, Cecilia Sanz, de Xátiva, de asistente en el Hospital de Saint Louis en Perpignan habilitado para la atención a los refugiados.

Meses después, al concretarse la posibilidad de zarpar en el Sinaia, el primero de los varios buques de este exilio español, la familia se reintegró, Cecilia fue recuperada de Marsella, no sin cierta renuencia

Departamento de Patología, INP.

Este artículo debe citarse como: López Corella E. *In Memoriam. Cecilia Ridaura Sanz, del INP.* Acta Pediatr Méx 2024; 45 (6): 653-658.

de la familia que la había acogido y se había encariñado con ella, y zarparon del puerto francés de Sete el 25 de mayo del 39.

Tras una apoteósica recepción en Veracruz el 13 de junio de 1939, dispuesta por el presidente don Lázaro Cárdenas (figura icónica en el santoral del exilio español) y una breve estancia en la Ciudad de México (la calle de Ernesto Pugibet resuena en el anecdotario familiar) y por el antecedente de que don Vicente Ridaura había manejado problemas de paludismo en el frente del Ebro, se radicaron en Tampico, en ese tiempo zona palúdica. **(Figura 1)**

Los primeros recuerdos de Cecilia son de Tampico y sus primeras letras del Colegio Cervantes, mínima escolita creada por *refugiamos* que se convertían en parte de la familia. La familia creció; ya nacidos en Tampico llegaron: Rosalía, doctora en física, profesora en Facultad de Ciencias. Isabel, médico Universidad de Tamaulipas, Vicente, químico del Tec de Monterrey, doctorado en Vancouver. Las prematuras muertes de los dos menores, Isabel y Vicente dejaron dolorosas heridas que no cicatrizan.



Figura 1. Llegada a México. El Sinaia en Veracruz. 13 de junio, 1939. Cecilia y sus padres en el centro de la imagen.

Foto: Hnos. Mayo. Archivo General de la Nación. Revista Legajos. 2009. Sobre 1193/A.

Cecilia, en su vida escolar, fue una niña empollona, lo que aquí llamamos: “una matadita” Siempre sacó 10 en todo, salvo en educación física, que detestaba. Nunca aprendió a patinar ni a andar en bicicleta y nunca se interesó en ningún deporte. La única actividad física que le interesó, y la practicó asiduamente como placer, fue la natación – en fin, niña de puerto. Al decidirse por Medicina, Cecilia ingresó a la naciente escolita de medicina que se había creado en Tampico y se graduó con honores. Sus padres habían decidido que, siendo ambos catedráticos de dicha escolita, era imposible que la hija estudiara medicina en otro lugar. Sus dos hermanas menores se las arreglaron para escoger carreras, física y biología, que no se daban en Tampico y partieron, felices, a estudiar en la UNAM, para gran envidia de Cecilia que hizo toda la carrera como hijita de familia.

Al acabar la carrera, decidió especializarse, para mi fortuna, en anatomía patológica y llegó, por fin, a esta Ciudad de México, a la Unidad de Patología de la UNAM en el Hospital General de México bajo nuestro maestro Ruy Pérez Tamayo. Allí nos conocimos y ya no dejé que se me fuera. **(Figura 2)**

Hicimos juntos la especialidad, nos casamos, estuvimos de postgrado en la Universidad de Kansas y regresamos a México al recién inaugurado Hospital del Niño de la IMAN, ahora nuestro Instituto Nacional de Pediatría, del que somos fundadores y en donde seguimos, seguíamos, hasta la fecha.

Al mismo tiempo generamos una familia. Buena paridora, mientras trabajaba tuvo cuatro partos rápidos y sin complicaciones. Los hijos, todos cincuentones – Cecilia con doctorado en letras, profesora de la UNAM, Adriana, comunicóloga, en el laboratorio de multimedia de la UNAM, Ruy, médico, internista de Nutrición, con doctorado en Harvard, dedicado a la Salud Pública, y Santiago, agrónomo con doctorado en Wagenin-



Figura 2. Cecilia en Tampico 1962.
Foto: Vicente Ridaura.

gen, Holanda, en proyectos internacionales de desarrollo. **(Figura 3)** Fundaron a su vez sendas familias que han sido el beneplácito de sus ancianos progenitores, ahora nosotros. **(Figura 4)**

En su larga y hasta el final activa carrera de patología pediátrica hizo muchas cosas, resolvió muchos problemas, formó muchos pediatras y patólogos, participó en asistencia, enseñanza, investigación y enriqueció la vida de propios y extraños. Jefa de Servicio de Patología *Post-mortem* en el Instituto Nacional de Pediatría y profesora titular del Curso de Especialización en Patología Pediátrica de la UNAM, Profesora de Neuropatología en la Maestría en Desarrollo Neurológico de la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM), perteneció a la Academia Nacional de Medicina y al Sistema Nacional de Investigadores (SNI).



Figura 3. Con los hijos: Cecilia, Ruy, Adriana, Santiago. 2023.
Foto: Arturo Orta.

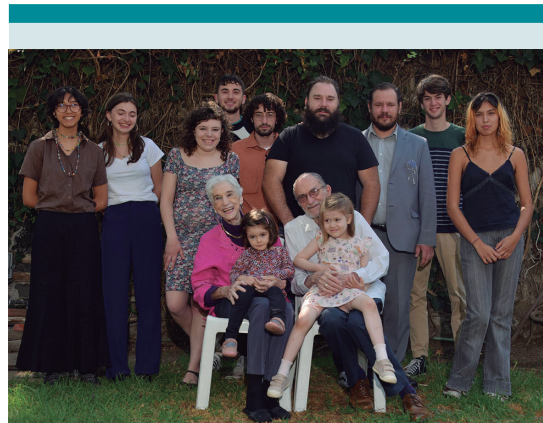


Figura 4. Diez nietos: Emma, Martina, Julia, Julián, Domingo, Alonso, Diego, Iago, Gaia y la nieta más pequeña, Elena, con Cecilia. Y Soledad, la bisnieta, conmigo. 2023.
Foto: Arturo Orta.

Pero más allá de sus logros está su talante personal. De una ética laica, tradición familiar, escrupulosamente observada sin remilgos, una apertura inflexible a las causas justas y un respeto irrestricto al prójimo...una persona con quien convivir. **(Figura 5)**



Figura 5. Cecilia. 2014.

Quisiera abundar en tres aspectos puntuales: su compromiso institucional, su claridad mental y su acendrada estructura ética.

Su compromiso institucional

Cecilia llegó aquí, al Hospital del Niño de la IMAN a principios de julio de 1971. Tras cuatro años en Estados Unidos, veníamos ansiosos de reintegrarnos a la patria “impecable y diamantina”. Aquí encontramos viejos amigos y rápidamente hicimos nuevos. Muy pronto Cecilia dijo: “este es el lugar donde quiero trabajar” y fue exactamente lo que hizo. No salió de aquí, extendió su campo de acción a la vida académica, intensamente en la UNAM y en la UAM, pero todo aquí, en su hospital. Su presencia y permanencia en Patología condujo a que se le identificara con Patología. Ella era Patología y

Patología era ella. Siempre estaba aquí, a todas horas, se adelantaba a las necesidades y hacía frente a los problemas. Era realmente su vida.

Y su personalidad y temperamento moduló el ambiente de su grupo de trabajo. El grupo de Patología, monolítico, si bien con opiniones diversas y desacuerdos cotidianos, nunca con animadversión, nunca con grupos enconados ni individuos marginados. La presencia de Cecilia propiciaba la discusión racional y la discrepancia cortés. Aquí vemos a Cecilia con su grupo, antes de su última caída y su larga y penosa hospitalización. Se ve muy pequeña. Pero bueno, cuatro caídas, una más que el *viacrucis*, y tres cánceres, no contemplados en el *viacrucis*, curados, pero que condujeron a dos regímenes extensos de radioterapia, a cirugías y quimioterapias, que por fin acabaron con esta máquina tan perfecta que fue Cecilia. **(Figura 6)**

Por tradición familiar, nunca fue individualista. Siempre privilegió a la colectividad. Y todo esto nunca lo hizo buscando un beneficio personal. Su estrategia vital nunca fue competitiva; más bien sentía que lo importante era que todo el grupo jalara junto.

Este espíritu también se ejercía en las agrupaciones gremiales a las que perteneció. La Asociación de Investigación Pediátrica (AIP), la Asociación Mexicana de Patólogos (AMP), las Sociedad Latinoamericana de Patología (SLAP) y la Latinoamericana de Patología Pediátrica (SLAPPE), de la cual fue fundadora; presidió todas ellas y los congresos que organizó en cada una fueron memorables. Su capacidad de limar asperezas y lograr consensos era reconocida.

Su claridad mental

Era muy inteligente. Aprendía muy rápido y recordaba lo aprendido. Pero aquí estamos llenos de gente muy inteligente. Lo asombroso era la claridad de su pensamiento. Inmediatamente



Figura 6. El grupo de Patología. 2023.
Foto: Julio Maciel.

notaba la parte endeble de un planteamiento, la falsedad en una argumentación y la intención solapada en una propuesta. Y defendía sus posiciones científicas, políticas y sociales sin alterarse ni levantar la voz; su voz que además era muy clara y agradable de escuchar.

Era notable como, en las reuniones de la AIP, donde se presentan trabajos de lo más diverso, algunos muy alejados de nuestra actividad cotidiana, y que pocos entendían, Cecilia, que sí los escuchaba con atención, hacía al final la pregunta crucial que resultaba en que el ponente, al explicarlo lograba que todos lo entiéramos. Y no lo hacía por hacer presencia ni por lucirse; simplemente preguntaba lo que no le había quedado claro.

Su acendrada estructura ética

El tercer punto, y creo el más importante era su acendrada estructura ética, mamada claramente en el entorno familiar, y totalmente desvinculada de cualquier fundamento religioso. Lo que hacía nunca fue para ganarse el cielo ni para evitar el infierno; no creía ni en uno ni en otro. Siempre generosa con todos, aun con quienes no estaba de acuerdo, siempre respetando al prójimo, nunca se aprovechó de nadie. Tenía un sentimiento infalible de justicia y militaba en las causas que consideraba justas, sin ninguna intención de ganancia personal.

Y por fin nos dejó, tras compartir muchos momentos gloriosos, gozosos y dolorosos. Yo opino

que en este planeta debemos salir en el orden en que entramos. **(Figura 7)**. Cecilia se adelantó. No por mucho, pero se adelantó.



Figura 7. Yendo. 2023.

Foto: Juan Antonio Pérez Méndez.

Pero nos queda su memoria y su legado. Que nuestros recuerdos y sus aciertos nos impulsen a ser un Instituto cada vez más sólido, más dinámico y cohesivo, consciente de su pasado y abierto al futuro. La muy acertada disposición de nuestra Directora General, la Dra. Mercedes Macías, de otorgarle el nombre de Cecilia Ridaura a nuestras ya históricas Sesiones Anatomoclínicas es consonante con esa visión. Cecilia siempre defendió y promovió las sesiones anatomoclínicas como una actividad colectiva de enseñanza continua y esta distinción nos obliga a todos los que en ellas participamos, a hacerlas de una calidad excepcional. Hagamos eso y mucho más. Sigamos por ese camino.

Cecilia Ridaura Sanz

Valencia, España. 27 de diciembre 1937.

Tampico, México. 13 de junio, 1939.

Ciudad de México, México. 19 de septiembre,
2024.

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

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.