

Acta Pediátrica *de México*

<https://doi.org/10.18233/apm.v46i5>

Volumen 46 Número 5
septiembre-octubre, 2025

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

EDITORIAL

Anamnesis y exploración: Los dos textos esenciales en el diagnóstico pediátrico

ARTÍCULOS ORIGINALES

Pediatric Primary Antiphospholipid Syndrome: A Single Institution Experience

Acidemia metilmalónica por deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa (MUT) en México: caracterización clínica, bioquímica y molecular en una cohorte pediátrica

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Ensayos clínicos

Teleconsultation in Neonatology e Pediatrics: A narrative review

SALUD PÚBLICA. DESAFÍOS EN EL CAMPO DE LA PEDIATRÍA

Maltrato infantil, alteraciones en eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal: Impacto en crecimiento y plasticidad neuronal

ARTICULO ESPECIAL

Patosofía: ¿por qué se enferma la gente?

CASO DE SESIÓN ANATOMOCLÍNICA

Rabdomiosarcoma alveolar nasoetmoidal/orbitario con extensión a meninge. Análisis de caso en estudio post mortem

CASOS CLÍNICOS DE INTERÉS ESPECIAL

Osteoporosis en edad pediátrica ligada al cromosoma X: reporte de caso con nueva variante patogénica en gen *PLS3*

Hidrocolpos neonatal: Reporte de caso

Presentación atípica de aplasia cutis congénita: reporte de caso

CRITERIOS PEDIÁTRICOS

Prurigo por insectos

NOTICIAS E INNOVACIÓN EN PEDIATRÍA

Porqué vacunar contra la Influenza cada año

CARTA AL EDITOR

¿Es el conflicto interparental un factor de riesgo de ansiedad/depresión en niños con cáncer?

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.

Dr. Sara Frías Vázquez

Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM, Ciudad de México.

Dr. María del Carmen Sánchez Pérez

Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México.

Dr. Mario Acosta Bastidas

Instituto Nacional de Pediatría

Consejo Editorial

Dr. Adoración Cano Bonilla

Dr. Victoria Del Castillo Ruiz†

Dr. Eduardo López Corella

Dr. Arturo Loredó Abdala

Dr. María Antonieta Mora Tiscareño

Dr. Jaime Ramírez Mayans

Dr. Rogelio Paredes Aguilera

Dr. Cecilia Ridaura Sanz†

Dr. Roberto Rivera Luna

Instituto Nacional de Pediatría

Editores de sección

Dr. Lorena Suarez Idueta

Dr. Arturo Perea Martínez

Artículos originales

Dr. Marcelino Esparza Aguilar

Dr. Ana Luisa Rodríguez Lozano

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Artículo de revisión a propósito de un caso clínico

Dr. Emiy Yokoyama Rebollar

Dr. Miguel Ángel Rodríguez Weber

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Caso de sesión anatomoclínica

Dr. Cecilia Ridaura Sanz†

Dr. Alfonso Gilberto Ramírez Ristori

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Artículos de revisión

Dr. Saul Lugo Reyes

Dr. Rocío Aidée Castillo Cruz

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Salud pública. Desafíos en el campo de la pediatría

Dr. Lorena Suarez Idueta

Dr. Arturo Perea Martínez

Criterios pediátricos

Dr. Rosalía Garza Elizondo

Dr. 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

Dr. Eulalia Baselga Torres, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Dr. 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 Verduzco, 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

Dr. Carola Durán McKinster, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. Silvestre Frenk†, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

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

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

Dr. 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

Dr. Diana Molina Valdespino, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

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

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

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

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

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

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

Dr. Patricia Saltigeral Simental, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

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

Dr. 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

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

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

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

Dr. Marcela Vela Amieva, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

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

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

Dr. Martha Margarita Zapata Tarres, Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, Ciudad de México

Dr. Flora Zárate Mondragón, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. 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: faguilari@pediatria.gob.mx

Acta Pediátrica de México: Certificado de Licitud de Título número 2860. Certificado de Licitud de Contenido número 1833. Registro de Reserva del Derecho de Autor número 04-1986-000000000264-102. Autorizada como Publicación Periódica por Sepomex; Registro núm. PP09-1503. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica.html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>), en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MedicLatina) y en Scopus. Publicación realizada, comercializada y distribuida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). Av. Chamizal 97, Colonia La Trinidad, 56130, Texcoco, Estado de México. Teléfono: 5556782811. Para todo asunto relacionado con las suscripciones dirigirse a: Instituto Nacional de Pediatría, Oficina de Publicaciones Médicas. Insurgentes Sur 3700-C, colonia Insurgentes Cuicuilco. Teléfono directo: 9150-6229; conmutador: 1084 0900, extensión 1112.



Instituto Nacional de Pediatría
Acta Pediátrica de México
CUERPO DE GOBIERNO

Dirección General

Dra. Mercedes Macías Parra

Dirección de Investigación

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla

Dirección Médica

Dra. Amalia Guadalupe Bravo Lindoro

Dirección de Administración

Lic. Gregorio Castañeda Hernández

Dirección de Enseñanza

Dra. Martha Patricia Márquez Aguirre

Dirección de Planeación

Mtra. Clarita Gregoria Soriano Aguirre



Acta Pediátrica de México

Volumen 46, Número 5, septiembre-octubre 2025

CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 457 **Anamnesis y exploración: Los dos textos esenciales en el diagnóstico pediátrico**
Edgar A. Rivas Zúñiga

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 459 **Síndrome antifosfolípido primario en pediatría. Experiencia en una sola Institución**
Rogelio A. Paredes, Martha G. Tavera, Norma López, Angélica C. Monsiváis, María DL. González, Viridiana Cano, Lina Romero
- 474 **Acidemia metilmalonica por deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa (MUT) en México: caracterización clínica, bioquímica y molecular en una cohorte pediátrica**
Alexis Ramírez-Pérez, Marcela Vela-Amieva, Enrique Valdez-Ortega, Sara Guillén-López, Lizbeth López-Mejía, Gabriel López-Velázquez, Cynthia Fernández-Lainez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 485 **Ensayos clínicos**
Isabel Medina-Vera, Silvestre García-de la Puente, Alejandro González-Garay, Chiharu Murata, Luisa Díaz-García
- 494 **Teleconsulta en Neonatología y Pediatría: Una revisión narrativa**
Giulio Perrotta

SALUD PÚBLICA. DESAFÍOS EN EL CAMPO DE LA PEDIATRÍA

- 505 **Maltrato infantil, alteraciones en eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal: Impacto en crecimiento y plasticidad neuronal**
Irving Jesús Reyes Barragán, Ailyn López Jasso, Ángel Munguía Flores

ARTICULO ESPECIAL

- 513 **Patosofía: ¿por qué se enferma la gente?**
Saul O. Lugo Reyes

EDITORIAL

- 457 **Anamnesis and examination: The two essential texts in pediatric diagnosis**
Edgar A. Rivas Zúñiga

ORIGINAL ARTICLES

- 459 **Pediatric Primary Antiphospholipid Syndrome: A Single Institution Experience**
Rogelio A. Paredes, Martha G. Tavera, Norma López, Angélica C. Monsiváis, María DL. González, Viridiana Cano, Lina Romero
- 474 **Methylmalonic acidemia by MUT deficiency in Mexico: clinical, biochemical and molecular characterization in a pediatric cohort**
Alexis Ramírez-Pérez, Marcela Vela-Amieva, Enrique Valdez-Ortega, Sara Guillén-López, Lizbeth López-Mejía, Gabriel López-Velázquez, Cynthia Fernández-Lainez

REVIEW ARTICLES

- 485 **Clinical trials**
Isabel Medina-Vera, Silvestre García-de la Puente, Alejandro González-Garay, Chiharu Murata, Luisa Díaz-García
- 494 **Teleconsultation in Neonatology e Pediatrics: A narrative review**
Giulio Perrotta

PUBLIC HEALTH. CHALLENGES IN THE FIELD OF PEDIATRICS

- 505 **Child maltreatment, hypothalamic-pituitary-adrenal axis alterations: Impact on growth and neuronal plasticity**
Irving Jesús Reyes Barragán, Ailyn López Jasso, Ángel Munguía Flores

SPECIAL ARTICLE

- 513 **Patosophy: why do people get sick?**
Saul O. Lugo Reyes

CASO DE SESIÓN ANATOMOCLÍNICA

- 521 **Rabdomiosarcoma alveolar nasoetmoidal/orbitario con extensión a meninge. Análisis de caso en estudio post mortem**
Cesar Mauricio Rojas Maruri, César Alejandro Galván Díaz, Marco Antonio Sarmiento Abril

CASOS CLÍNICOS DE INTERÉS ESPECIAL

- 527 **Osteoporosis en edad pediátrica ligada al cromosoma X: reporte de caso con nueva variante patogénica en gen PLS3**
Junior R. Gahona Villegas, Pamela Reyes Jurado, Borys R. Abrigo Maldonado
- 533 **Hidrocolpos neonatal: Reporte de caso**
Francis Andrea Vásquez Triminio, Ivania Lourdes Hernández Portillo, Kary Lizer Antúnez Williams, Jorge Mauricio Pinel Godoy
- 538 **Presentación atípica de aplasia cutis congénita: reporte de caso**
Abner Bladimir Baquedano Ordoñez, Liliana María Oliva Cáceres

CRITERIOS PEDIÁTRICOS

- 546 **Prurigo por insectos**
Alexa Vélez-Ortiz, María de la Luz Orozco-Covarrubias, Marimar Sáez-de-Ocariz

NOTICIAS E INNOVACIÓN EN PEDIATRÍA

- 555 **Porqué vacunar contra la Influenza cada año**
Felipe Aguilar Ituarte

CARTA AL EDITOR

- 558 **¿Es el conflicto interparental un factor de riesgo de ansiedad/depresión en niños con cáncer?**
Hüseyin Çaksen

CASE OF ANATOMOCLINICAL SESSION

- 521 **Nasoethmoidal/orbital alveolar rhabdomyosarcoma with extension to the meninge. Postmortem case analysis**
Cesar Mauricio Rojas Maruri, César Alejandro Galván Díaz, Marco Antonio Sarmiento Abril

CLINICAL CASES OF SPECIAL INTEREST

- 527 **X link Osteoporosis in Pediatrics: new variant in PLS 3 Gene case report**
Junior R. Gahona Villegas, Pamela Reyes Jurado, Borys R. Abrigo Maldonado
- 533 **Neonatal Hydrocolpos: A case report**
Francis Andrea Vásquez Triminio, Ivania Lourdes Hernández Portillo, Kary Lizer Antúnez Williams, Jorge Mauricio Pinel Godoy
- 538 **Atypical presentation of aplasia cutis congenita: case report**
Abner Bladimir Baquedano Ordoñez, Liliana María Oliva Cáceres

PEDIATRICS CRITERIA

- 546 **Papular urticaria**
Alexa Vélez-Ortiz, María de la Luz Orozco-Covarrubias, Marimar Sáez-de-Ocariz

NEWS AND INNOVATION IN PEDIATRICS

- 555 **Why get vaccinated against influenza every year?**
Felipe Aguilar Ituarte

LETTER TO THE EDITOR

- 558 **Does interparental conflict a risk factor for anxiety/depression in children with cancer?**
Hüseyin Çaksen

Anamnesis y exploración: Los dos textos esenciales en el diagnóstico pediátrico

Anamnesis and examination: The two essential texts in pediatric diagnosis.

El desarrollo tecnológico en la medicina durante el siglo XX, y lo que va del XXI, ha sido más que significativo, desde el descubrimiento e implementación de los rayos X (1895) hasta la resonancia magnética, los paneles genéticos y la Inteligencia Artificial (AI1); estos elementos han ayudado al médico a llegar a diagnósticos y tratamientos más precisos, pero también estas tecnologías propician el riesgo de devaluar la lectura semiótica básica y hacer del médico un mero gestor de pruebas en lugar de un intérprete de signos.

A diferencia de otras especialidades, la pediatría se distingue por una característica primordial: el paciente a menudo no puede verbalizar su experiencia de la enfermedad. El lactante que llora, el niño que se muestra irritable o el adolescente reticente presentan sus malestares a través de un lenguaje no verbal que el pediatra debe descifrar. En este contexto, el proceso diagnóstico es un acto de interpretación compleja y confusa, análogo a la lectura de un texto críptico o con frases mal estructuradas. Esta analogía, no es meramente metafórica, está fundamentada en la semiótica médica y lingüística: la ciencia que

estudia los signos y los procesos de significación. Ferdinand de Saussure en su curso de lingüística general (1916) propuso al signo (lingüístico) como la unión de un significante (la imagen acústica o forma) y un significado (el concepto mental que evoca). Siguiendo la analogía propuesta en medicina, el significante es el fenómeno observable (una erupción cutánea, un sonido respiratorio anormal), mientras que el significado es el concepto fisiopatológico o nosológico al que remite (una alergia, una neumonía). Esta primera “traducción” que debe hacer el pediatra no viene sola, es decir, el signo clínico no existe en un vacío, su interpretación correcta depende del contexto; tal como una palabra adquiere su sentido pleno dentro de una oración, el pediatra no debe ser un recolector pasivo de datos, sino un hermeneuta activo (lector) que sitúa cada signo dentro de la narrativa única que es el paciente pediátrico y debe considerar edad, desarrollo, entorno familiar y antecedentes. Así, el proceso de lectura (que es el proceso diagnóstico) se pone en marcha en el pediatra y éste debe de tomar en cuenta principalmente dos elementos: La historia clínica (anamnesis-contexto) y el paciente (cuerpo-texto).

1. La Lectura de la anamnesis: El texto narrativo

La historia clínica es la primera capa de texto. Cuando los padres relatan los síntomas del niño, el pediatra debe leer entre líneas, identificar énfasis, omisiones y contradicciones. Esta narrativa es una construcción subjetiva que el médico debe contrastar y decodificar. Esta lectura requiere una escucha activa y empática, reconociendo que los padres son co-autores esenciales, aunque a veces inexpertos, del texto.

2. La lectura del cuerpo: El texto físico

La exploración física es la lectura directa del cuerpo del niño. Aquí, el pediatra interpreta un lenguaje arcaico y no verbal: la palidez cutánea como signo de anemia, la rigidez de nuca como signo de meningismo, el llanto característico de un dolor específico. Cada maniobra del examen (inspección, palpación, percusión, auscultación) es un método de lectura para extraer signos significativos del "texto corporal". Esta habilidad, que se perfecciona con la experiencia, es lo que se le conoce comúnmente como "destreza clínica", una forma de percepción educada que va más allá de lo evidente.

Regresando a la semiótica como disciplina, ésta enseña que un signo puede tener múltiples significados: en el caso médico, una fiebre en un recién nacido no significa lo mismo que en un niño de 7 años, por lo que la correcta interpretación (lectura profunda) exige una hermenéutica contextual, que el pediatra debe integrar sumando la información de los dos "textos" (narrativo y físico) con su conocimiento de la epidemiología, la cronología del desarrollo (hitos del desarrollo) y la situación psicosocial familiar, para así entender y llegar a un diagnóstico. Ignorar uno de los dos textos y sus posibilidades, es como intentar entender una página suelta de una novela sin

conocer el argumento: se leen las palabras, pero no se comprende la historia.

Así, el pediatra debe funcionar como un intérprete o "lector" crítico de un texto complejo escrito en el lenguaje del cuerpo y la conducta del niño. La anamnesis, dirigida o indirecta a través de los padres, y la exploración física, se redefinen como procesos hermenéuticos donde el clínico decodifica signos (síntomas y hallazgos objetivos) para construir una narrativa coherente: la enfermedad.

La relevancia de esta perspectiva semiótica en los pediatras no solo optimiza la precisión diagnóstica, sino que también humaniza la práctica clínica, enfatizando la escucha activa y la contextualización del paciente. La "lectura clínica" en un sentido amplio y semiótico es indispensable para contrarrestar la creciente dependencia de la tecnología y preservar a la historia clínica y el paciente como eje fundamental de la pediatría.

Edgar A. Rivas Zúñiga

Editor ejecutivo

Acta Pediátrica de México

actapediatricademexico@gmail.com

Lecturas recomendadas:

Canguilhem, G. (1966). *El normal y lo patológico*. Siglo XXI Editores.

de Saussure, F. (1916). *Curso de lingüística general*. Editorial Losada.

Eco, U. (1976). *Tratado de semiótica general*. Lumen.

Menéndez, J. (2010). *Semiología Médica Fundamentos*. Editorial Médica Panamericana.

Redondo, C. G. (2015). *Pediatría en Atención Primaria*. Elsevier España

Pediatric Primary Antiphospholipid Syndrome: A Single Institution Experience.

Síndrome antifosfolípido primario en pediatría. Experiencia en una sola Institución

Rogelio A. Paredes^{1,2}, Martha G. Tavera², Norma López², Angélica C. Monsiváis², María DL. González², Viridiana Cano², Lina Romero³

Abstract

OBJETIVE: This study was to assess the clinical and immunological features, of children with primary antiphospholipid syndrome and highlight several unique clinical characteristics referred to as non-criteria manifestations of the disease.

MATERIALS AND METHODS: We retrospectively analyzed the medical records of prospectively collected data of 16 patients with vascular thrombosis that met the Sapporo and updated Sydney criteria for definite antiphospholipid syndrome, and of six patients with non-thrombotic manifestations, with follow-up at the hematology department of the Instituto Nacional de Pediatría, México, between January 2010 and December 2016.

RESULTS: Mean age was 8.9 years for patients with vascular thrombosis, and 15 years for patients with non-criteria manifestations. There was an equal female/male ratio in patients with vascular thrombosis and a high female predominance 5:1 in patients without thrombotic manifestations. Arterial thrombosis was the presenting event in nine patients (56.25%) and venous thrombosis in seven patients (43.75 %). One of the patients (11.1%) with arterial thrombosis had a recurrence, and four (57.1%) of the seven with venous thrombosis had one or more recurrences. IgG, IgM (or both) anticardiolipin and anti-b2glycoprotein I antibodies were detected in 44% and 66.6% respectively of the patients with arterial thrombosis and in 28.6% and 50% respectively of the patients with venous thrombosis. Lupus anticoagulant was present in 55.5% of the patients with arterial thrombosis and in 100% with venous thrombosis. Three patients with vascular thrombosis, two of them with arterial and one with venous thrombosis, expressed a high-risk antiphospholipid antibody profile (triple positivity) at presentation. Despite long-term anticoagulation treatment with vitamin K antagonists, there was a high rate of recurrent thrombosis after a first event in patients with DVT. Non-thrombotic hematologic manifestations showed an adequate response to corticosteroids or IgG.

CONCLUSIONS: The clinical spectrum of antiphospholipid syndrome in children has unique features not limited to vascular thrombosis, that cannot be explained only by a pro-thrombotic state, but also by the contribution of inflammatory mechanisms. Since currently there are no universally validated diagnostic criteria for pediatric antiphospholipid syndrome, some differences in important features between childhood and adult antiphospholipid syndrome, must be adapted for the diagnostic classification criteria in children.

KEYWORDS: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, high-risk antiphospholipid antibody profile, vascular thrombosis, recurrence, children.

Resumen

OBJETIVO: Este estudio fue registrar las características clínicas e inmunológicas de niños con síndrome antifosfolípido primario y resaltar varios rasgos clínicos distintivos, no incluidos entre las manifestaciones aceptadas de la enfermedad.

¹ Professor of Pediatric Hematology, Universidad Nacional Autónoma de México, México.

² Department of Pediatric Hematology, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

³Head of Hematology-Oncology Laboratory, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-2331-3347>

Received: 13 de diciembre 2024

Accepted: 06 de agosto 2025

Correspondence

Rogelio Alejandro Paredes Aguilera
rapa3852@yahoo.com

This article should be cited as: Paredes RA, Tavera MG, López N, Monsiváis AC, González MDL, Cano V, Romero L. Pediatric Primary Antiphospholipid Syndrome: A Single Institution Experience. Acta Pediatr Méx 2025; 46 (5): 459-473.

MATERIALES Y MÉTODOS: Análisis retrospectivo de los expedientes clínicos de los datos recolectados prospectivamente de 16 pacientes con trombosis vascular que cumplieran con los criterios de Sapporo y los actualizados de Sydney de diagnóstico de certeza de síndrome antifosfolípido y de seis pacientes sin manifestaciones trombóticas que tuvieron seguimiento en el Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, entre enero de 2010 y diciembre de 2016.

RESULTADOS: La edad promedio fue de 8.9 años para pacientes con trombosis vascular y de 15 años para los pacientes sin manifestaciones trombóticas. La relación en cuanto al género fue similar en pacientes con trombosis vascular y se observó un gran predominio de 5:1 en los pacientes sin manifestaciones trombóticas. La trombosis arterial fue la manifestación inicial en nueve pacientes (56.25%) y la trombosis venosa en siete pacientes (43.75%). Uno de los pacientes con trombosis arterial tuvo una recurrencia, mientras que cuatro de los siete (57.1%) con trombosis venosa presentaron una o más recurrencias. Los anticuerpos: anticardiolipina (aCL) y anti-B2 glicoproteína I (anti- β 2GP I) de tipo IgG, IgM (o ambos) se detectaron en 44% y 66.6% respectivamente, de los pacientes con trombosis arterial y en 28.6% y 50% respectivamente, de los pacientes con trombosis venosa. El anticoagulante lúpico se detectó en 55.5% de los pacientes con trombosis arterial y en 100% con trombosis venosa. Tres pacientes con trombosis vascular, dos de ellos arterial y uno venosa, expresaban un perfil de anticuerpo antifosfolípido de "alto riesgo" (triple positividad) en el momento de presentación. A pesar de terapia anticoagulante de larga duración con antagonistas de la vitamina K, se observó una tasa elevada de recurrencias después del primer evento en pacientes con trombosis venosa profunda. Las manifestaciones hematológicas en pacientes sin trombosis, mostraron una respuesta satisfactoria a corticosteroides e IgG.

CONCLUSIONES: El panorama clínico del síndrome antifosfolípido en niños presenta características clínicas distintivas no restringidos o limitados exclusivamente a trombosis vascular, ya que no pueden ser explicadas simplemente por un estado pro-trombótico, sino que necesitan también la contribución de procesos inflamatorios. Dado que no existen actualmente criterios diagnósticos validados aceptados universalmente para síndrome antifosfolípido en pediatría, algunas de las diferencias entre la enfermedad de adultos y de niños, deberán incorporarse en el futuro en el criterio de diagnóstico y clasificación del síndrome antifosfolípido en niños.

PALABRAS CLAVE: Síndrome antifosfolípido, anticuerpos antifosfolípidos, perfil de anticuerpos antifosfolípido con riesgo alto en cuanto a desarrollar trombosis, trombosis vascular, recurrencia, niños.

INTRODUCTION

Antiphospholipid syndrome (APS) is an acquired multisystem autoimmune disorder characterized by arterial, venous or small vessel thrombosis, pregnancy morbidity, and persistent pathogenic circulating antiphospholipid (aPL) antibodies that bind to phospholipid antigens or that recognize phospholipid-binding proteins^{1,2}. Preliminary

classification criteria was formulated after an International Preliminary Consensus workshop held in 1998 by a panel of experts in Sapporo, Japan, and later addressed in the 2006 International Consensus statement for classification of Definite APS in Sydney, Australia^{3, 4}. APS is a rare disease in children and it was not until the early 1990s, when there was an increasing clinical awareness of the disease, after the pub-

lication of an editorial paper that highlighted the importance of characterizing APS in childhood, and three years later by a review of 50 published cases of APS in pediatric patients by Ravelli and Martini^{5, 6}. In the last two decades, there has been a growing interest in APS in children, but given the rarity of the condition, most information comes from case reports and small series of cases, so that in 2004 a project of an International Registry of pediatric patients with APS (Ped-APS Registry) was established, to obtain data and better define the clinical and laboratory features and the long-term outcome of APS in childhood. As of December 1, 2007, 121 patients from 14 countries were registered and the results of the analysis of these initial cases published in 2009 and 2013^{7, 8}. Whereas APS in adults has been well characterized, currently there are no universally specific validated criteria for the diagnosis and treatment of pediatric APS, but in recent years, the initiative, Single Hub and Access point for Pediatric Rheumatology in Europe (SHARE) has proposed a series of evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of APS in children^{9, 10}. Although the relevance of non-criteria clinical manifestations of APS were considered with very low quality of evidence to support their inclusion in APS classification criteria in adults¹¹, children often present some of these non-criteria manifestations such as autoimmune hemolytic anemia (AIHA), immune thrombocytopenic purpura (ITP), Fisher-Evans syndrome, and neurological disorders that often precede overt thrombosis¹²⁻¹⁸. APS can occur at any age in childhood starting in the neonatal period but is more frequent in adolescence, and can develop in patients with no evidence of an underlying disease, group known as primary APS (PAPS), or can occur mainly in the setting of systemic lupus erythematosus (SLE) or other related autoimmune diseases, or any other process that have the potential to promote cellular activation perturbing the vascular endothelial microenvironment (inflammation associated vasculopathy), as infections, drugs, and malignancy,

known as secondary APS (SAPS)^{14, 16-19}. There are few reports of APS in children in our country and the earliest report can be traced back to 1993²⁰⁻²², so given the rarity of the disease it is of utmost importance the need of multicentric prospective studies to characterize epidemiology of thromboembolic events and classification criteria and management of non-thrombotic manifestations of PAPS in children.

PATIENTS AND METHODS

We retrospectively analyzed the medical records of prospectively collected data from 16 patients one-year-old and less than 18 years with a diagnosis of venous, arterial or small vessel thrombosis and persistent pathogenic positive aPL antibodies detected in two or more occasions at least 12 weeks apart, and that fulfilled the classification of definite APS.^{3, 4} Patients with a high-risk aPL antibody profile were those that tested positive for a medium or high titer IgG aPL units (> 40GPL or >100 GPL) aCL and anti-b2GPI antibodies and also expressed LAC activity. The study was conducted between January 2000 and June 2016, in patients with follow-up in the hematology department of the Instituto Nacional de Pediatría, México. We also included six children who had persistent positive aPL antibodies tests and non-thrombotic clinical manifestations.

Demographic data included gender and age at onset of clinical manifestations attributable to APS, family history of thrombotic and thrombotic related diseases, clinical associated manifestations, precipitating risk factors, and underlying autoimmune diseases. Routine laboratory tests included a complete white blood cell count (WBC), standard methods of coagulation and in specific settings search of hereditary pro-thrombotic risk factors. Lupus anticoagulant (LAC) was detected by prolongation of activated partial thromboplastin test (aPTT) that did not correct with mixing tests and confirmed by a positive

dilute Russell's viper venom test (dRVVT). A positive result was indicated by a dRVVT screening test, mixing studies with pooled normal plasma and excess phospholipid test with a ratio greater than 1.2.^{23, 24} A commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to assess anticardiolipin (aCL) and anti- β 2 glycoprotein1 (anti- β 2GP1) antibodies according to the manufacturer's instructions (Euroimmun). IgA, IgG and IgM antibody isotypes were measured and expressed in phospholipid units (APL, GPL or MPL U) respectively, and results were considered positive if medium titers >40 APL, GPL or MPL U or high titers ≥ 100 APL, GPL or MPL) concentrations were registered on two or more occasions at least twelve weeks apart. The diagnosis and the site, extent and outcomes (residual clot, progression/recurrence) of venous and/or arterial thrombosis were determined using Doppler venous ultrasonography (USG) scans, computed tomography (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI) scans as clinically indicated, including pulmonary embolism protocol (high resolution computed tomography pulmonary angiography (CTPA) and magnetic resonance pulmonary angiography (MRPA).

Data Analysis

Descriptive statistics. Continuous variables were expressed as means, minimum and maximum or median, and categorical variables as frequencies and percentages.

RESULTS

Patient characteristics:

We identified 16 patients with PAPS, nine with arterial thrombosis (56.2%) and seven with venous thrombosis (43.7%), with a female-male (F-M) ratio 1:1 and six patients with non-thrombotic diseases and a F-M ratio 5:1. Mean age of patients with vascular thrombosis was 8.6 ± 5.6 (range 2-17 years), 8.9 ± 5.1 (range 2-17 years) for patients with arterial thrombosis, 8.4

± 6.2 (range 2-16 years) for patients with venous thrombosis and 15 ± 1.6 (range 13-17 years) for patients with non-criteria manifestations. Time interval between the onset of symptoms and diagnosis was 9.5 days for patients with arterial thrombosis (range 1-60 days) and 88.9 days for patients with venous thrombosis (range 1-240 days). Two patients had a first-degree relative, one with an autoimmune disorder (rheumatoid arthritis) and the other with a vascular disease, acute ischemic stroke (AIS), and six patients had an underlying pro-thrombotic risk factor (trauma, central venous catheter [CVC], cardiac surgery, prolonged immobilization, and heterozygous protein C deficiency). Clinical and laboratory features are summarized in **tables 1-3**.

Arterial Thrombosis

Arterial thrombosis was the presenting symptom in nine children (56.2%), five of whom were girls. The mean age at diagnosis was 8.9 ± 5.1 (range 2-17 years). In five patients (55.5%) it was associated with typical symptoms of cerebral AIS, in two (22.2%) with small vessel thrombosis, and in one case each (11.1%) with an acute migraine attack, and an anterior ischemic optic neuropathy (**table 1**). One that harbored a high-risk aPL antibody profile had a recurrence at a different site of the original event (case 2). Of the two patients who experienced digital peripheral arterial occlusions, one who expressed a high-risk aPL antibody profile, developed a first thromboembolic event (ischemic necrosis) that required amputation of distal phalanges after a trauma of the left hand (case 6). The other had a history of painful cool discoloration of toes and heel of the left foot for five days that progressed to the distal part of the leg in 24 hours. CT angiography revealed involvement of medium and small caliber vessels with reduced diameter of tibial, peroneal and jejunal arteries and diminished perfusion in the arteries of the dorsal arc of the left foot. He was a carrier of a double aPL antibody profile (case 7). Clinical (malar rash,

Table 1. Characteristics and evolution of patients with arterial thrombosis

No. Patient	Age (years) (sex)	Clinical manifestation	Site	Risk factor	aCL IgA/IgG/IgM	anti-β2GP1 IgA/IgG/IgM	LAC	Triple positivity	Treatment
1	2.5 (F)	Monoparesis, motor aphasia, facial paralysis	Cerebral Infarct in MCA territory	Mitral valve plasty	-/-	++/-	-	No	Acenocoumarin (indefinite)
2	14 (F)	Bilateral paresis of cranial nerves III, IV, VI Papilledema	Cerebral edema/ cerebral infarct	No	-/+ +/+++	++/+++ +/+++	2.7	Yes	Acenocoumarin and Hydroxychloroquine until 18 years old, and then unknown (referred to another institution)
3	5 (M)	Hemiparesis Complex partial epilepsy with difficult to control seizures	Cerebral Infarct	No	-/-	-/-	1.6 Three years later	No	Acenocoumarin (32 months) and continued with low dose ASA (indefinite)
4	10 (F)	Hemiparesis	Cerebral Infarct	No	+/-+	-/-	-	No	Acenocoumarin until 18 years old, and then unknown (referred to another institution)
5	17 (M)	Hemiparesis	Cerebral infarct	No	-/+ +/+++	N/+ +/+++	-	No	Acenocoumarin until 18 years old, and then unknown (referred to another institution)
6	10 (M)	Peripheral ischemic necrosis	Digital peripheral arterial thrombosis of left hand	Trauma	-/+ +/+++	++/+++ +/+++	1.8	Yes	Amputation of distal phalanges Acenocoumarin (indefinite)
7	9 (F)	Cool discoloration of toes and heel of left foot extending to distal part of the leg.	Digital peripheral arterial thrombosis with involving of tibia and fibula arteries.	No	-/+ +	+/+++ +/+++	2.8	No	Acenocoumarin (indefinite)
8	11 (F)	Acute migraine attack, Diplopia	Subarachnoid Hemorrhage / vasospasm of both vertebral arteries	No	-/-	-/+ +/+++	-	No	Acenocoumarin (27 months) and then discontinued .
9	1.5 (F)	Visual acuity impairment Abnormal ocular motility	bilateral optic nerve, optic chiasma, optic tracts involvement, basal ganglia infarcts		-/-	++/+ +	1.3	No	Pulse methylprednisolone IVGG, LMWH x 5 days, and then switched to Acenocoumarin (indefinite)

aCL: anticardiolipin antibodies; CT: Computed tomography; F: female; IVGG: Intravenous gammaglobulin; LAC: Lupus anticoagulant; M: Male; MCA: Middle cerebral artery; MRI: Magnetic resonance angiography; MRI: Magnetic resonance image; (-) Negative; (+) 20 -40 U; (++) >40 U- 100; (+++) >100 U.

photosensitivity, alopecia, oral ulcers, arthritis, pleuritis, pericarditis, renal, neurologic and hematologic disorders) and serologic tests (anti-nuclear autoantibodies, anti-double stranded DNA antibody level, anti-Sm nuclear antigen antibody, C3 and C4 levels) were all negative.

Venous Thrombosis

Seven patients (32%) presented with venous thrombosis, five of them were males (83%) and four had an associated thrombotic risk-factor (**Table 2**). The mean age at diagnosis was 8.4 ± 6.2 (range 2–16 years). Five patients presented with deep vein thrombosis (DVT) in the lower extremities, one with right atrial thrombosis and one with pulmonary embolism. Four out of sixteen (25%) with vascular thrombosis had one or more recurrences, all in the group of venous thrombosis and the second recurrent event presented from three months to one year after the first event, and a third recurrence in one patient seven years later. There was a prolonged time-interval between the onset of symptoms and diagnosis in four patients, in whom no medical care was sought in the first thrombotic event (**table 2**). One patient harbored a high-risk aPL antibody profile and experienced a DVT recurrence (case 12).

Non-criteria manifestations Hematologic

Six patients (27%) without thrombosis had hematologic manifestations, the majority of whom were females (83%), with a mean age of 15 ± 1.6 (range 13–17 years). The most common non-thrombotic diseases were Fisher-Evans syndrome observed in three patients, an alloimmune hemolytic anemia in one patient with a previous history of unexplained spontaneous miscarriage and seizures, an isolated ITP in one patient, and a severe bleeding tendency in a patient who developed a left pharyngeal hematoma, and showed abnormal coagulation tests (aPTT, prothrombin

time) that did not correct with mixing tests, and very low levels of prothrombin coagulation factor (**Table 3**).

Immunologic features

Measurements of aPL antibodies were performed a mean of five times (range 3 to 12). Increased levels of IgG and IgM (or both) aCL and anti-b2GPI antibodies were detected in 44.4% and in 66.6% of patients with arterial thrombosis, and in 28.6% and 50% of patients with venous thrombosis (**table 4**). LAC was detected in 55.5% of patients with arterial thrombosis and in 100% with venous thrombosis. Two patients with arterial and one with venous thrombosis had negative aPL antibodies tests by standard assays (cases 1, 3, 10) when first seen in the hematology department. The first patient only expressed IgA anti-b2GPI, the second patient suffered a cerebral AIS and a cerebral infarct one year earlier and expressed a LAC three years later; he was placed on long-term secondary thromboprophylaxis with aspirin and later developed prolonged general seizures managed with carbamazepine and valproate that reduced but failed to control the seizures after several months. The addition of further thromboprophylaxis with acenocoumarin provided complete control of the seizures after two years, and LAC concomitantly decreased progressively disappearing five years later. In the third patient diagnosis was suspected initially by a medium/high titer IgA anti-b2GPI antibody (71 APL U) and supported by the detection three months later of high titer IgG aCL antibody (118 GPL U) and high titer IgA, IgG and IgM anti-b2GPI antibodies, (APL, GPL and MPL > 200 U each respectively) and confirmed by the persistence of aPL antibody positivity in subsequent tests.

Two patients with arterial and one with venous thrombosis expressed a high-risk aPL antibody profile (triple positivity); in the three IgG aCL and anti-b2GPI medium or high (> 40 or > 100

Table 2. Characteristics and evolution of patients with venous thrombosis

No. Patient	Age (years) (sex)	Site	Risk factor	aCL IgA/IgG/IgM	anti-β2GP1 IgA/IgG/IgM	LAC	Triple positivity	Treatment
10	2 (M)	CNS thrombosis at one year age/ DVT	Hip dysplasia/prolonged immobilization	-/-/-	-/-/+ Three months later	1.99 Three months later	No	In the first event without treatment / Acenocoumarin (indefinite)
11	2 (M)	DVT	CVC /AHAI pneumonia with pleural effusion	ND/-/-	-/-/+	1.46	No	LMWH x 10 days Acenocoumarin (28 months) and then discontinued
12	14 (M)	DVT	Heterozygous protein C deficiency	+++ /+++ /+++	ND /+++ /++	2	Yes	Acenocoumarin until 18 years old, and then unknow (outside institution)
13	11 (F)	DVT	No	++ /+++ /-	-/- /+++	2	No	LMWH x 5 days and acenocoumarin (indefinite)
14	12 (M)	DVT	No	-/+ /+	ND /ND /ND	1.85	No	LMWH (15 days) and no oral anticoagulation, later intermittent (acenocoumarin, due to lack of compliance; discontinued treatment without medical indication
15	2 (M)	Right atrial thrombosis	CVC	-/-/-	+++ /+++ /-	1.26	No	Acenocoumarin (indefinite)
16	16 (F)	Chronic DVT / Pulmonary embolism	No	-/-/-	- /++ /++	1.65	No	In the first event without treatment / Thrombectomy, LMWH (indefinite)

aCL: anticardiolipin antibodies; AHAI: Autoimmune hemolytic anemia; CNS: Central nervous system; CT: Computed tomography; DVT: Deep venous thrombosis;

LAC: Lupus anticoagulant LMWH: Low molecular weigh heparin; MRI: Magnetic resonance image; ND: Not done; (-) Negative: (+) 20 -40 U; (++) >40 U- 100; (+++) >100 U.

Table 3. Characteristics and evolution of patients with hematological manifestations

No. Patient	Age (years) (sex)	Clinical manifestation	aCL IgA/IgG/IgM	anti-β2GP1 IgA/IgG/IgM	LA	Triple positivity (Yes / No)	Treatment
Estefania Mayorka 499279	13 (F)	Fisher- Evans syndrome	+/+/+++	+++/-/+++	2.8	No	Methylprednisolone pulses, Prednisone, Hydroxychloroquine
Claudia Aleman 501331	16 (F)	Thrombocytopenia Alloimmune hemolytic anemia	+/+/+++	+++/-/+++	1,86	No	Prednisone IVGG Hydroxychloroquine
19	17 (F)	ITP	-/+++/-	+/-+/+++	ND	No	Prednisone (2 months)
20 Alicia Valdez 502760	16 (F)	Fisher Evans syndrome	-/-/-	-/-/+	2	No	Methylprednisolone pulses, Prednisone, IVGG Hydroxychloroquine
21	13 (M)	Mucocutaneous bleeding, pharyngeal hematoma	-/-/++	+++/-/+++	3.1	No	Prednisone, FFP Hydroxychloroquine
22	15 (F)	Fisher Evans syndrome	-/-/-	-/-/+++	1.3	No	Methylprednisolone pulses, Prednisone, IVGG Hydroxychloroquine

aCL: anticardiolipin antibodies; IVGG: Intravenous gammaglobulin; LAC: Lupus anticoagulant; (-) Negative: (+) 20 -40 U; (++) >40 U- 100; (+++) >100 U.

Table 4. Frequency of aPL in the whole group of patients (continued on next page)

	Total	Arterial no. patients (%)	Venous no. patients (%)	Hematological no. patients (%)
LAC				
Positive	17 (80.9%)	5 (55.5%)	7 (100%)	5 (100%)
Negative	4 (19.1%)	4 (45.5%)	0	0
aCL				
Positivos	12 (54.5%)	5 (55.5%)	3 (42.8%)	4 (66.6%)
Negativos	10 (45.5%)	4 (44.5%)	4 (57.2%)	2 (33.4%)
aCL IgA				
Positive	5 (26.3%)	1 (12.52%)	2 (40%)	2 (33.3%)
Negative	14 (73.7%)	7 (87.5%)	3 (60%)	4 (66.7%)
aCL IgG				
Positive	10 (45.4%)	4 (44.4%)	3 (42.8%)	3 (50%)
Negative	12 (54.5%)	5 (55.6%)	4 (57.2%)	3 (50%)
aCL IgM				
Positive	11 (50%)	5 (55.5%)	2 (28.5%)	4 (66.6%)
Negative	11 (50%)	4 (45.5%)	5 (71.5%)	2 (33.4%)

Table 4. Frequency of aPL in the whole group of patients

	Total	Arterial no. patients (%)	Venous no. patients (%)	Hematological no. patients (%)
anti-β2GPI				
Positivos	19 (90.4%)	7 (77.7%)	6 (100%)	6 (100%)
Negativos	2 (9.6%)	2 (22.3%)	0	0
anti-β2GPI IgA				
Positive	10 (52.6%)	5 (62.5%)	1 (20%)	4 (66.6%)
Negative	9 (47.4%)	3 (37.5%)	4 (80%)	2 (33.4%)
anti-β2GPI IgG				
Positive	9 (42.8%)	3 (33.3%)	3 (50%)	3 (50%)
Negative	12 (57.2%)	6 (66.7%)	3 (50%)	3 (50%)
anti-β2GPI IgM				
Positive	17 (85%)	6 (66.6%)	5 (100%)	6 (100%)
Negative	3 (15%)	3 (33.4%)	0	0

GPL) antibody levels were associated with LAC activity (cases 2, 6, 12). IgM anti-β2GPI antibody isotype was predominant in patients with arterial thrombosis and in non-criteria patients with hematologic manifestations. LAC activity and aPL antibodies titers remained stable during follow-up in approximately 75% of the patients, but slight to moderate variations were observed in the remaining 25%.

Follow-up

The mean follow-up of patients with arterial and venous thrombosis was 5 years. All patients received low molecular weight heparin (LMWH) for the acute management of the thrombotic event, followed by oral anticoagulation with acenocoumarin, adjusted to a target international normalized ratio (INR) of 2.0-3.0. All patients were placed on indefinite secondary thromboprophylaxis, and three patients with arterial thrombosis received in addition, one an antiaggregant agent, acetylsalicylic acid (ASA), one hydroxychloroquine, and one methylprednisolone for three days for an AIS. During this period five out of 16 (31.2%) patients with vascular thrombosis had a recurrence, one in patients

with arterial thrombosis, and four (55.5%) in the group with venous thrombosis, who experienced one or more recurrences. Three of these patients had not sought medical care at the first episode and developed a local chronic progressive thrombosis (cases 12, 14, 16). In three patients the second episode was in the same vascular bed (venous), and in two at a different site from the original thrombotic event. Recurrences occurred at a mean time of 22 months (range 3 to 84 months). Four patients with venous thrombosis had underlying risk factors (table 3). In most patients we were unable to reach the target INR therapeutic range, by frequent discontinuation of anticoagulation due to side effects, lack of compliance, and in one patient recurrence occurred in spite of an adequate INR. In two patients with arterial thrombosis oral anticoagulation was discontinued, in one after 32 months of treatment with acenocoumarin, followed by low dose ASA for another 20 months (case 3), and in one because she developed a serious adverse event (major bleeding), after twenty-seven months of treatment (case 8), both without recurrence. In one patient with DVT oral anticoagulation was withdrawn because LAC became negative after six months of treatment and anti-β2GPI after one

year, and Doppler USG showed recanalization of venous thrombosis and there was disappearance of coexistent risk-factors for thrombosis after 28 months of treatment (case 11). He remains well with no new thrombotic episode 18 months after suspension of therapy (case 11). Patients with hematologic non-criteria manifestations responded well to corticosteroids and IgG, and the patients with LAC-Hypoprothrombinemia syndrome had a good response to methylprednisolone and fresh frozen plasma (FFP) after seven days of treatment.

DISCUSSION

APS is rare in childhood as shown in the largest adult APS cohort where only 28 (2.8 %) of 1000 analyzed patients, the disease occurred before age 15²⁵ and although less frequent in children than adults, it appears to be more common than was initially realized, as suggested by studies in the early 1990s when Manco-Johnson and Nuss identified LAC in 25% of 79 consecutive children admitted with venous or arterial thrombosis in their institutions^{26,27}. In contrast Tavil *et al.* identified the presence of aPL antibodies in only 16 of 138 (11.6%) Turkish children with thrombosis, many of whom had associated prothrombotic risk factors.²⁸ The prevalence of PAPS in children is not known but is probably very rare as suggests the Ped APS Registry in which patients with the disease represented 49.5% of all cases, that included 28 of 41 (68%) previously published cases, while in more recently diagnosed cases, PAPS only represented 40% of all cases (32 of 80 cases)⁷. A similar observation has been reported in Mexico in a small cohort of 32 cases of APS in which 12 (38%) were classified as primary²¹, and in a recent large series of cases from China in which PAPS only represented 24% of the cases (14/58)²⁹. The lower proportion of PAPS seen in children may be due to the low incidence or rarely occurrence of pregnancy morbidity, although it could also be related to selection biases (including referral and ascertainment bias)^{12,13}. Mean age at presentation in our cohort

(10.4 ± 5.4) is slightly lower than the reported mean age of 10.7 years of the Ped-APS Registry⁷ and of several pediatric series, including two recent retrospective series that reported a mean older age of 15 ± 3, probably because in one of these studies there was a high prevalence of SAPS (76%) especially SLE, but is similar to mean age of patients in our cohort with non-criteria manifestations, some of them high-risk patients for developing SLE or other autoimmune disease after long-term follow-up^{29,30}. In contrast to adult and pediatric series of APS that report a high female predominance, in our study we found an equal female/male ratio, in accordance with the Ped-APS Registry that reported a 1.2:1 ratio⁷. There was also a slight predominance of arterial thrombosis similar to that reported in other studies^{21,28,31,32}, in contrast to most pediatric series that report a striking predominance of venous thrombosis, DVT affecting 43 to 65% of patients^{6,7,22,29,30}. Vascular thrombosis is the hallmark of APS, and several studies have demonstrated that the pattern of disease expression can be quite heterogeneous, depending mainly on the type of organ or vessel (arterial or venous) involved, the vessel size and the rapid or slow course of the thrombotic process, as shown in our study^{6,7,30,32}. In children with arterial thrombosis, cerebral arteries are more frequently involved, with most patients presenting with AIS or transient ischemic attack (TIA)^{29,31,33-35}, though a wide range of CNS features have been reported, such as optic neuropathy, central retinal artery thrombosis, chorea, migraine, headache and seizures, as in our cohort^{7,12-19}. In our study arterial thrombosis was the presenting symptom in 56.2% of the cases, which is higher than that reported in adults²⁹. Of particular interest was one patient who suffered a cerebral AIS and developed a partial complex epilepsy with uncontrollable seizures, who improved dramatically when anticoagulant therapy was added to ASA, and there was a clinical correlation of seizure activity with antibody levels, as has been previously reported³⁶. In most pediatric series, PAPS was

characterized by younger age, more male predominance, AIS, and arterial thrombosis, when compared with patients with SAPS who are older, have a higher frequency of venous thrombosis, hematologic and skin disorders^{6,8,14,16}. In our cohort there were marked differences between patients with vascular thrombosis; arterial thrombosis was characterized by brief time interval between onset of symptoms and diagnosis, female prevalence, F-M ratio of 2:1, median age 9.5 years, frequent CNS manifestations and one recurrences, in contrast to patients with venous thrombosis in whom there was a long time interval between onset of symptoms and diagnosis, male prevalence, a F-M ratio of 1: 2.5, mean age 6.5 years, less CNS manifestations, and more frequent recurrences. An interesting finding in our study was IgM anti-b2GPI antibody isotype predominance in patients with arterial thrombosis and in non-criteria manifestation patients with hematologic diseases. This finding was reported 25 years ago by Pengo and coworkers in a small subgroup (6%) of patients who expressed IgM aCL and anti-b2GPI as prevalent isotypes and that differed from the IgG positive ones in that they were significantly older, had more frequently arterial thrombosis and only one of them had experienced a recurrent event during follow-up. These findings led Galli to postulate the hypothesis that risk factors other than IgM aPL antibodies may have favored thrombosis³⁷⁻³⁹. Some of these features were found in some patients in our study and may explain the prevalence in patients with arterial and non-criteria manifestations. Classification of risk to develop thrombosis is based on the aPL profile (isotype, level, persistence, number, and intrinsic differences with respect to epitope specificity and avidity), the coexistence of inherited or acquired thrombotic risk factors, the presence of an underlying systemic inflammatory condition (infectious or autoimmune disorders), the duration and intensity of anticoagulation treatment, and time in the therapeutic range in those on secondary thromboprophylaxis⁴⁰⁻⁴⁸.

There is a paucity of reports of long term outcome of pediatric APS in children, recurrence rates of thrombosis varying from 19% for a first venous event and 21% for those with a first arterial event of the Ped Reg,⁷ to higher recurrence rates, 38.5% for DVT and 27.2% for arterial thrombosis in the Berkun *et al* study³¹, to 58.8% in the series of Nageswara *et al*.³⁰ and lower (12.5 to 28.5%) of two small pediatric series^{28, 29}. In our cohort recurrent thrombosis occurred in 25% of patients with vascular thrombosis, all in the group with venous thrombosis. In accordance to the Ped Reg that reports that recurrent events tend to present in the same vascular bed as the original event, in our study thrombosis occurred in the same vascular bed (venous) in three patients, including two of the three who had not sought medical care at the first episode and developed a local chronic progressive thrombosis and only in one at a different site, most of them with presence of several risk factors to develop thrombosis, though additional causes mainly insufficient anticoagulation, lack of compliance, and genetic thrombophilia undoubtedly played a significant detrimental role as has been previously documented^{13-19,30}. In our cohort, six patients (37%) had associated pro-thrombotic risk-factors, four in the group of venous thrombosis mainly infectious diseases, AIHA, prolonged immobilization, CVC, traumatism, and inherited thrombophilia (heterozygous PC deficiency), but lacked typical pro-thrombotic risk factors seen in adults, which suggests a higher genetic burden to break through natural antithrombotic mechanisms as has been emphasized in several reports^{12,16}. In only one of 12 patients investigated, was hereditary thrombophilia documented (heterozygous protein C deficiency) in a patient with triple aPL antibody profile who suffered a vascular recurrence. There is an increased relative risk of thrombosis associated with coincident inherited thrombophilia and aPL antibodies; the presence of aPL antibodies was associated with a greater than sixfold risk of stroke, and the heterozygosity for factor V Leiden increased the risk of stroke

by almost fivefold⁴⁵. Since a high rate 53% of at least one thrombophilic marker was found in the Kenet *et al.* study and 45.5% in the Berkun *et al.* study, these results underline the importance of further characterization of the genetic and molecular signatures in all children with APS especially in geographic and clinical settings where a high prevalence of these pro-thrombotic risk factors have been reported^{31, 45}.

Some children who initially present as PAPS may later develop overt SLE. In the Ped-APS Registry cohort 30% of those with SLE initially presented with PAPS but progressed to full blown SLE during the 6.1 years of follow-up^{7,8}. A similar rate of progression has been published previously in pediatric patients, four out of 12 (33%),²¹ though a lower rate of progression has been reported more frequently in other series, rates varying from 0%^{22, 28-30} to 17.8% (5/28)³¹, and 21.4% (3/14)³², results that suggest that there may be a higher rate of progression from PAPS to SAPS in children as compared to the 7.2% to 13% registered in adults⁴⁹⁻⁵¹. To date none of our patients has developed SLE in accordance with other series, probably because of the small sample size, the short follow-up period (mean 5 years), and the relatively low rate of progression to SLE or lupus-like disease reported, and when it does it usually is in the first or second year after diagnosis, especially in patients with high risk aPL antibody profile, though in occasional adults patients with PAPS, SLE developed after 8 and 10 years of follow-up, findings that highlight the need for long-term clinical and serologic monitoring for such potential development^{13-19,49-51}.

An interesting finding in three patients, was that they had all the features of APS and yet tested negative for aPL standard assays^{41, 52-54}. For these patients, the definition of seronegative APS (SN-APS) has been proposed. However, the negativity to standard aPL assays does not mean that other antibodies are not present. In one patient diagnosis was suspected by an intermediate/high

IgA anti-b2GPI and confirmed three months later by the appearance of high titer IgG aCL and IgG and IgM anti-b2GPI antibodies positivity that persisted on two subsequent determinations. One of the first longest cohort in the literature, by Murphy *et al.*, showed that 4.3% of 5892 patients were positive for the IgA anti-b2GPI and less than 1% isolated positive, and described that there was a significant pathogenic role to develop thrombotic events in this subgroup^{55,56}. In this and the other short transient negative case, it is possible that previously positive aPL antibodies titers became undetectable by consumption during the acute thrombotic episode and reappeared three months later, and in the other patient LAC was discovered three years later as has been reported previously⁵¹. In our cohort LAC was positive in 55.5% of patients with arterial thrombosis and in 100% with venous thrombosis. A positive LAC appears to be more specific for APS than an elevated anticardiolipin antibody, and to have a higher predictive value in the development of thrombosis as shown in a meta-analysis and in a systematic review of the literature. Three patients expressed a high-risk aPL antibody profile (triple positivity), all of them with a prevalent high titer IgG aCL/anti-b2GPI antibody and LAC activity; the rationale behind the triple positivity resides in the reactivity of IgG anti-b2GPI antibodies directed against an antigen specific epitope, the Gly40-Arg43 in the first domain of b2GPI, which are obviously aCL positive. The immune recognition requires the binding of b2GPI on an adequate surface (not necessarily phospholipids) in order to undergo the conformational change necessary to uncover the Gly40-ARG43 sequence. There is a high degree of concordance between aCL and anti-b2GPI antibodies as prevalent isotypes in APS. aCL tests usually detect antibodies reacting against cardiolipin complexed with b2GPI and are thus referred to as "b2GPI dependent aCL". When IgG anti-b2GPI antibodies are present in high titers, they induce the "in vitro" prolongation of clotting times, phenomenon known as LAC

that is due to the interference of antibodies with PL functions of essential cofactors in coagulation, as has been demonstrated in the studies of Pengo and coworkers and de Laat *et al.*^{43, 45, 47} The first authors found in a study of 104 patients with a high-risk aPL antibody profile followed up for a mean of 4.5 years, an incidence of thrombosis of 25 cases (5.3 cases per year) and a cumulative incidence of 37% after 10 years. In a larger cohort of 160 patients, 12.2% developed a first thromboembolic event at one year, 26.1% at 5 years and a cumulative incidence of 44,2% at 10 years. Immunologic features of three of the patients with triple positivity in our cohort, resemble the features previously reported, one with an incident thrombosis and one with a recurrence.

Although the standard of care for patients with APS is indefinite anticoagulation, we suspended treatment in three patients, with persistent negative aPL antibodies tests, disappearance of prothrombotic risk factors, and negative D-Dimer test and to date, none has experienced a recurrent thrombotic event. In two small series anticoagulation was discontinued in patients with persistent negative aPL tests and investigators suggested it could be relatively safe, but in a more recent report, patients with similar features suffered 45,8% of thrombotic recurrences^{19, 57-59}.

Another interesting finding in our study was that we found 27% of non-thrombotic clinical manifestations, which is slightly lower than the 38% of the pediatric APS Registry, and the 33.3% reported in the small series of primary APS of Amulya and colleagues and hematologic disorders were similar as those reported in the Registry and other series, except that the patients in our cohort have not developed thrombosis during their short follow-up^{8,18,21,22,30,31}. Principal non-criteria manifestations were Fisher-Evans syndrome, AIHA, ITP, and hypoprothrombinemia-LAC syndrome which is characterized by serious bleeding, profound acquired hypoprothrombinemia, and the presence of circulating, high-affinity antibodies

that bind prothrombin, low levels of this protein probably resulting from a rapid clearance of prothrombin antigen-antibody complexes. There was a good response to corticosteroids and immunomodulatory agents (IgG) in patients with hematologic manifestations and in the patient with hypoprothrombinemia-LAC syndrome to methylprednisolone and FFP^{11-19, 60-63}.

CONCLUSIONS

In summary, we describe the similarities and differences between definite APS in children and adults, and unique clinical features beyond thrombosis, that cannot be explained only by a prothrombotic-state but also by the contribution of inflammatory mechanisms, that need to be included in future classification criteria in children. Given the rarity of the disease it is of utmost importance the need of multicentric prospective studies to characterize the epidemiology of thromboembolic events and classification criteria and management of non-thrombotic manifestations in PAPS in children.

REFERENCES

1. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002; 346: 752-632.
2. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010; 376: 1498-1509
3. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et. al. International Consensus Statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatism.* 1999; 12:1309-1311
4. S Miyakis M D, Lockshin T, Atsumi D W, et al. International Consensus Statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Throm Haemost* 2006; 4:295-306
5. Tucker LB. Editorial. Antiphospholipid syndrome in childhood: The great unknown. *Lupus* 1994; 3: 367-369
6. Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 657-676.
7. Avcin T, Cimaz R, Rozman B, et al. The Ped-APS Registry: the antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus* 2009; 18: 894-899.
8. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic features of 121 patients. *Pediatrics* 2013;122: 1100-1107

9. Groot N, de Graeff N, Avcin T, *et al.* European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1788-1796
10. Barbhuiya M, Zuily S, Naden R, *et al.* 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2023; 0: 1-13
11. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, *et al.* The relevance of non-criteria clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Report on Antibodies Technical Task Force on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 401-414
12. Wincup C, Ioannou Y. The differences between childhood and adult onset antiphospholipid syndrome. *Front in Ped* 2018; 6: 1-10
13. Hunt BJ. Pediatric antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 274-281
14. Meroni PL, Argolini LM, Pontikaki, I. What is known about pediatric antiphospholipid syndrome? Expert Review of Hematology 2016; 9: 977-985
15. Rumsey DG, Myones B, Massicotte P. Diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome in childhood. A review. *Blood cells molecules and diseases* 2017; 67: 34-40
16. Madison JA, Zuo Y, Knight JS. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Eur J Rheumatol* 2019; 7: 1-10
17. Rosina S, Chighizola CB, Ravelli A, Cimaz R. Pediatric antiphospholipid syndrome. From pathogenesis to clinical management. *Curr Rheumatol Rep.* 2021; 23: 10
18. Soybilgic A, Avcin T. Pediatric APS: State of the Art. *Curr Rheumatol Rep* 2020; 22 (3): 9
19. Tarango C, Palumbo JS. Antiphospholipid syndrome in pediatric patients. *Curr Opin in Hematology* 2019; 26: 366-371
20. Loredó-Abdalá A, Carvajal-Rodríguez Luis, Paredes-Aguilera R, Reynés-Manzur J. Síndrome antifosfolípido: nueva opción diagnóstica en la reumatología pediátrica. Análisis de tres casos clínicos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993; 50: 265-271
21. Zamora-Ustara A, Escarcega-Alarcón RO, García-Carrasco M, *et al.* Antiphospholipid syndrome in Mexican children. *IMAJ* 2012; 14: 286-288
22. Torres-Jimenez AR, Ramirez-Nova V, Cespedes-Cruz AI, *et al.* Primary antiphospholipid syndrome in pediatrics: beyond thrombosis. Report of 32 cases and review of evidence. *Ped Rheumatol* 2022; 20: 13- 21
23. Jacobsen EM, Barna-Cler L, Taylor JM, *et al.* The Lupus Ratio Test-An international study on the detection of lupus anticoagulants by an APTT-based, integrated and semi-quantitative test. *Thromb Haemost* 2000; 83: 704-708
24. Pengo V, Tripodi A., Reber G, *et al.* Subcommittee on Lupus. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1737-1740
25. Cervera R, Piette JC, Font J, *et al.* The Euro-Phospholipid Project Group Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-1027
26. Nuss R, Hays T, Manco-Johnson MJ. Childhood Thrombosis. *Pediatrics* 1995; 96: 291-294
27. Manco-Johnson MJ, Nuss R. Lupus anticoagulant in children with thrombosis.
28. *Am J Hematol* 1995; 48: 240-243
29. Tavil B, Ozyurek E, Gumruk F, Cetin M, Gurgey A. Antiphospholipid antibodies in Turkish children with thrombosis. *Blood Coag Fibrinolysis* 2007; 18: 347-352
30. Ma J, Song H, Wel M, He Y. Clinical characteristics and thrombosis outcome of pediatric antiphospholipid syndrome: analysis of 58 patients. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 1295-1303
31. Nageswara Rao A, Elwood K, Kaur D, Warad D, Rodríguez V. A retrospective review of pediatric antiphospholipid syndrome: analysis of 58 patients. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 1295-1303
32. Berkun Y, Padeh S, Barash J, *et al.* Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 850-855
33. Gattorno M, Falcini F, Ravelli A, *et al.* Outcome of primary antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus* 2003; 12: 449-453
34. Angelini L, Ravelli A, Caporali R, *et al.* High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Pediatrics* 1994; 94: 500-503
35. Schöning M, Klein R, Krägeloh-Mann I, *et al.* Antiphospholipid antibodies in cerebrovascular ischemia and stroke in childhood. *Neuropediatrics* 1994; 25: 8-14
36. Takanashi JJ, Sugita K, Miyazato S, *et al.* Antiphospholipid antibody syndrome in childhood strokes. *Pediatr Neurol* 1995;13: 323-326
37. Angelini L, Granata T, Zibordi F, *et al.* Partial seizures associated with antiphospholipid antibodies in childhood. *Neuropediatrics* 1998; 29: 249-253
38. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, *et al.* Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005; 93: 1147-1152
39. Galli M. The antiphospholipid triangle. *J Thromb Haemost* 2009; 8: 234-236
40. Pengo V, Banzato A, Denas G, *et al.* Correct laboratory approach to APS diagnosis and monitoring. *Autoimmunity Reviews* 2013; 12: 832-834
41. Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, Lockshin M. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 927-930
42. Meroni PL, Chighizola CB, Rovelli F, Gerosa M. Antiphospholipid syndrome 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: 209-
43. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, *et al.* Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter case-control study. *Blood* 2011; 118: 4714-4718
44. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, *et al.* Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 237-242
45. Kearon, C, Parpia S, Spencer FA, *et al.* Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood* 2018; 131: 2151-2160

46. Kenet G, Aronis S, Berkun Y, *et al.* Impact of persistent antiphospholipid antibodies on risk of incident symptomatic thromboembolism in children: A systematic review and meta-analysis. *Sem Thromb Hemost* 2011; 37: 802-809
47. de Laat HB, Derksen RH, Urbanus RT, Roest M, de Groot P. b2-GPI-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2004; 104: 3598-3602
48. de Laat B, Derksen RH, Urbanus RT, de Groot P. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of b2-glycoprotein I cause LAC and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood* 2005; 105: 1540-1545
49. Èuènik S, Kveder T, Artenjak A, *et al.* Avidity of anti-b2-GPI antibodies in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2012; 21: 764-765
50. Seisdedos L, Muñoz-Rodríguez FJ, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus. Letter to the editor. *Lupus* 1997; 6: 285-286
51. Gómez-Puerta JA, Martín H, Amigo MC, *et al.* Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: Do they develop lupus? *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 324-328
52. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, *et al.* Primary antiphospholipid syndrome as the forerunner of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 324-328
53. Asherson RA. The primary, secondary, catastrophic, and seronegative variants of the antiphospholipid syndrome: A personal history long in the making. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2008; 34:227-234
54. Wong RC, Favaloro EJ. Clinical features, diagnosis, and management of the antiphospholipid syndrome. *Sem Thromb Hemost* 2008; 34: 295-304
55. Pignatelli P, Ettorre E, Menichelli D, *et al.* Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of “non criteria” antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica* 2020; 105: 562-572
56. Murthy V, Willis R, Romay-Penabad Z, *et al.* Value of isolated IgA anti-b2GPI positivity in the diagnosis of the anti-phospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 3186-3193
57. Cabrera-Marante O, Rodríguez de Frías E, Serrano M, *et al.* The weight of IgA anti-b2GPI in the antiphospholipid syndrome pathogenesis: closing the gap of seronegative antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 8972
58. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101: 1827-1832
59. Criado-García J, Fernández-Puebla RA, Jiménez LL, *et al.* Anticoagulation treatment withdrawal in primary antiphospholipid syndrome when anticardiolipin antibodies become negative. *Rev Clin Esp* 2008; 208: 135-137
60. Coloma Bazán E, Donate López C, Moreno Lozano P, Cervera R, Espinosa, G. Discontinuation of anticoagulation or anti-aggregation treatment may be safe in patients with primary antiphospholipid syndrome when antiphospholipid antibodies became persistently negative. *Immunol Res* 2013; 56: 358-361
61. Medina G, Briones-García E, Cruz-Domínguez M P, Flórez-Durante OI, Jara, LJ. Antiphospholipid antibodies disappearance in primary antiphospholipid syndrome thrombosis recurrence. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 352-354
62. Bajaj SP, Rapaport SI, Fierer DS, *et al.* A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Blood* 1983; 61: 684-692
63. Bernini JC, Buchanan GR, Ashcraft J. Hypoprothrombinemia and severe hemorrhage associated with a lupus anticoagulant. *J Pediatr* 1993; 123: 937-939
64. Xourgia E, Tektonidou MG. Management of non-criteria manifestations in antiphospholipid syndrome. *Current Rheumatol Rep* 2020; 22: 51

Acidemia metilmalónica por deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa (MUT) en México: caracterización clínica, bioquímica y molecular en una cohorte pediátrica

Methylmalonic acidemia by MUT deficiency in Mexico: clinical, biochemical and molecular characterization in a pediatric cohort.

Alexis Ramírez-Pérez¹, Marcela Vela-Amieva¹, Enrique Valdez-Ortega¹, Sara Guillén-López¹, Lizbeth López-Mejía¹, Gabriel López-Velázquez², Cynthia Fernández-Lainez¹

Resumen

INTRODUCCIÓN: La acidemia metilmalónica (AMM) por deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa (MUT) es causada por variantes patogénicas en el gen *MMUT*. En México, se conoce poco sobre estas variantes y su relación con el cuadro clínico y la actividad enzimática.

OBJETIVO: Describir las características de pacientes con deficiencia de MUT del Instituto Nacional de Pediatría (INP) y revisar la literatura sobre estudios de actividad enzimática.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un análisis retrospectivo de expedientes de pacientes con AMM, categorizados según la edad de inicio en neonatal y tardío. Además, se revisaron estudios sobre la actividad enzimática de MUT.

RESULTADOS: Se incluyeron 29 pacientes. La acidosis y letargia fueron las manifestaciones más frecuentes. La edad de inicio de síntomas en el grupo neonatal fue de 2 días (62%) y en los tardíos fue de 6.7 meses (38%). Ninguno de los pacientes fue detectado mediante tamiz neonatal y sus edades al diagnóstico fueron de 7.6 meses en los neonatos y de 14.2 meses en los tardíos. Se identificaron 21 variantes distintas del gen *MMUT*, conformando 20 genotipos diferentes, siendo el más frecuente el c.322C>T(;)322C>T. Se encontraron 26 variantes con estudios cinéticos, entre ellas, la variante c.982C>T o p.(Leu328Phe), mostró una dramática reducción de la actividad enzimática.

CONCLUSIONES: Se resalta la elevada frecuencia de AMM neonatal en pacientes del INP, lo que refuerza la necesidad de capacitación médica para su detección temprana. Además, se evidencian dificultades en la correlación genotipo-fenotipo, reforzando la importancia de realizar ensayos enzimáticos.

PALABRAS CLAVE: enfermedades raras, errores innatos del metabolismo, acidemias orgánicas, enfermedades monogénicas, acidosis metabólica.

Abstract

INTRODUCTION: Methylmalonic acidemia (MMA) is caused by methylmalonyl-CoA mutase (MUT) deficiency due to the presence of pathogenic variants in the *MMUT* gene. Knowledge about Mexican *MMUT* variants and their correlation with the clinical picture and enzymatic activity is limited.

¹ Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz.

² Laboratorio de Biomoléculas y Salud Infantil. Instituto Nacional de Pediatría.

ORCID

<https://orcid.org/0009-0001-7309-2773>
<https://orcid.org/0000-0001-8230-4611>
<https://orcid.org/0009-0001-0314-4937>
<https://orcid.org/0000-0001-6874-8662>
<https://orcid.org/0000-0003-0058-8273>
<https://orcid.org/0000-0003-0470-1069>
<https://orcid.org/0000-0001-7469-3420>

Recibido: 03 de marzo 2025

Aceptado: 19 de junio 2025

Correspondencia

Cynthia Fernández-Lainez
cfernandezl@pediatria.gob.mx
Gabriel López-Velázquez
glv_1999@ciencias.unam.mx

Este artículo debe citarse como: Ramírez-Pérez A, Vela-Amieva M, Valdez-Ortega E, Guillén-López S, López-Mejía L, López-Velázquez G, Cynthia Fernández-Lainez C. Acidemia metilmalónica por deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa (MUT) en México: caracterización clínica, bioquímica y molecular en una cohorte pediátrica. Acta Pediatr Méx 2025; 46 (5): 474-484.

OBJECTIVE: To describe the characteristics of patients with MUT deficiency from the National Institute of Pediatrics (NIP) and to review the literature studies of MUT enzymatic activity.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective analysis of AMM patients' records was performed. The patients were categorized according to their age at symptoms onset as neonatal or late.

RESULTS: Twenty-nine patients were included. Acidosis and lethargy were the more frequent manifestations. The age at symptoms onset in the neonatal group was 2 days (62%) and in the late group was 6.7 months (38%). No patients were detected through newborn screening (NBS); their age at diagnosis was 7.6 months in the neonates and 14.2 months in the late group. Twenty-one variants in *MMUT* were detected, constituting 20 different genotypes, with the most frequent being c.3222C>T(;)322C>T. Twenty-six variants with enzymatic studies were found; among them, the variant c.982C>T or p.(Leu328Phe) showed a dramatic reduction in enzymatic activity, compared to the wild-type enzyme.

CONCLUSIONS: We highlight the high frequency of neonatal AMM in patients from NIP, underscoring the need for physicians to be trained to detect neonatal AMM early. Furthermore, the difficulties in establishing a genotype-phenotype correlation are evident, highlighting the importance of determining enzyme activity.

KEYWORDS: rare diseases, inborn errors of metabolism, organic acidemias, monogenic diseases, metabolic acidosis.

INTRODUCCIÓN

La acidemia metilmalónica (AMM, fenotipo MIM 251000) es un error innato del metabolismo (EIM) de herencia autosómica recesiva que pertenece al grupo de las acidemias orgánicas. Se clasifica en dos formas principales: la AMM aislada, causada en su mayoría por defectos en el gen *MMUT*, mismo que codifica para la enzima metilmalonil-CoA mutasa (MUT, EC 5.4.99.2); y la AMM secundaria a defectos en la captación, transporte o metabolismo de la cobalamina (vitamina B12), en su forma activa (adenosilcobalamina, AdoCbl¹). La enzima MUT cataliza la reacción de isomerización de metilmalonil-CoA a succinil-CoA, este último se incorpora al ciclo de Krebs para la posterior obtención de energía².

La mayoría de los casos de AMM se deben a la presencia de variantes patogénicas en *MMUT*, gen localizado en el brazo corto del cromosoma 6, con 13 exones y aproximadamente 35 Kb de longitud. Hasta la fecha, se han descrito cerca de 233 variantes patogénicas del gen *MMUT*³.

El bloqueo metabólico causado por la actividad deficiente de MUT provoca la acumulación de metabolitos tóxicos, como los ácidos metilmalónico y metilcítrico, así como propionilcarnitina y propionilglicina⁴. Esta acumulación interfiere con múltiples vías metabólicas, generando alteraciones en la gluconeogénesis, el ciclo de Krebs, el ciclo de la urea y la producción de energía mitocondrial, lo cual se asocia con estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y alteración

en la acilación de proteínas², causando toxicidad directa sobre múltiples tejidos tales como el riñón, cerebro, corazón, médula ósea e incluso el páncreas². Por lo que esta enfermedad se considera una catástrofe metabólica energética e inflamatoria⁵⁻⁷.

Los principales datos clínicos de la AMM son: vómitos recurrentes, episodios repetidos de deshidratación, hipotonía muscular, dificultad respiratoria, alteraciones del estado de alerta (somnolencia, letargo, estupor o coma), crisis convulsivas, cardiomiopatía, pancreatitis, hepatomegalia, insuficiencia renal, anemia, leucopenia o pancitopenia, así como retraso en el crecimiento y neurodesarrollo. Bioquímicamente, las características primordiales son acidosis metabólica e hiperamonemia, pero también puede haber cetosis e hiperglicinemia^{1,8}. Cuando la AMM no es diagnosticada y tratada de manera oportuna, produce discapacidad intelectual y motora, insuficiencia renal y puede llevar a la muerte prematura².

El diagnóstico bioquímico de la AMM se basa en la cuantificación de los metabolitos tóxicos acumulados, pero la identificación del gen afectado requiere del análisis genético. La secuenciación de nueva generación ha demostrado ser el método más eficiente para confirmar la enfermedad y analizar sus bases moleculares^{9,10}.

La AMM puede detectarse mediante el tamiz neonatal ampliado, que utiliza la propionilcarnitina (C3) como biomarcador, el cual es cuantificado mediante espectrometría de masas en tándem¹. No obstante, el tamiz neonatal obligatorio en México no contempla la detección de esta patología. Como consecuencia, la mayoría de los casos de AMM en México son diagnosticados de manera tardía, y los niños con esta enfermedad suelen llegar en crisis de grave descompensación metabólica a los hospitales pediátricos, especialmente a los servicios de urgencias¹¹.

Actualmente, el tratamiento más utilizado para la AMM es nutricional y consiste en proporcionar una dieta limitada en proteína para disminuir la acumulación de aminoácidos propiogénicos y adecuada en energía para evitar el catabolismo endógeno¹²⁻¹⁴. Se debe administrar L-carnitina en dosis de 50-100 mg/kg/día y dar un suplemento de 1000 mcg de hidroxycobalamina, especialmente en aquellos pacientes con actividad enzimática residual. Cuando los pacientes presentan hiperamonemia crónica se debe administrar un depurador de nitrógeno como el benzoato de sodio o fenilbutirato en dosis de 250 a 500 mg/kg/d, o el ácido carglúmico (50 mg/kg/día)^{12,15}. Existen otras opciones de tratamiento tales como el trasplante hepático, o el trasplante hepato-renal, con distintos resultados^{16,17}.

La actividad enzimática residual de MUT depende del tipo de variantes patogénicas que constituyen el genotipo de cada paciente. Algunas variantes provocan una pérdida total de la actividad enzimática (*mut*⁰), mientras que otras permiten mantener una actividad residual parcial (*mut*¹). La determinación de la actividad de MUT permite clasificar a los pacientes en *mut*⁰ y *mut*¹. La presentación más frecuente de AMM es la forma de inicio temprano (fenotipo neonatal) y se asocia a la deficiencia total *mut*⁰, esta forma de la enfermedad sigue siendo la predominante en poblaciones sin acceso temprano al diagnóstico¹. La determinación enzimática es técnicamente compleja y únicamente está disponible en pocos centros especializados en el mundo^{1,19,20}. Esta limitación hace que, en la práctica clínica, la clasificación funcional de los pacientes dependa principalmente del análisis genético y del fenotipo observado¹⁹. En la población mexicana, las variantes de *MMUT* causantes de AMM y su correlación con la actividad enzimática son poco conocidas⁶.

El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas, bioquímicas y moleculares de una cohorte de pacientes con AMM

por deficiencia de MUT, diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría. Asimismo, busca sensibilizar al personal de salud, en particular a quienes atienden recién nacidos, sobre la importancia de sospechar tempranamente este diagnóstico. Además, con el propósito de aportar información funcional sobre las variantes patogénicas del gen *MMUT* previamente caracterizadas, se realizó una revisión de la literatura enfocada en estudios de actividad enzimática en la enzima MUT expresada in vitro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población estudiada. Se analizaron los datos clínicos de los expedientes de pacientes con deficiencia de MUT confirmada por estudio molecular, y que forman parte de la cohorte de pacientes con AMM del proyecto con registro 2024/032. Los pacientes fueron categorizados según la edad de inicio de sus síntomas en dos grupos: de inicio temprano, dentro de los primeros 30 días de vida (fenotipo neonatal) y de inicio tardío (fenotipo tardío).

Revisión de la actividad enzimática de las distintas variantes de *MMUT*. Se realizó una revisión en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Scopus, Google Scholar y la Biblioteca Digital UNAM. El intervalo de búsqueda fue de 1980 hasta la actualidad. Se incluyeron los términos en inglés: *methylmalonyl-CoA mutase*, *recombinant MUT*, *mutagenesis of methylmalonyl-CoA mutase*, *in vitro protein expression*, *MMUT gene* y *variant of uncertain significance*. Se seleccionaron estudios sobre la sobreexpresión de la MUT recombinante en su forma silvestre y en mutantes generadas por mutagénesis dirigida, utilizando sistemas de expresión en bacterias y levaduras. Se consultaron bases de datos especializadas en variantes genéticas asociadas a enfermedades humanas, como ClinVar, BRENDA Enzymes y Leiden Open Variation Database (LOVD). Se recopilamos datos sobre el fenotipo expresado, la clasificación (patogénica, probablemente

patogénica o variant of uncertain significance (VUS), el fenotipo funcional *mut⁰* y *mut¹*) y los parámetros cinéticos y fisicoquímicos de las enzimas silvestres y mutantes.

Estadística. Se realizó estadística descriptiva de las características clínicas y bioquímicas de los pacientes. La distribución de los datos se determinó mediante la prueba de Shapiro–Wilk. Para los datos con distribución normal se reportó el promedio $\pm$ desviación estándar, los datos con distribución no paramétrica se presentaron como mediana más intervalo intercuartil. Para investigar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de presentación neonatal y tardía, se realizó la prueba U de Mann–Whitney. Todos estos análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa GraphPad Prism, versión 10.4.1 (532).

Consideraciones éticas. El estudio se realizó siguiendo las disposiciones de la Declaración de Helsinki, y el proyecto fue aprobado por los comités de investigación, ética en investigación y bioseguridad.

RESULTADOS

Se encontraron 29 pacientes con AMM por deficiencia de MUT, 14 niñas y 15 niños. La edad promedio de inicio de síntomas general fue de 2.5 meses, con un mínimo de un día y un máximo de 12 meses. Dieciocho pacientes debutaron en la etapa neonatal (62%), con edad de inicio de síntomas de 2 días. Los once pacientes restantes (38%) que corresponden a formas tardías, iniciaron síntomas en promedio a los 6.7 meses en las etapas de lactantes entre 1 y 12 meses. En los pacientes con fenotipo neonatal, el diagnóstico de AMM se confirmó a una edad promedio de 7.6 meses, mientras que, en aquellos con fenotipo de inicio tardío, la confirmación diagnóstica ocurrió a los 14.2 meses. En términos generales, la odisea diagnóstica tuvo una duración promedio de 7.5 meses.

La C3 al momento del diagnóstico en el grupo neonatal tuvo un promedio de 23.8 mmol/L (mínimo de 4 y un máximo de 50.8, valor de corte, < 2.5 mmol/L) y en los tardíos, el promedio fue de 15.5 mmol/L (mínimo de 2.5 y un máximo de 30.6, valor de corte < 2.5 mmol/L) (**figura 1A**).

La glicina al momento del diagnóstico en el grupo neonatal fue de 438.9 mmol/L (mínimo de 189.2 y máximo de 787.7, valor de corte < 629 mmol/L). En los casos tardíos, el promedio fue de 449.6 mmol/L (mínimo 216.6, máximo 865.9, valor de corte < 677 mmol/L) (**figura 1B**).

Los datos clínicos al momento del diagnóstico se muestran en el **cuadro 1**. En el **cuadro 2**, se muestran las variantes del gen *MMUT* encontradas en la población estudiada, destacando como más frecuente la c.322C>T o p.(Arg108Cys), con un total de 22/58 alelos (37.9%), seguida de la c.289G>A o p.(Gly94-Arg), con 6/58 alelos (10.3%).

Se encontraron 21 variantes distintas, con 9/21 (42.9%) de pérdida de sentido, 6/21 (28.6%) sin

sentido; 5/21 (23.8%) inserciones-deleciones en sentido o cambio en el marco de lectura, y una de defecto del corte y empalme de intrones y exones.

En el **cuadro 3**, se muestran los genotipos de la población estudiada, siendo el c.3222C>T(;)322C>T el más frecuente, con 6 pacientes. Cuatro de estos fueron de inicio neonatal y 2 de inicio tardío.

Como resultado de la búsqueda en la literatura, se encontraron 29 artículos, de los cuales 26 fueron eliminados por no cumplir con los criterios de inclusión, los 2 restantes se revisaron y se colectaron los datos mencionados. En el **cuadro 4** se muestran las diferentes enzimas mutantes MUT conocidas, y sus parámetros cinéticos tales como actividad enzimática y grado de afinidad por su cofactor (Km por cofactor) así como los parámetros de la enzima silvestre (Wt, por sus siglas en inglés). En comparación con la actividad de la enzima Wt, cuyo valor normal es de 20.2 nmol/min/mg de proteína, en las mutantes se observa que el grado de afecta-

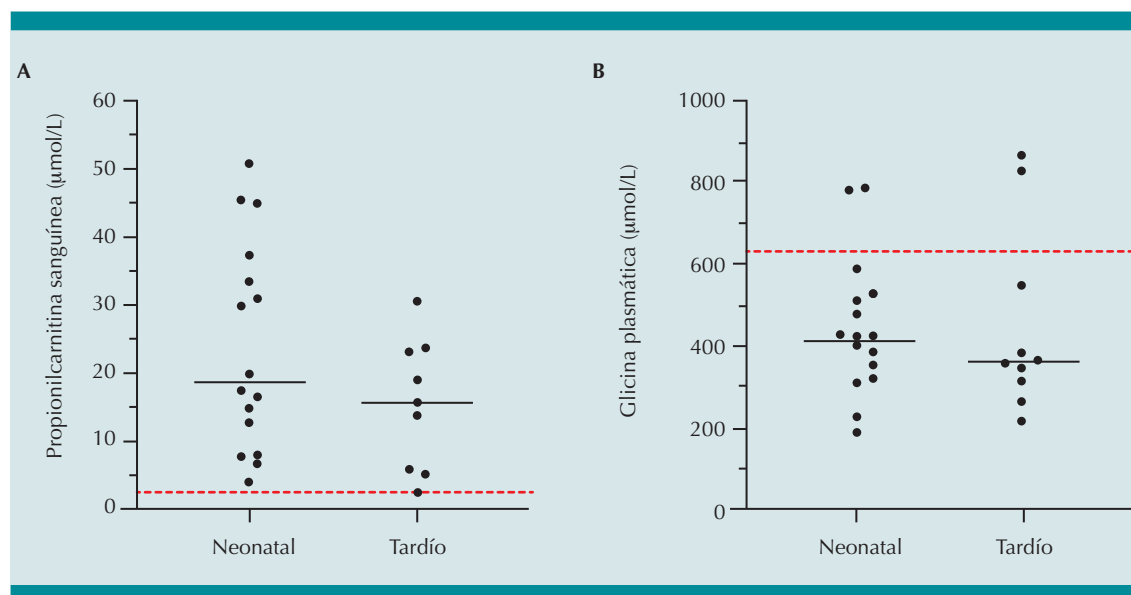


Figura 1. Concentraciones sanguíneas de propionilcarnitina (C3) (**panel A**) y de glicina (**panel B**), en μmol/L. Las líneas rojas punteadas indican los valores de corte para cada analito.

Cuadro 1. Principales síntomas y datos bioquímicos encontrados en los pacientes con AMM en pacientes mexicanos atendidos en el INP (n=29)

Sistema afectado	Síntomas y datos bioquímicos	Inicio neonatal (N=18) (%)	Inicio tardío (N=11) (%)
Gastrointestinal	Vómito	14 (77.8)	7 (63.6)
	Deshidratación	13 (72.2)	4 (36.4)
	Dificultades de alimentación	11 (61)	7 (63.6)
	Ictericia	10 (55.5)	2 (18.2)
	Succión débil	8 (44.4)	3 (27.3)
	Desnutrición	7 (38.8)	3 (27.3)
	Diarrea	7 (38.9)	3 (27.3)
	Estreñimiento	2 (38.9)	1 (9.1)
	Hepatomegalia	2 (38.9)	2 (18.2)
Neurológico	Letargo	16 (88.9)	6 (54.5)
	Retraso en el desarrollo neurológico	10 (55.5)	4 (36.4)
	Hipotonía	9 (50)	3 (27.3)
	Irritabilidad	8 (44.4)	4 (36.4)
	Convulsiones	7 (38.8)	4 (36.4)
	Coma	3 (16.7)	1 (9.1)
	Espasticidad	2 (38.9)	1 (9.1)
	Distonía	2 (38.9)	0
Cardio-pulmonar	Disnea	11 (61.1)	4 (36.4)
	Taquipnea	6 (33.3)	6 (54.5)
	Taquicardia	3 (16.7)	1 (9.1)
	Apnea	2 (38.9)	0
	Bradicardia	1 (5.5)	0
Renal	Lesión renal aguda	2 (38.9)	1 (9.1)
	Acidosis tubular renal	2 (38.9)	0
Infeccioso	Fiebre	10 (55.5)	3 (27.3)
	Neumonía	6 (33.3)	2 (18.2)
	Sepsis	5 (27.8)	0
	Infecciones recurrentes	5 (27.8)	5 (45.4)
Sanguíneo	Anemia	10 (55.5)	7 (63.6)
	Leucopenia	9 (50)	5 (45.4)
	Trombocitopenia	4 (22.2)	1 (9.1)
Bioquímico	Acidosis	17 (94.4)	11 (100)
	Hiperamonemia	12 (66.7)	5 (45.4)
	Brecha aniónica sérica elevada	10 (55.5)	8 (72.7)
	Acidosis láctica	6 (33.3)	5 (45.4)
	Hipoglucemia	6 (33.3)	4 (36.4)
	Cetosis	4 (22.2)	3 (27.3)
	Hiperglucemia	4 (22.2)	2 (18.2)

Cuadro 2. Variantes en MMUT encontradas en pacientes mexicanos con AMM⁶

Variante					
c.DNA	Exon	Proteína	Clasificación	Clasif. Patogenicidad	# alelos % variante
c.322C>T	2	p.(Arg108Cys)	Pérdida de sentido (missense)	Patogénica	22 37.9
c.280G>A	2	p.(Gly94Arg)			6 10.3
c.607G>A	3	p.(Gly203Arg)			4 6.9
c.2080C>T	12	p.(Arg694Trp)			3 5.2
c.330T>G	2	p.(Tyr110*)	Sin sentido (nonsense)	Probablemente patogénica	2 3.4
c.682C>T	3	p.(Arg228*)			2 3.4
c.842T>C	4	p.(Leu281Ser)	Pérdida de sentido (missense)	2 3.4	
c.1022dupA	5	p.(Asn341Lysfsx20)	Inserciones y deleciones en sentido o cambio en el marco de lectura (In-frame and frameshift indels)	Patogénica	2 3.4
c.1445-1G>T	7	p.(?)	Defecto del corte y empalme de intrones y exones (Splicing defect)		2 3.4
c.1846C>T	11	p.(Arg616Cys) ^a	Pérdida de sentido (missense)	Probablemente patogénica	2 3.4
c.91C>T	2	p.(Arg31*)	Sin sentido (nonsense)	Patogénica	1 1.7
c.385+3_385+4insTAACGGT	12	p.(?)	Inserciones y deleciones en sentido o cambio en el marco de lectura (In-frame and frameshift indels)		1 1.7
c.406G>T	3	p.(Val136Phe)	Pérdida de sentido (missense)		1 1.7
c.589G>A	3	p.(Ala197Thr)			1 1.7
c.671_678dupAATTATG	3	p.(Val227Asnfsx16)	Inserciones y deleciones en sentido o cambio en el marco de lectura (In-frame and frameshift indels)	1 1.7	
c.970G>A	5	p.(Ala327Thr)	Pérdida de sentido (missense)	1 1.7	
c.1476C>A	7	p.(Tyr492*)	Sin sentido (nonsense)	1 1.7	
c.1739_1746delATCGAATG	10	p.(Asp580fs)	Inserciones y deleciones en sentido o cambio en el marco de lectura (In-frame and frameshift indels)	Probablemente patogénica	1 1.7
c.1891delG	11	p.(Ala631Glnfsx17) ^a	Inserciones y deleciones en sentido o cambio en el marco de lectura (In-frame and frameshift indels)		1 1.7
c.2179C>T	13	p.(Arg727*)	Sin sentido (nonsense)		1 1.7
c.1531C>T	8	p.(Arg511*)			1 1.7
					58 100

Abreviaturas: I, intrón. ^a variantes que no habían sido previamente reportadas en la literatura.

Cuadro 4. Parámetros cinéticos y clasificación patogénica de variantes de MUT, determinados in vitro en modelo bacteriano

Variante		Fenotipo bioquímico observado	Clasificación de patogenicidad*	Actividad enzimática específica (nmol/min/mg prot)	Km por cofactor AdoCbl (nmol/L)	Referencia
DNA	Proteína					
Proteína silvestre (Wt)			No aplica	20.2	4.74 / 28	
c.257C>T	p.(Pro86Leu)	mut ⁻	Sin clasificar	16	3014	
c.281G>T	p.(Gly94Val)	mut ⁻	Patogénica	--	-- / 14,000	
c.299A>G	p.(Tyr100Cys)	mut ⁻	Patogénica/Probablemente patogénica	12.1	3648	
c.572C>A	p.(Ala191Glu)	mut ^o	Patogénica	0.17	--	
c.654A>C	p.(Gln218His)	mut ^o	Probablemente patogénica	0.09	--	
c.655A>T	p.(Asn219Tyr)	mut ^o	Patogénica	0.24	--	
c.691T>A	p.(Tyr231Asn)	mut ⁻	Probablemente patogénica	12.2	6020 / 9,000	
c.947A>G	p.(Tyr316Cys)	mut ⁻	Patogénica/Probablemente patogénica	3.64	19.8	
c.982C>T	p.(Leu328Phe)	mut ^o	Patogénica/probablemente patogénica	0.05	--	
c.1031C>T	p.(Ser344Phe)	mut ⁻	Sin clasificar	0.62	36.4	
c.1097A>G	p.(Asn366Ser)	mut ⁻	VUS	0.59	219	
c.1106G>A	p.(Arg369His)	mut ^o	Patogénica	0.27	-- / 13,000	
c.1160C>T	p.(Thr387Ile)	mut ⁻	Patogénica	1.84	66.6	
c.1276G>A	p.(Gly426Arg)	mut ⁻	Patogénica/Probablemente patogénica	2.59	9261	19, 29
c.1718T>C	p.(Phe573Ser)	mut ⁻	Patogénica/probablemente patogénica	1.22	21.4	
c.1843C>A	p.(Pro615Thr)	mut ^o	Patogénica	0.22	--	
c.1844C>T	p.(Pro615Leu)	mut ^o	Patogénica	0.09	--	
c.1867G>C	p.(Gly623Arg)	mut ⁻	Patogénica/Probablemente patogénica	--	-- / 45,000	
c.1898T>G	p.(Val633Gly)	mut ⁻	Clasificaciones contradictorias de patogenicidad	10.2	1016	
c.1943G>A	p.(Gly648Asp)	mut ⁻	Patogénica	17.2	6612	
c.2033A>G	p.(His678Arg)	mut ⁻	Probablemente patogénica	--	1,800	
c.2080C>T	p.(Arg694Trp)	mut ⁻	Patogénica	0.73	45.9	
c.2081G>T	p.(Arg694Leu)	mut ⁻	Sin clasificar	0.54	84.1	
c.2099T>A	p.(Met700Lys)	mut ⁻	Patogénica/Probablemente patogénica	0.67	376	
c.2150G>T	p.(Gly717Val)	mut ⁻	Patogénica	5.45	8484 / 20,000	
c.2206C>T	p.(Leu736Phe)	mut ⁻	Sin clasificar	2.66	221	

* De acuerdo a ClinVar. VUS, variante de significado incierto. -- No determinado

ción de la enzima es variable, por ejemplo, la mutante p.(Pro86Leu) producida por la variante c.257C>T, presentó una actividad enzimática de 16 nmol/min/mg de proteína, mientras que la mutante p.(Leu328Phe), originada por la variante c.982C>T, mostró una dramática reducción de la actividad (0.05 nmol/min/mg). Los valores de Km de las proteínas mutantes, comparados con la enzima Wt, cuya afinidad normal por el cofactor es 4.74 nmol/L, mostraron una disminución importante. En particular, la mutante p.(Gly623Arg), presentó una reducción de la afinidad de 9,493 veces en comparación con la enzima Wt.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este trabajo sobre una cohorte de 29 pacientes con AMM por deficiencia de MUT subrayan la importancia de hacer un diagnóstico temprano y preciso para mejorar el pronóstico de esta enfermedad. Nuestro estudio corrobora que la AMM es un error innato del metabolismo con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, lo que dificulta su identificación oportuna y prolonga la odisea diagnóstica.

En la cohorte analizada, la edad de inicio de síntomas de los pacientes fue de 2.5 meses, con un mínimo de un día y máximo de 12 meses. Esta variabilidad refleja la heterogeneidad clínica de la enfermedad. Al estratificar por fenotipo de presentación, observamos que los pacientes con inicio neonatal desarrollaron síntomas en un promedio de los 2 días de vida, mientras que los de inicio tardío a los 6.7 meses. En este trabajo se encontró un mayor número de casos con fenotipo neonatal (18/29, 62%) que con tardío (11/29, 38%), además los pacientes con fenotipo neonatal presentaron más síntomas, excepto los datos bioquímicos, la taquipnea y las infecciones recurrentes, que fueron más frecuentes en los pacientes con inicio tardío de síntomas (**cuadro 1**). Lo anterior, corrobora lo

ya descrito en la literatura, que establece que los fenotipos neonatales son más severos y con síntomas más graves, y generalmente corresponden al fenotipo mut⁰¹.

Desde el punto de vista de los marcadores diagnósticos, los niveles de C3 y la elevación de glicina plasmática son consistentes con el perfil metabólico característico de la AMM²¹. En los pacientes neonatales, el nivel promedio de C3 fue de 23.8 µmol/L (intervalo: 4-50.8 µmol/L), significativamente superior al valor de referencia (< 2.5 µmol/L). En los casos de inicio tardío, aunque los valores de C3 fueron más bajos (15.5 µmol/L en promedio), seguían estando por arriba del valor de referencia mencionado. De manera similar, los valores de glicina estuvieron elevados en ambos grupos, pero algunos pacientes tuvieron valores de glicina dentro de límites normales (**figura 1**).

El análisis genético identificó un total de 21 variantes en el gen *MMUT*, de las cuales la variante c.3822C>T o p.(Arg108Cys) fue la más frecuente. El alto número de variantes encontradas es consistente con estudios previos y corrobora la diversidad genética de esta enfermedad^{19,22,23}.

El genotipo c.322C>T(;)322C>T, correspondiente a la variante p.Arg108Cys(;)Arg108Cys fue el más frecuentemente observado, presente en 6 pacientes. De estos, 4 presentaron un fenotipo neonatal, mientras que 2 manifestaron un fenotipo de inicio tardío (**cuadro 3**). Este genotipo fue previamente reportado en diez pacientes con ancestría hispana,^{22,24,25} y en un paciente iraní²⁶. De estos 11 pacientes únicamente se reportó la edad de inicio en 6, y es importante destacar que, en tres de ellos, la edad de presentación fue neonatal y en los otros tres la presentación fue tardía, lo cual coincide con nuestros hallazgos. Esto sugiere un fenotipo heterogéneo para este genotipo.

En este estudio identificamos el genotipo c.322C>T(;)280G>A o p.Arg108Cys(;)Gly94Arg

en tres pacientes: dos con fenotipo neonatal y uno de inicio tardío. Este genotipo fue reportado previamente por Worgan y colaboradores en población de inmigrantes mexicanos en Canadá, con variabilidad en la presentación neonatal y tardía²², en concordancia con nuestros hallazgos. Asimismo, en un paciente con fenotipo tardío encontramos el genotipo c.1846C>T(;)1846C>T o p.Arg616Cys(;)Arg616Cys, descrito previamente por Worgan y cols. en un paciente hispano con fenotipo tardío, clasificado como mut⁻. Esta variante se ubica en el dominio de unión a AdoCbl, donde la mayoría de las mutaciones suelen asociarse con cuadros clínicos menos severos que aquellas localizadas en el dominio de unión al sustrato. Por otro lado, uno de nuestros pacientes presentó el genotipo c.2080C>T(;)2080C>T o p.Arg694Trp(;)Arg694Trp, también localizado en el dominio de unión a AdoCbl. Este caso se manifestó con fenotipo tardío, coincidiendo con reportes previos en pacientes de Medio Oriente²⁷. Finalmente, en algunos pacientes con fenotipo tardío resulta difícil explicar este patrón clínico, pues presentan genotipos heterocigotos compuestos cuyas variantes, en estado homocigoto, se han descrito en casos con fenotipo neonatal.

Nuestros resultados, en conjunto con los hallazgos reportados en la literatura, corroboran las dificultades para establecer una correlación genotipo-fenotipo en la AMM, y subrayan la necesidad de hacer ensayos enzimáticos para determinar el tipo de AMM (mut⁰ o mut⁻).

CONCLUSIÓN

Los hallazgos de este estudio destacan la elevada frecuencia de la presentación neonatal de la AMM por deficiencia de MUT, lo que refuerza la necesidad de sensibilizar y capacitar al personal de salud para que reconozcan oportunamente esta enfermedad. La odisea diagnóstica promedio de 7.5 meses indica que los casos no están siendo detectados a tiempo, lo que expone a los pacientes a crisis metabólicas severas con

potencial impacto neurológico y funcional a largo plazo, y elevada mortalidad. Dado que en México el tamiz neonatal ampliado aún no está implementado de manera universal, la sospecha clínica sigue siendo el pilar fundamental para el diagnóstico temprano²⁸. Por ello, es imperativo que los médicos pediatras, neonatólogos, y especialistas en urgencias reciban capacitación continua sobre la presentación clínica de los errores innatos del metabolismo, particularmente en recién nacidos con síntomas inespecíficos tales como rechazo el alimento, letargo, acidosis o crisis metabólicas sin causa aparente. Finalmente, resaltamos que el análisis genético y enzimático debe ser promovido como herramienta complementaria para la confirmación diagnóstica y la determinación del tipo de AMM.

REFERENCIAS

1. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia. [Internet] Seattle (WA): University of Washington, Seattle. In, Adam MP, Feldman J, Mirza GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, Editors. GeneReviews®; 1993-2023, Seattle, USA, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231/> (accessed on February 3th, 2025).
2. Head PE, Meier JL, Venditti CP. New insights into the pathophysiology of methylmalonic acidemia. *J Inher Metab Dis* 2023;46: 436-449.
3. Fokkema IF, Taschner PE, Schaafsma GC, Celli J, Laros JF, den Dunnen JT. LOVD v.2.0: the next generation in gene variant databases. *Hum Mutat* 2011;32: 557-63.
4. Armstrong AJ, Collado MS, Henke BR, Olson MW, Hoang S.A, Hamilton CA, et al. A novel small molecule approach for the treatment of propionic and methylmalonic acidemias. *Mol Genet Metab* 2021;133: 71-82.
5. Hörster F, Tuncel AT, Gleich F, Plessl T, Froese SD, Garbade SF, et al. Delineating the clinical spectrum of isolated methylmalonic acidurias: cblA and mut. *J Inher Metab Dis* 2021;44: 193-214.
6. Fernández-Lainez C, Vela-Amieva M, Reyna-Fabián M, Fernández-Hernández L, Guillén-López S, López-Mejía L, et al. Isolated methylmalonic acidemia in Mexico: Genotypic spectrum, report of two novel MMUT variants and a possible synergistic heterozygosity effect. *Mol Genet Metab Rep* 2024;41: 101155.
7. Dos Reis BG, Becker GS, Marchetti DP, de Moura Coelho D, Sitta A, Wajner M, et al. Neurodegenerative biomarkers and inflammation in patients with propionic and methylmalonic acidemias: effect of L-carnitine treatment. *Metab Brain Dis* 2024;40: 6.

8. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. [Internet]. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, (accessed on February 03, 2025). <https://omim.org/entry/251000?search=methylmalonic%20acidemia&highlight=%28acidaemia%7Cacidaemia%29%2Cmethylmalonic>.
9. Shakiba M, Keramatipour M. Effect of whole exome sequencing in diagnosis of inborn errors of metabolism and neurogenetic disorders. *Iran J Child Neurol* 2018;12: 7-15.
10. Marom D, Mory A, Reytan-Miron S, Amir Y, Kurolap A, Cohen JG, et al. National rapid genome sequencing in neonatal intensive care. *JAMA Netw Open* 2024;7: e240146-e240146.
11. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Vela-Amieva M, Guillén-López S, Belmont-Martínez L, López-Mejía L, et al. A Review of Disparities and Unmet Newborn Screening Needs over 33 Years in a Cohort of Mexican Patients with Inborn Errors of Intermediary Metabolism. *Int J Neonatal Screen* 2023;9: 59.
12. Fraser JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update. *Curr Opin Pediatr* 2016;28: 682-693.
13. Singh R, Rohr F. Southeast Regional Genetics Network/ Genetic Metabolic Dietitians International SERN/GMDI Management guidelines portal. [Internet] The Nutrition Management Guideline for individuals with propionic acidemia. Atlanta GA, USA. Available online: <https://managementguidelines.net/guidelines.php/104/PROP%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.2> (accessed on January 23th, 2025).
14. Myles JG, Manoli I, Venditti CP. Effects of medical food leucine content in the management of methylmalonic and propionic acidemias. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018;21: 42-48.
15. Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. *J Inherit Metab Dis* 2021;44: 566-592.
16. Chakrapani A, Stojanovic J, Vara R, De Nictolis F, Spada M, Dionisi-Vici C. Safety, efficacy, and timing of transplantation (s) in propionic and methylmalonic aciduria. *J Inherit Metab Dis* 2023;46: 466-481.
17. Minnee RC, Sakamoto S, Fukuda A, Uchida H, Hirukawa K, Honda M, et al. Long-Term Outcomes of Living Donor Liver Transplantation for Methylmalonic Acidemia. *Pediatr Transplant* 2024;28: e14834.
18. Willard HF, Rosenberg LE. Inherited methylmalonyl CoA mutase apoenzyme deficiency in human fibroblasts: evidence for allelic heterogeneity, genetic compounds, and codominant expression. *J Clin Invest* 1980;65: 690-698.
19. Forny P, Froese DS, Suormala T, Yue WW, Baumgartner MR. Functional Characterization and Categorization of Missense Mutations that Cause Methylmalonyl-CoA Mutase (MUT) Deficiency. *Hum mutat* 2014;35: 1449-1458.
20. Forny P, Bonilla X, Lamparter D, Shao W, Plessl T, Frei C, et al. Integrated multi-omics reveals anaplerotic rewiring in methylmalonyl-CoA mutase deficiency. *Nat Metab* 2023;5: 80-95.
21. Fenton W, Gravel R, Rosenblatt D. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In *The online metabolic and molecular bases of inherited disease*, Scriver C, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. Eds; McGraw-Hill: New York, 2019; Volume 2, pp. 2165-2193.
22. Worgan LC, Niles K, Tirone JC, Hofmann A, Verner A, Sammak A, et al. Spectrum of mutations in mut methylmalonic acidemia and identification of a common Hispanic mutation and haplotype. *Hum mutat* 2006;27: 31-43.
23. Acquaviva C, Benoist JF, Pereira S, Callebaut I, Koskas T, Porquet D, et al. Molecular basis of methylmalonyl-CoA mutase apoenzyme defect in 40 European patients affected by mut⁰ and mut⁻ forms of methylmalonic acidemia: Identification of 29 novel mutations in the MUT gene. *Hum Mutat* 2005;25: 167-176.
24. Chu J, Pupavac M, Watkins D, Tian X, Feng Y, Chen S, et al. Next generation sequencing of patients with mut methylmalonic aciduria: Validation of somatic cell studies and identification of 16 novel mutations. *Mol Genet Metab* 2016; 118: 264-271.
25. Harrington EA, Sloan JL, Manoli I, Chandler RJ, Schneider M, McGuire PJ, et al. Neutralizing antibodies against adeno-associated viral capsids in patients with mut methylmalonic acidemia. *Hum Gene Ther* 2016;27: 345-353.
26. Jafari M, Karami F, Setoodeh A, Rahmanifar A, Bagherian H, Alaei MR, et al. Identification of novel mutations in the MMAA and MUT genes among methylmalonic aciduria families. *Iran J Child Neurol* 2023; 27: 397.
27. Lempp TJ, Suormala T, Siegenthaler R, Baumgartner ER, Fowler B, Steinmann B, et al. Mutation and biochemical analysis of 19 probands with mut⁰ and 13 with mut⁻ methylmalonic aciduria: identification of seven novel mutations. *Mol Genet Metab* 2007;90: 284-290.
28. García-Velarde PM, Sánchez-Verdigel I, Tavera-Rodríguez MG, Navarro-Ramírez AC. Acidemia metil malónica en un lactante de 3 meses de edad. *Acta Ped Mex* 2024;45: 34-40.
29. Janata J, Kogekar N, Fenton WA. Expression and kinetic characterization of methylmalonyl-CoA mutase from patients with the mut⁻ phenotype: evidence for naturally occurring interallelic complementation. *Hum Mol Genet* 1997;6: 1457-1464.

Ensayos clínicos Clinical trials.

Isabel Medina-Vera¹, Silvestre García-de la Puente², Alejandro González-Garay¹, Chiharu Murata³, Luisa Díaz-García¹

Resumen

ANTECEDENTES: Los ensayos clínicos son definidos como un estudio de investigación prospectivo en participantes humanos que generalmente se utiliza para evaluar la seguridad y eficacia de tratamientos o intervenciones.

OBJETIVO: Ofrecer a los médicos y a otros profesionales de la salud una introducción actualizada de los conceptos y herramientas estadísticas de estudio de ensayos clínicos.

DESCRIPCIÓN: Los ensayos clínicos pueden plantearse de forma diversa, desde la estructura de tratamiento en donde se encuentran los ensayos de diseño en paralelo, diseño de tratamiento sucesivo o diseño de ensayos alternativos, sin embargo, para realizar un ensayo clínico sin sesgos, es necesario que el estudio tome en cuenta el tipo de muestreo a utilizar, el tipo de asignación, y el cegamiento; para posteriormente enfocarse en la validez interna del estudio y en el efecto del tratamiento.

CONCLUSIONES: Los ensayos clínicos han contribuido de manera considerable a la mejora de la atención del paciente, sin embargo, estos deben realizarse bajo planteamientos científicos y metodológicos adecuados que aseguren la validez de los resultados.

PALABRAS CLAVE: ensayo clínico, asignación, muestreo, cegamiento, validez interna, efecto del tratamiento.

Abstract

BACKGROUND: Clinical trials are defined as a prospective research study in human participants that is generally used to evaluate the safety and efficacy of treatments or interventions.

OBJECTIVE: To offer physicians and other health professionals an up-to-date introduction to the concepts and statistical tools of clinical trial study.

DESCRIPTION: Clinical trials can be proposed in a diverse way, from the treatment structure where the parallel design trials, successive treatment design or alternative trial design are found, however, to carry out a clinical trial without bias, it is necessary that the study considers the type of sampling to be used, the type of allocation, and blinding, to later focus on the internal validity of the study and the effect of the treatment.

CONCLUSIONS: Clinical trials have contributed considerably to the improvement of patient care; however, they must be carried out under adequate scientific and methodological approaches that ensure the validity of the results.

KEYWORDS: clinical trial, allocation, sampling, blinding, internal validity, treatment effect.

¹ Doctor en Ciencias, metodología de la investigación.

² Doctor en Ciencias, jefe del Departamento, metodología de la investigación.

³ Maestro en Rehabilitación Neurológica, metodología de la investigación. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 26 de agosto 2024

Aceptado: 27 de julio 2025

Correspondencia

Luisa Díaz-García
luisadiazg@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Medina-Vera I, García-de la Puente S, González-Garay A, Murata C, Díaz-García L. Ensayos clínicos. Acta Pediatr Mex 2025; 46 (5): 485-493.

INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos (EC) han contribuido de manera considerable a la mejora de la atención del paciente, estos son definidos como un estudio de investigación prospectivo en participantes humanos con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de intervenciones terapéuticas y/o preventivas en enfermedades y problemas de salud de cualquier tipo; así como para determinar efectos farmacológicos, farmacocinéticos o farmacodinámicos de nuevos productos terapéuticos, incluyendo el estudio de sus reacciones adversas¹.

Este tipo de estudios bien planteados y llevados a cabo de manera correcta proveen evidencia de calidad, debido a que se intenta aislar el resultado que se obtiene de la intervención y se trata de controlar todas aquellas variables que pudieran influir en el resultado del ensayo, de tal manera que se evita tener resultados sesgados por estas variables; de hecho, la asignación de la intervención es la característica distintiva de este tipo de diseño, por lo que realizar de manera correcta evitará sesgos y una buena conducción del estudio que finalmente impactará en el resultados de manera positiva. El objetivo de esta revisión es ofrecer a los médicos y a otros profesionales de la salud una introducción actualizada de los conceptos y herramientas estadísticas de estudio de ensayos clínicos.

Clasificación de ensayos clínicos

Los ensayos clínicos pueden plantearse de forma diversa, sin embargo, existen algunos criterios para su clasificación, cuando se estudian por la estructura de tratamiento estos pueden ser agrupados en diseños paralelos, de tratamientos sucesivos.

En el diseño paralelo, la muestra inicial se divide de manera aleatoria en dos grupos, uno de ellos recibirá la intervención que se ha propuesto y

el otro grupo recibirá el comparador, ya sea un placebo o una intervención estándar, este último grupo fungirá como control. El diseño paralelo se debe a que ambos grupos son seguidos de forma concurrente durante el tiempo que se tenga estipulado y al final de este tiempo se comparan los desenlaces.

El diseño factorial, ensayo de equivalencia o de no inferioridad o aleatorización por conglomerados. En el diseño factorial se estudian 2 o más intervenciones simultáneas en cada participante², en los ensayos de equivalencia o de no inferioridad se emplean para demostrar que un nuevo tratamiento tiene al menos la misma eficacia que el tratamiento estándar, no se busca la superioridad del nuevo tratamiento. Finalmente tenemos a los diseños de aleatorización por conglomerados, estos ensayos en vez de ser asignados los individuos de forma aleatoria son asignados grupos (conglomerados) de individuos a las distintas intervenciones, pero se asignan también en forma aleatoria. El término conglomerado hace referencia a un agrupamiento de personas, que usualmente están delimitadas geográficamente como una comunidad, o por la asistencia a cierto lugar (escuela, clínica, grupo deportivo)³.

Los diseños de tratamientos sucesivos pueden clasificarse como diseño cruzado y diseño de tratamiento de reemplazo; en el diseño cruzado cada uno de los participantes recibe las dos intervenciones (intervención y control), pero en momentos distintos, de tal manera que el participante actúa como su propio control, a la muestra inicial se aleatoriza en dos grupos y posterior a un periodo de lavado, es decir, cuando no se recibe ni la intervención ni el control, recibirá la otra intervención, la ventaja de este tipo de diseño es que se necesita un tamaño de muestra menor y se disminuye la variabilidad de los datos.

En el diseño de tratamiento de reemplazo, el objetivo es analizar los datos sobre efectos que

se tiene al cambiar un tratamiento sobre otro tratamiento alternativo, de manera basal ambos grupos reciben el primer tratamiento durante cierto tiempo y, posteriormente, en cada grupo se reemplaza con diferentes tratamientos alternativos.

Ahora bien, cuando nos enfocamos a la clasificación en relación con el tipo de tratamiento, los ensayos clínicos pudieran estudiar el efecto de nuevos fármacos o nuevas alternativas quirúrgicas, sin embargo, también pueden estar orientados a evaluar el efecto de dietas o de suplementación nutricional, entre otros tipos de intervención; en cuanto a su clasificación por el tipo de aleatorización, los ensayos clínicos pueden ser aleatorizados y no aleatorizados. El criterio de clasificación por el número de sedes, pueden ser de sitio único o multicéntrico; este último es planeado y ejecutado por distintas instituciones cooperantes para estimar la magnitud de ciertas variables y resultados en una población específica de pacientes. **Cuadro 1**

Cuadro 1. Clasificación de ensayos clínicos

Criterio de clasificación	Tipo de ensayo
Estructura de tratamiento	1. Diseño Paralelo 1.1 Diseño factorial 1.2 Ensayo de equivalencia o de no inferioridad 1.3 Aleatorización por conglomerados 2. Diseño de tratamiento sucesivo 2.1 Diseño cruzado 2.2 Diseño de tratamiento de reemplazo
Tipo de tratamiento	1. Fármacos 2. Cirugía 3. Dieta 4. Otros
Tipo de aleatorización	1. Aleatorizados 2. No aleatorizados
Por número de sedes	1. Centro único 2. Multicéntrico

Fases de los Ensayo clínicos

Cuando hablamos de fases en ensayos clínicos, se relacionan a la evaluación de un nuevo fármaco, por lo que es importante comprender en que se enfoca cada fase y en este sentido poder contextualizar que estudios deben realizarse antes de un ensayo clínico y que estudios son los que posteriormente se deberán realizar. **Figura 1** Inicialmente se lleva a cabo una fase preclínica mediante estudios *in vitro* y en estudios en animales sobre la seguridad y eficacia del fármaco propuesto.^{4,5}

La fase I se enfoca a evaluar un nuevo fármaco en seres humanos, por lo regular son realizados en sujetos sanos y lo que principalmente estudia es como se metaboliza el nuevo fármaco en el organismo de seres humanos, así como su seguridad, por lo que en este tipo de estudio se requieren tamaños de muestra pequeños, no requiere de grupo control, ni técnicas como la aleatorización. Algunas veces se monitorean la dosis, o incrementos de estas dosis, así como los efectos adversos que esta puedan presentar. Una vez que el nuevo fármaco ha sido evaluado y se ha confirmado la seguridad en su uso, se pueden realizar ensayos fase II⁶.

Los ensayos de fase II se realizan en un número pequeño de pacientes con una patología determinada y severidad de la enfermedad, el objetivo primordial de esta fase es conocer la eficacia del fármaco con respecto a la dosis, frecuencia y/o vías de administración, también se puede estudiar la seguridad de fármaco cuantificando los eventos adversos en cada una de las variantes que se están evaluando. La mayoría de estos estudios no son aleatorios, ni tienen un grupo control, la idea es tener mayor control de las variables clínicas en menor número de pacientes.

Con la evidencia generada en la fase II de que un fármaco es seguro y eficaz se puede planear

estudios fase III, que son los que se abordan en el presente documento, en esta fase se tiene como objetivo conocer la efectividad del nuevo fármaco con algún tratamiento ya existente y que se conoce su efectividad. Los estudios en esta fase son aleatorizados, con un número más grande de participantes⁶⁻⁹. **Figura 1**

Los estudios de fase IV son los que mayor número de personas incluyen, su objetivo primordial es conocer la presencia de eventos adversos del nuevo fármaco una vez que ha sido aprobado para su comercialización y es utilizado en ámbitos no controlados, por lo que se les llama estudios de vigilancia. No son aleatorizados, ni hay grupo control, ya que lo que realmente se está haciendo es vigilar si algún paciente que utilizó el nuevo fármaco reporta algún evento adverso⁷⁻⁹.

Conducción de los ensayos clínicos

Para realizar un ensayo clínico sin sesgos, es necesario que el estudio cuente con los siguientes pasos, con la finalidad de garantizar la confiabilidad de los resultados; las cuales se muestran a continuación:

Durante la planeación del estudio, es necesario determinar qué características deben cumplir los individuos para ser elegidos a participar en el estudio (ejemplo: edad, sexo, peso, raza) es-

tas características son los criterios de inclusión. Posteriormente, una vez que se cubrieron estas características es necesario determinar qué características no deseamos estén presentes en los participantes durante el desarrollo del estudio, estas serán los criterios de exclusión, y por último debemos determinar qué características nos indicarían una limitante para poder comparar a los individuos que la presenten con el resto de la población, estas características serán los criterios de eliminación. Definir claramente estas características nos permitirá evitar sesgos de selección y garantizar su representatividad con respecto al universo de estudio.

Una vez constituida nuestra población de estudio cuidando los criterios de selección se realizará un procedimiento de elegibilidad de los individuos que se incluirán en el ensayo clínico. Este procedimiento puede llevarse a cabo por dos métodos:

- A) Probabilísticos: caracterizados por que los individuos son elegidos de manera aleatoria entre aquellos sujetos elegibles, lo cual garantiza que todos los sujetos tienen la misma probabilidad de ser elegidos para participar en el ensayo y evitar que el resultado final del estudio este influenciado por otros factores.

Existen varios tipos del método probabilístico, los cuales son:

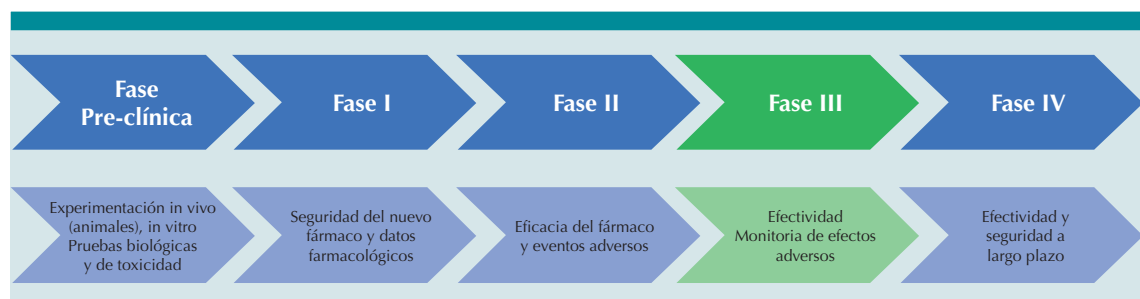


Figura 1. Fases de los ensayos clínicos, basado y modificado Naka F, et al. Clinical Trials: Kids are not just little people, Clinics in Dermatology (2017), doi:10.1016/j.clindermatol.2017.08.008

- Simple: método por el cual se eligen a los participantes mediante un sorteo. (ejemplo: mediante una tómbola, tabla de número aleatorios)
 - Sistemático: este método consiste en elegir de una serie ordenada de sujetos, los participantes de nuestro estudio mediante intervalos regulares. (Ejemplo: de una serie de sujetos, cada 5 individuos los elijo para participar en el estudio).
 - Estratificado: consiste en dividir a la población en grupos con respecto a alguna característica, posteriormente a cada uno de estos grupos se le asigna una cuota que determina el número de participantes que deben componer la muestra. (Ejemplo: en una población de 25 individuos (100%) constituida por 20 mujeres (80%) y 5 hombres (20%), debo elegir más mujeres para componer mi muestra, para mantener las características de la población)
 - Conglomerados: este método consiste en muestrear los grupos en los que se organizan los individuos en la población (ejemplo: para muestrear estudiantes de primaria, lo que se aleatoriza son las escuelas primarias) ⁸⁻¹⁰.
- B) No probabilísticos:** son aquellos procedimientos en los que no participa el azar y por lo tanto los participantes no tienen la misma probabilidad de ser elegidos, lo cual puede favorecer el sesgo de selección, entre los cuales se observan los siguientes:
- Conveniencia: el investigador de manera deliberada selecciona a los sujetos que participarán en la muestra.
 - Cuotas: conforme van llegando los sujetos al estudio y cumplen con los criterios de selección van formando la muestra.
 - Bola de nieve: a partir de sujetos elegidos para participar en la muestra, sirven de localizadores de nuevos individuos para constituir la muestra.

La asignación a la intervención se hace mediante los mismos métodos antes mencionados: probabilísticos y no probabilísticos, sin embargo, los primero son los recomendados, ya que estos favorecen la homogeneidad entre los grupos de comparación, reduciendo una de las principales fuentes de sesgo de los ensayos clínicos conocido como sesgo de selección. Posteriormente, para prevenir el sesgo de desempeño, se debe garantizar que los participantes, el personal y/o el investigador no conozcan a que grupo fueron asignados los sujetos del estudio. Para que los participantes no puedan, en la medida de lo posible, identificar diferencias en la presentación del fármaco de prueba y el placebo, es necesario que este sea lo más parecido al fármaco en apariencia, color, olor, sabor y vía de administración, lo que ayudará a disminuir la posibilidad de sesgo de desempeño ¹¹⁻¹⁵.

Los procedimientos que se pueden realizar para garantizar el “cegamiento” de las intervenciones se clasifica en tres niveles:

- Simple: solo los participantes del estudio desconocen la intervención que están recibiendo, lo cual favorece apego al tratamiento y menores pérdidas en el seguimiento.
- Doble: los participantes y el investigador desconocen la intervención que reciben; esto impide desalentar diferencialmente el apego al estudio y observaciones sesgadas entre los grupos de comparación.
- Triple: los participantes, el investigador y el analista desconocen la intervención a la que están asignados los sujetos; reduciendo de esta manera el sesgo de la evaluación de los resultados ¹¹⁻¹⁵.

A continuación, se realiza el seguimiento de los participantes, realizando de manera estandarizada las mediciones de las variables propuestas por el investigador con la finalidad de identificar el desarrollo del desenlace o la aparición de

efectos adversos, los cuales deben estudiarse a profundidad y realizar las medidas necesarias para corregir el estado de salud de los sujetos del estudio y cumplir con los preceptos éticos del ensayo clínico.

El investigador debe evitar perder participantes durante el desarrollo del ensayo clínico, con la finalidad de evitar el sesgo de deserción, en el caso de que ocurran el investigador deberá conocer las causas de dichas pérdidas, y deberá cuidar que esas pérdidas no comprometan la validez de su estudio y contar un número de participantes adecuado en cada grupo para tener un poder estadístico suficiente para realizar las comparaciones entre los diferentes grupos de participantes.^{15,16}

Generalidades de análisis estadístico en ensayos clínicos

El principal objetivo de un ensayo clínico de fase II y III es determinar la eficacia o efectividad del tratamiento de interés,¹⁶⁻¹⁸ por lo tanto, la comparación de las variables de desenlace entre el grupo experimental contra control es la parte central del análisis estadístico en EC de estas fases. En esta sección presentaremos generalidades del análisis estadístico en EC de estas fases, del diseño de dos brazos paralelos.

Un artículo de un EC debe reportar principalmente dos tipos de información estadística: una es la validez interna del estudio y otra es el efecto del tratamiento.¹⁹ Para reportar la primera se elabora el resumen estadístico por el análisis descriptivo de los datos de las variables que caracterizan a los sujetos incluidos en el estudio, esperando que haya una elevada similitud entre los grupos sometidos en comparación, del tratamiento y control, antes de aplicar el tratamiento correspondiente. Para reportar la segunda, lo que se busca realizar es establecer una inferencia estadística, porque la conclusión de un ensayo clínico no es lo que se observó en las muestras

estudiadas, sino lo que ocurre en las poblaciones a las que representan las muestras, el cual no es directamente observable y es necesario estimarlo con base en lo observado en las muestras.

Hay que reportar los resultados de las siguientes dos inferencias: 1) presencia de la diferencia del efecto del tratamiento comparando con el control y 2) cuantificación interpretable de la magnitud de la diferencia detectada. Modelos estadísticos, pruebas estadísticas para calcular el valor de p , el tamaño del efecto e intervalo de confianza son herramientas estadísticas que se emplean para reportar el efecto de tratamiento encontrado en un EC.

Es frecuente que se agregan los resultados de análisis complementarios, incluyendo los resultados de análisis ajustado, de análisis de subgrupos y de otros análisis de carácter exploratorio. Los primeros dos pueden ser útiles para que se refleje mejor lo que ocurre en la población, siempre y cuando se justifique la conveniencia de estos análisis; no deben ser incluidos los resultados de análisis complementarios realizados después de obtener los datos, sin estar planeados en el protocolo de investigación^{20,22}.

Un punto clave para entender un reporte de ensayo clínico o para elegir adecuadamente las herramientas estadísticas es la identificación del tipo de variables, ya que la manera de resumir los resultados y la selección de estadísticos para generar los resultados se cambian dependiendo de ello. Los estadísticos para cuantificar los resultados en relación con los tipos de variables se presentan en el **cuadro 2**²³⁻²⁹.

En un EC tiene particular importancia el cálculo del tamaño de la muestra adecuado para los objetivos establecidos. Su implicación repercute en la cuestión ética, ya que, si se incluye en un EC el número de pacientes mayor que se requiere para generar la conclusión, innecesariamente se someten en una condición de riesgo a algunos

Cuadro 2. Técnicas de cuantificación de resultados en estudios de ensayos clínicos aleatorizados con el diseño de dos brazos según el tipo de variable de desenlace: cualitativa, cuantitativa y tiempo para el evento

Tipo de cuantificación	Tipo de variable de desenlace		
	Cualitativa	Cuantitativa	Tiempo para el evento
Resumen descriptivo	Número de casos con su porcentaje (frecuencia absoluta y relativa)	- Media con desviación estándar - Mediana con rango intercuartil (y/o rango)	- Incidencia acumulada (proporción) - Incidencia instantánea (tasa) - Mediana del tiempo hasta el evento
Prueba estadística para la comparación	- Prueba de χ^2 - Prueba exacta de Fisher - Prueba binomial - Prueba de Poisson	- Prueba de t de Student - Prueba de Welch - Prueba de suma de rangos de Wilcoxon	- Prueba de log-rank - Prueba de Wilcoxon generalizada
Tamaño de efecto	- Riesgo relativo (RR) - Riesgo absoluto (RA) - Razón de momios (RM) - Reducción absoluta del riesgo (RAR) - Reducción relativa del riesgo (RRR) - Número necesario para tratar (NNT)	d de Cohen g de Hedge Δ de Glass ζ^2	- Cocientes de riesgos instantáneos (Hazard ratio: HR) - Riesgo relativo (RR) - Riesgo absoluto (RA) - Razón de momios (RM) - Reducción absoluta del riesgo (RAR) - Reducción relativa del riesgo (RRR) - Número necesario para tratar (NNT)
Modelo sin ajuste	Regresión logística simple	Regresión lineal simple	Regresión de Cox simple
Modelo con ajuste	Regresión logística múltiple	Regresión lineal múltiple	Regresión de Cox múltiple

pacientes. Si, de manera contraria, se lleva a cabo un EC con el tamaño de muestra insuficiente para llegar a una conclusión con respecto a las hipótesis de investigación, el estudio no podrá llegar a una conclusión por falta del poder estadístico.

Finalmente, de nuevo queremos recalcar que todos los análisis estadísticos que se llevan a cabo en un EC deben de estar planeados y establecidos en el protocolo de investigación para evitar reportar los resultados de análisis exploratorios improvisados con los datos obtenidos, porque los hallazgos en este tipo de análisis pueden incluir, con elevada probabilidad, asociaciones espurias no reproducibles, sin estar reflejando las relaciones que hay en la población objetivo del estudio.²¹

Consideraciones éticas

El estudio debe implantarse y conducirse de acuerdo con principios éticos internacionales incluyendo la declaración de Helsinki, las guías de la Conferencia Internacional de Armonización para buenas prácticas clínicas (ICH GCP) y las leyes regulatorias locales relacionadas con los estudios experimentales en seres humanos.²⁸⁻²⁹ En México, se deben cumplir los indicadores de la NOM-012-SSA3-2012 de Ensayos Clínicos así como lo que señala el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, especialmente lo que señalan los artículos: 17, 20, 21, 22, 24 y siguientes.

El punto principal es que el investigador piense justificadamente que el tratamiento o interven-

ción propuesta ofrece ventajas en la evolución de los pacientes, ya sea comparándola con el tratamiento actual o cuando no existe tratamiento y en caso de que se utilice en el grupo control un placebo, debe justificarse su uso.

Los pacientes necesitan ser informados ampliamente del estudio y firmar la Carta de Consentimiento Informado. Cuando se efectúa el ensayo clínico en menores de edad, debe firmarse además la Carta de Asentimiento para menores. El estudio debe ser sometido a la aprobación de los Comités Institucionales de revisión de protocolos de investigación y comenzar hasta que sea aprobado. También es aconsejable que el proyecto sea sometido a autoridades regulatorias locales y registrarse en organizaciones internacionales de ensayos clínicos. En México es obligatorio el registro en COFEPRIS.

CONCLUSIÓN

Los ensayos clínicos han contribuido de manera considerable a la mejora de la atención del paciente, sin embargo, es necesario tener una gran exigencia de la calidad en su realización para asegurar que la evidencia que se genera a partir de estos estudios tenga trascendencia de sus resultados y pueda ser extrapolable a la práctica clínica. Los ensayos clínicos deben realizarse bajo planteamientos científicos, metodológicos y éticos adecuados que aseguren la validez de los resultados.

REFERENCIAS

1. National Institutes of Health. Notice of revised NIH definition of clinical trial. <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-15-015.html>.
2. Montgomery AA, Peters TJ, Little P. Design, analysis and presentation of factorial randomized controlled trials. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3:1-5. doi.org/10.1186/1471-2288-3-26
3. Barbui C, Cipriani A. Cluster randomized trials. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2011;20(4):307-9. doi: 10.1017/s2045796011000515
4. Giordanetto F, Mannhold R, Buschmann H, Holenz J. *Early Drug Development: Bringing a Preclinical Candidate to the Clinic*, 2 Volume Set Wiley 2018
5. Naka F, Strober B, Shahriari M, Clinical Trials: Kids are not just little people, *Clinics in Dermatology* (2017), doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.08.008
6. Jadad, A. Murray E. *Randomized controlled trials: questions, answers, and musings*. – 2nd ed. BMJ Books. ISBN: 9781405132664
7. Machin, D. Fayers, P. *Randomized Clinical Trials: Design, Practice and Reporting*. Wiley 2010
8. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Angeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Publica Mex [Internet]*. 2004;46(6):559–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/s0036-36342004000600012>
9. Zurita-Cruz JN, Márquez-González H, Miranda-Novales G, Villasis-Keever MÁ. Estudios experimentales: diseños de investigación para la evaluación de intervenciones en la clínica. *Revista Alergia México [Internet]*. 2018;65(2):178–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v65i2.376>
10. Altman DG, Bland JM. How to randomize. *BMJ* 1999; 319: 703-704. DOI: 10.1136/bmj.319.7211.703
11. Berger VW, Ivanova A, Knoll MD. Minimizing predictability while retaining balance through the use of less restrictive randomization procedures. *Statistics in Medicine* 2003; 22: 3017-3028. DOI: 10.1016/j.cct.2010.05.001
12. Boutron I, Estellat C, Guittet L, Dechartres A, Sackett DL, Hróbjartsson A, et al. Methods of blinding in reports of randomized controlled trials assessing pharmacologic treatments: a systematic review. *PLoS Medicine*. 2006; 3: 1931-1939. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030425
13. Gøtzsche PC. Blinding during data analysis and writing of manuscripts. *Controlled Clinical Trials* 1996; 17: 285-290. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00263-4
14. Haahr MT, Hróbjartsson A. Who is blinded in randomized clinical trials? A study of 200 trials and a survey of authors. *Clinical Trials*. 2006; 3: 360-365. DOI: 10.1177/1740774506069153
15. Zurita-Cruz JN, Villasis-Keever MÁ. Principales sesgos en la investigación clínica. *Revista Alergia México [Internet]*. 2021;68(4):291–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v68i4.1003>
16. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996; 17: 1-12. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4
17. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: A narrative review. *Postgrad Med [Internet]*. 2011;123(5):194–204. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2011.09.2475>
18. Duffy ME. The randomized controlled trial: basic considerations. *Clin Nurse Spec*. 2006;20(2):62-64.

19. Farmer RE, Kounali D, Walker AS, Savović J, Richards A, May MT, et al. Application of causal inference methods in the analyses of randomized controlled trials: a systematic review. *Trials* [Internet]. 2018;19(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-017-2381-x>
20. Siepmann T, Spieth PM, Kubasch AS, Penzlin AI, Illigens BM-W, Barlenn K. Randomized controlled trials – a matter of design. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2016;1341. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ndt.s101938>
21. Moher D. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ*. 2010;340:c869.
22. Altman DG. Covariate Imbalance, Adjustment for. In: *The Encyclopedia of Biostatistics*, Wiley; 2005, DOI: 10.1002/0470011815.b2a01015
23. Moreno-Altamirano A, López-Moreno S, Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología. *Salud Publica Mex* 2000;42(4):337-348.
24. Calva-Mercado JJ. Estudios clínicos experimentales. *Salud Publica Mex* 2000;42(4):349-358.
25. Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud Publica Mex* 2001;43(2):230-241.
26. Ferguson CJ. An Effect Size Primer: A Guide for Clinicians and Researchers. *Prof Psychol Res Pr* 2009;40 (5):532-538.
27. Rothman K, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. Philadelphia, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2012
28. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Wma.net. [citado el 12 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
29. Ichgcp.net. [citado el 12 de junio de 2024]. Disponible en: <https://ichgcp.net/es>

<https://doi.org/10.18233/apm.v46i5.2926>

Teleconsultation in Neonatology e Pediatrics: A narrative review.

Teleconsulta en Neonatología y Pediatría: Una revisión narrativa

Giulio Perrotta

Abstract

In the medical field, teleconsultation is a mode of medical consultation using telemedicine. This modality has been known for three decades but has received a propulsive boost in the pandemic triennium 2020-2022, in which there was a need to increase and facilitate the use of this technology especially in some strategic areas of the clinical area such as Neonatology and Pediatrics. There are critical issues related to the use of teleconsultation in this area and need to be clarified. Literature demonstrates the strategic importance of using teleconsultation with neonatology and pediatric patients, but several critical elements emerge that do not allow a wide diffusion of this valuable technological and innovative modality. The reasons for these difficulties focus on the knowledge of the technology used, on the prejudices against in-person visits, on the limitation of non-serious cases and on the economic costs related to the maintenance of the system. This review aims to analyze the strengths and weaknesses, to evaluate the real potential of this healthcare IT tool.

KEYWORDS: Telemedicine, Teleconsultation, Costs, Pediatrics, Neonatology.

Resumen

En el ámbito médico, la teleconsulta es una modalidad de consulta médica que utiliza la telemedicina. Esta modalidad se conoce desde hace tres décadas, pero ha cobrado un impulso durante el trienio pandémico 2020-2022, cuando surgió la necesidad de incrementar y facilitar el uso de esta tecnología, especialmente en áreas estratégicas del ámbito clínico como la neonatología y la pediatría. Existen problemas críticos relacionados con el uso de la teleconsulta en este ámbito que requieren aclaración. La literatura demuestra la importancia estratégica del uso de la teleconsulta con pacientes neonatológicos y pediátricos, pero surgen varios elementos críticos que impiden una amplia difusión de esta valiosa e innovadora modalidad tecnológica. Las razones de estas dificultades se centran en el conocimiento de la tecnología utilizada, en los prejuicios contra las visitas presenciales, en la limitación de casos leves y en los costes económicos relacionados con el mantenimiento del sistema. Esta revisión tiene como objetivo analizar las fortalezas y debilidades para evaluar el potencial real de esta herramienta informática sanitaria.

PALABRAS CLAVE: Telemedicina, Teleconsulta, Costes, Pediatría, Neonatología.

Universitas Mercatorum, Rome, Italy.
Istituto per lo Studio delle Psicoterapie (ISP), Rome, Italy.

Received: 15 de abril 2024

Accepted: 17 d ejulio 2025

Correspondence

Giulio Perrotta
info@giulioperrotta.com

This article should be cited as: Perrotta G. Teleconsultation in Neonatology e Pediatrics: A narrative review. Acta Pediatr Méx 2025; 46 (5): 494-504.

The use of teleconsultation in Neonatology and Pediatrics. General and defining profiles

Telemedicine originated in the military and commercial sectors in the second half of the last century in response to the need to juxtapose new communication technologies with traditional modes of personal medical examination. Thus, a new mode of service was configured, which became public knowledge only a couple of decades later, even with the advent of the Internet and personal computers¹.

Historically, the development of telemedicine can be primarily associated with the demographic and social dynamics of the specific geographic area, resulting in changes in the health needs of the population².

The increasing proportion of elderly individuals and chronic, oncological and psychiatric illnesses have also contributed to the exponential growth in the use of telemedicine since the early years of mechanical and electronic applications in health care³.

Recently, applications in other clinical settings as well (such as COVID-19 emergency management and use in neonatology and pediatrics) have enabled new assessments in terms of economic, social, and care impact, opening the door to a new way of experiencing and learning about morbid conditions^{4,5}.

Teleconsultation is characterized by the completion of the healthcare act between two professionals in the sector who consult each other on a specific case to best manage it. It differs from other forms of telemedicine, such as televisit, teleassistance, telemonitoring and telerehabilitation, precisely because the main actors are exclusively healthcare personnel, who can intervene individually or in groups. This in-

novative service modality is particularly used in cardiology, neurology, surgery and especially in neonatology-pediatrics^{1,5}.

This review aims to analyze the strengths and weaknesses to the clinical use of teleconsultation in neonatology and pediatrics departments, according to the literature to verify the state of the art on the topic, to evaluate the real potential of this healthcare IT tool and understand whether or not it can contribute to an improvement in the delivery of care or the economic management of the system.

MATERIALS AND METHODS

A search was conducted on Pubmed from 1 January 2004 to 30 December 2024, selecting systematic reviews, meta-analyses and randomized clinical trials.

The keyword "teleconsultation" combined (AND) with "neonatology" was used. One thousand seven hundred and eleven useful results were identified.

The exclusion criteria for selecting manuscripts were: a) manuscripts reporting absence or thematic repetition of teleconsultation in the neonatal-pediatric setting already selected (e.g., two or more manuscripts having the same scope of study, with the same conclusions); b) manuscripts reporting only the research proposals or not delving into the study topic; c) manuscripts reporting small population samples or results not adhering to the study object.

There were 29 manuscripts selected and included in this narrative review.

Contents of editorial publications, opinion articles, or journalistic contributions were excluded because they are considered irrelevant or redundant to this scientific research.

The search was not limited to English language articles.

Figure 1 shows the selection process.

RESULTS

In the literature **Table 1**, teleconsultation in neonatology and pediatrics is considered the new communication technology applied to traditional personal medical examination modalities most

likely to contribute to improved quality of care and user and family satisfaction¹.

It is estimated to be capable of bringing about a net benefit in terms of both clinical and health management and economic-social², as demonstrated by several studies conducted during and after the pandemic period by Covid-19 in which there were several restrictions to reduce or avoid infection and its spread³⁻⁶.

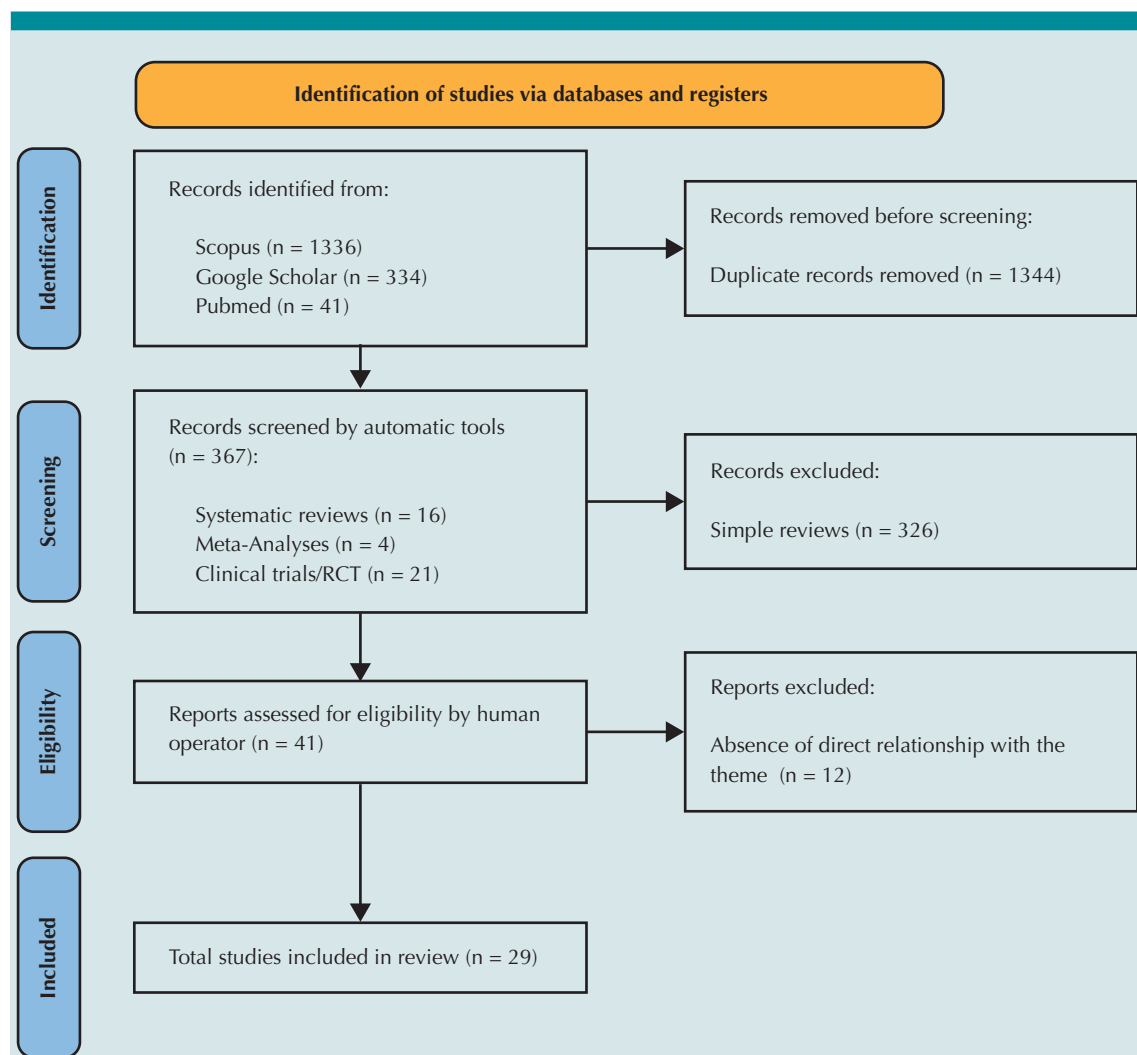


Figura 1. PRISMA flow diagram template for systematic reviews. Adapted from Matthew J. Page et al. (2021).

Table 1. Cohort studies. Type: Meta: Meta-analysis. RS = Randomized Study. R = Review and Systematic. N(RS): quantity of patients involved in the study (continúa en la siguiente página)

Author (Year)	Objectives	Type: N(RS)	Key Results and Conclusions
Dev et al. (2024)	Cost analysis of telemedicine use in paediatric nephrology-the LMIC perspective	RS: 112	The use of telemedicine as a follow-up method helps save significant costs and distances travelled by patients.
Melot et al. (2024)	Paediatric antibiotic prescribing in a nationwide direct-to-consumer telemedicine platform in France, 2018-2021	RS: 37587	Despite current recommendations, pediatric patients were frequently prescribed antibiotics during acute teleconsultations. Specific antibiotic stewardship campaigns should target pediatric teleconsultations.
Perrotta (2024)	The applications of the Telemedicine in Neonatology and Pediatrics	R	Significant evidence emerges concerning the importance of using new information technology in the service of medicine, albeit with several practical criticalities, to ensure efficiency, effectiveness, and quality of health service, both concerning social and economic contexts, for Neonatology and Pediatrics departments
Sbruzzi et al. (2024)	Assessment of the usability of teleconsultations during the COVID-19 pandemic at a children's hospital	RS: 290	The usability of a telemedicine system directly affects the efficiency and effectiveness of remote health care. Regardless of the modality, the usability of teleconsultations by caregivers of children aged 1 month to 12 years was adequate.
Al-Jadiry et al. (2023)	Comprehensive global collaboration in the care of 1182 pediatric oncology patients over 12 years: The Iraqi-Italian experience	RS: 500	The exchange of knowledge and expertise across continental boundaries meaningfully improved the diagnoses and management of pediatric cancer at the Oncology Unit at Children's Welfare Teaching Hospital (CWTH).
Dahake et al. (2023)	Teleconsultation for Children with Developmental Disabilities During the Coronavirus Pandemic: Caregivers' Experience	RS: 540	Teleconsultation was found to effectively support the treatment and rehabilitation of children with disabilities during the COVID-19 lockdown, although direct face-to-face consultation was preferred by caregivers of children with physical ailments. The use of modern mobile/digital technologies creates new opportunities to improve the quality and accessibility of such services.
Gupta et al. (2023)	Is telemedicine a holy grail in healthcare policy: clinicians' and patients' perspectives from an Apex Institution in Western India	RS: 134	Although there were some challenges in the implementation of telemedicine, healthcare personnel and users said they had positive perceptions about teleconsultation services. Registration difficulties, lack of communication and an entrenched mentality of physical consultations were the main concerns of patients.
Coffey et al. (2022)	Telemedicine Consultation to Assess Neonatal Encephalopathy in Rural Community Hospitals and Tertiary Care Centers	RS: 53	Infants born in rural hospitals are teleconsulted, for assessment of neonatal encephalopathy, more than 60% later than infants born in a primary or secondary care center. Teleconsultation can significantly reduce this difference by being a feasible, accessible, and reliable way to bring high-level care to outlying rural hospitals.
Kesicka et al. (2022)	Fever as the Only First Sign of Crohn's Disease-Difficulties in Diagnosis during the COVID-19 Pandemic	RS: 1	The diagnostic difficulties associated with the atypical course of Crohn's disease, especially in the context of the ongoing COVID-19 pandemic, were overcome through the use of teleconsultation and observation over the six-week time frame.

Table 1. Cohort studies. Type: Meta: Meta-analysis. RS = Randomized Study. R = Review and Systematic. N(RS): quantity of patients involved in the study (continúa en la siguiente página)

Author (Year)	Objectives	Type: N(RS)	Key Results and Conclusions
Mancheron et al. (2022)	Strengths and limitations of a policy for handling and following up suspected pediatric cases of SARS-CoV-2 infection	RS: 131	To compensate for the limited initial knowledge about pediatric SARS-CoV-2 infections and limited access to nonemergency medical care during the blockade, a local telephone follow-up program was established to remotely monitor children with confirmed or suspected SARS-CoV-2 infection at the pediatric emergency department of a French tertiary care hospital. This telephone follow-up program was simple and seemed necessary in the early phase of the pandemic with an emerging pathogen. However, it was time-consuming and should be improved for further use.
Miller et al. (2022)	Updated Review of the Pacific Asynchronous Telehealth System's Impact on Military Pediatric Teleconsultations	RS: 2448	The extensive use of the integrated military medical teleconsultation (PATH) system by pediatric providers in the Military Health System has led to substantial cost reductions (about \$1 million per year). This asynchronous telemedicine platform has proven to be a vital resource in places with limited access or travel restrictions for medical specialists, such as during pandemics.
Florea et al. (2021)	Lights and Shadows of the Perception of the Use of Telemedicine by Romanian Family Doctors During the COVID-19 Pandemic	RS: 420	This study showed the positive perception of primary care physicians on the use of telemedicine. Its adoption in CP shed light on the shadows of the pandemic. The time-consuming nature of teleconsultations, uncertainty in tele-decisions, and patients' difficulties in using the technology were seen as shadows of telemedicine. However, most primary care physicians interviewed agreed with the need for further reimbursement. Future work should focus on innovative solutions for integrating telemedicine as a complementary form of PC, the need for telemedicine-based training for primary care physicians to improve capacity, and patient perceptions of virtual care, helping to build trust and satisfaction.
Lapadula et al. (2021)	Evaluating Patients' and Neonatologists' Satisfaction with the Use of Telemedicine for Neonatology Prenatal Consultations During the COVID-19 Pandemic	RS: 35	Despite patient inexperience with teleconsultations, the quick implementation of telemedicine, and the sensitive reason for the visit, patients and physicians were highly satisfied with virtual visits. Telemedicine is a safe, effective alternative for providing neonatology prenatal consultations for pregnant women with the diagnosis of fetal anomalies during the pandemic.
Marques de Valois Lanzarin et al. (2021)	Teleconsultations at a Pediatrics Outpatient Service in COVID-19 Pandemic: First Results	RS: 75	A teleconsultation service via real-time chat has been launched in the state of Santa Catarina, Brazil. It is the first service to offer this telemedicine modality in the Brazilian public health system, and both patients and healthcare staff have reported satisfaction with it.

Table 1. Cohort studies. Type: Meta: Meta-analysis. RS = Randomized Study. R = Review and Systematic. N(RS): quantity of patients involved in the study (continúa en la siguiente página)

Author (Year)	Objectives	Type: N(RS)	Key Results and Conclusions
Tully et al. (2021)	Barriers and Facilitators for Implementing Paediatric Telemedicine: Rapid Review of User Perspectives	R	The most important challenges highlighted from the perspective of healthcare providers included ICT competency issues, lack of confidence in the quality/reliability of the technology, connectivity issues, concerns about legal issues, increased administrative burden, and/or fear of not being able to conduct thorough examinations by relying on subjective descriptions. Facilitators included clear disclosure of the goals of ICT services, staff involvement during planning and implementation, sufficient training, and cultivation of telemedicine champions. Families often expressed their preference for in-person visits, but those who had tried teleconsultations lived far from clinics or perceived greater convenience with technology viewed telemedicine more favorably. Parents' concerns included the responsibility of describing the child's condition in the absence of an in-person visit.
Chong et al. (2020)	Creating a Learning Televillage and Automated Digital Child Health Ecosystem	R	This review explores the impact of digital technologies, including telehealth, teleconsultation, wireless devices and chatbots, in pediatrics, showing that automated digital health care finds benefit from improved real-world data collection and the use of artificial intelligence with predictive analytics will, in turn, drive evidence-based decision support systems.
Kuchenbuch et al. (2020)	An accelerated shift in the use of remote systems in epilepsy due to the COVID-19 pandemic	RS: 172	The COVID-19 pandemic has dramatically altered how academic epileptologists carry out their core missions of clinical care, medical education, and scientific discovery and dissemination. Close attention to the impact of these changes is merited.
Soriano Marcolino et al. (2020)	Development and Implementation of a Methodology for Quality Assessment of Asynchronous Teleconsultations	RS: 576	Among medical specialties, pediatrics received proportionately the most discrete ratings for the use of a teleconsultation service.
do Carmo Barros de Melo et al. (2018)	Belo Horizonte Telehealth: Incorporation of Teleconsultations in a Health Primary Care System	RS: 500	The purpose of the present study is to analyze opinions on the obstacles, difficulties, and suggestions on the use of teleconsultations. The main suggestions for increasing the number of teleconsultation requests included information dissemination and prioritization by management; improving infrastructure; organizing the ICU professional's time and schedule; training professionals to use it; and preconditioning referral to secondary level care to a previous teleconsultation. Teleconsultations should be incorporated into the daily routine of intensive care units by all health care professionals of any grade or job description to ensure its use and improve the quality of care.

Table 1. Cohort studies. Type: Meta: Meta-analysis. RS = Randomized Study. R = Review and Systematic. N(RS): quantity of patients involved in the study (continúa en la siguiente página)

Author (Year)	Objectives	Type: N(RS)	Key Results and Conclusions
Bagayoko et al. (2017)	The delegation of tasks in the era of e-health to support community interventions in maternal and child health: lessons learned from the PACT-Denbaya project	RS: 8359	The PACT-Denbaya (Community Access Program for Family Telemedicine) project aimed to help improve the health of mothers and children in rural communities through the delegation of obstetric-gynecological and pediatric tasks, supported by teleconsultation. Task delegation, when supported by teleconsultation, does not meet resistance from specialists and contributes to significant improvements in maternal and child health in remote areas.
Deldar et al. (2016)	Teleconsultation and Clinical Decision Making: A Systematic Review	R	Although there are positive impacts of teleconsultation as improving patient management, still gaps that need to be repaired: Specific staff training, infrastructure, technical assistance and funding to ensure service.
Lin et al. (2016)	The Health Experts online at Portsmouth (HELP) system	RS: 585	Health Experts onLine at Portsmouth, in just one-year, improved access and quality of care for service members and their families throughout the Eastern Navy Medicine region, and helped avoid nearly \$600,000 in unnecessary costs.
Cloutier et al. (2014)	Telepediatric cardiology practice in Canada	RS: 26144	Telemedicine was introduced into Canadian pediatric cardiology practice in 1987 in the Maritime provinces with real-time echocardiography transmissions. This early experience was gradually adopted by other provinces, and with technological advances, many different applications are now available. Telemedicine has now become an essential tool for providing access to one of 15 pediatric cardiology centers to the entire Canadian population from coast to coast. Indeed, 16 years after its introduction, telemedicine has become an essential component in the provision of pediatric cardiology.
Smith et al. (2014)	A review of paediatric telehealth for pre-and post-operative surgical patients	R	Telehealth has the potential for other specialist consultations which require periodic assessment and review.
Bertani et al. (2012)	Teleconsultation in paediatric orthopaedics in Djibouti: evaluation of response performance	RS: 48	Teleconsultation resolved diagnostic uncertainties in 90% of cases, in this study that able to establish the feasibility and usefulness of pediatric orthopedic teleconsultations in Djibouti. The introduction of telemedicine has changed our approach to the challenges posed by patients in remote locations or precarious situations. Expert input is of great benefit to patient management.
Lasierra et al. (2012)	Lessons learned after a three-year store and forward teledermatology experience using the internet: Strengths and limitations	RS: 82	A high degree of diagnostic accuracy both for pediatric and adult consultations was achieved using the teledermatology system with affordable technical requirements. Its usefulness for filtering dermatological referrals was also demonstrated in the study. Nevertheless, other factors such as the reorganization required for the physicians' schedule, remuneration issues, absence of EHR (electronic health record) integration and lack of interaction with the HCO were important limiting factors.

Table 1. Cohort studies. Type: Meta: Meta-analysis. RS = Randomized Study. R = Review and Systematic. N(RS): quantity of patients involved in the study

Author (Year)	Objectives	Type: N(RS)	Key Results and Conclusions
Zachariah et al. (2012)	Practicing medicine without borders: tele-consultations and tele-mentoring for improving paediatric care in a conflict setting in Somalia?	RS: 3920	The introduction of telemedicine significantly improved the quality of paediatric care in a remote conflict setting and was of high added value to distant clinicians.
Mahnke et al. (2011)	The Pacific Asynchronous Tele-Health (PATH) system	RS: 300	PATH provided patient access to pediatric subspecialty expertise via provider-to-provider asynchronous teleconsultation. Internet-based pediatric subspecialty teleconsultation provides fast, convenient, cost-effective, quality pediatric care to populations of patients who might otherwise require transfer to a distant medical facility for more advanced care.
Dowie et al. (2007)	Telemedicine in pediatric and perinatal cardiology: economic evaluation of a service in English hospitals	RS: 117	Telemedicine was perceived by cardiologists, district clinicians, and families as reliable and efficient. The equivocal 6-month cost results indicate that investment in the technology is warranted to enhance pediatric and perinatal cardiology services.

In the literature, the application of teleconsultation in neonatology and pediatrics has improved health care in terms of efficiency and effectiveness, made data collection more rigorous and systematic (as was already the case in academia and health research centers), and facilitated a better exchange between the knowledge and clinical experiences of two or more geographically distant centers⁷⁻¹⁴.

The application of teleconsultation in neonatology and pediatrics has also positively impacted in terms of economic savings related to expenses incurred by users and governmental bodies of the health care sector, both in terms of organization of time and personnel authorized to perform the telemedical service, and in relation to follow-ups provided for the chronic or recovering patients¹⁵⁻¹⁸.

The use of teleconsultation in neonatal and pediatric settings, in the cases allowed by the clinical circumstances and relevant regulations, was perceived by health care personnel and users in almost all cases reported in the literature as positive, confident, and satisfactory¹⁹⁻²³, as shown

in **Table 2**, while in some cases perplexities were raised that could diminish the general emphasis and suggest a more cautious and systematic approach^{19-20, 24-28}.

These concerns have been specifically identified as shown in **Table 3**.

DISCUSSION

The most common criticisms voiced by healthcare personnel focus mainly on technical-managerial, operational, and legal aspects.

Insufficient technical training in the use of information systems and resistance to approaching technological innovation belong more to mature generations of health care professionals, while across the board there is a shared opinion that the infrastructure is obsolete, inadequate or too costly for a system that already anticipates cost-cutting and understaffing.

Just as much concern is raised by the administrative-management, legal and fiscal issues associated with teleconsultation, which could

Table 2. Outline of the strengths and weaknesses of using teleconsultation in neonatal and pediatric settings

TELECONSULTATION in Neonatology-Pediatrics		
Areas of investigation	Strengths	Weaknesses (critical issues)
Methodology	Connects two or more neonatologist-pediatrician professionals to facilitate or improve care	Communication may occur between professionals who have different and not always adequate training and experience
Effectiveness	Allows medical consultations to be conducted quickly and able to fill knowledge gaps determined by lack of experience	Speed depends on the availability of staff assigned to perform the teleconsultation and the use of IT and management infrastructure
Efficiency	Allows medical consultations while saving time	The time spent on medical consultations is reduced by the time spent on patients in their referring hospital
Cost-effectiveness	Enables medical consultations by decreasing personal, business, and management costs	The staff assigned to perform teleconsultations and the management information technology infrastructure has a fixed cost to be considered
Satisfaction	Enables facilitating health relationships between colleagues, avoiding unnecessary logistical transportation and wasted collateral time	Lack of IT knowledge or IT problems could be a limitation for medical staff not skilled in IT and engineering dynamics

Table 3. Concerns expressed by the target audience regarding the use of teleconsultation in neonatal and pediatric settings

Weaknesses (critical issues) of using teleconsultation in the neonatal-pediatric setting	
Target audience	Concerns expressed
Health personnel	insufficient technical training in the use of computer and telematics systems; the demand for specific reimbursements over and above the salary stipulated in the employment contract; the resistance to approach innovation due to inability determined by lack of experience or mature age nearing retirement; the inadequate and obsolete infrastructure; the reduction of funding to the health sector; the administrative-management, legal, and tax issues related to telemedicine activities; the absence of an adequate and integrated management plan to the IT system currently in place in the department.
Health care users (population)	the difficulties of registration for telematics profiles and in general the use of information technology and telematics communications, the irrational belief that the consultation is better in presence despite the positive opinion of the health care provider; the lack of confidence in the specific clinical skills of health professionals located in the most disadvantaged and isolated territorial regions despite the support of more trained or specialized colleagues.

undermine the quality of service and expose the health professional to even severe penalties.

On the other hand, the most common criticisms voiced by the users who benefit from the service (e.g., inpatients and their family members) focus on the fear that specific training is insufficient and widespread among professions in "central" versus peripheral hospitals, as well as difficulties

with the use of technology and the general and widespread distrust of an innovation that might not bring such obvious benefits compared to the in-person visit, despite the health professional's positive opinion.

These concerns appear to be legitimate and should be taken into consideration before envisaging the implementation of a teleconsultation

system in the public and/or private health sector, to avoid flooding the health care system²⁹, especially in those countries where health care is free or at least guaranteed with a minimum subjective contribution, as is the case in Italy¹ and a few other nations in the world.

Many of the concerns listed could be resolved by organizing at the policy and corporate level a series of structural activities aimed at verifying the technical-organizational and IT compatibility of the systems used, and a series of educational activities aimed at training health care professionals to the best of their ability, instituting periodic practice audits and training courses to reinforce what has been learned.

Still, the development of an internal communication network could be tested for its effectiveness and efficiency, also by virtue of economic savings for both the health sector and users' families, but also for a better environmental impact brought about by the reduction of the carbon dioxide (CO₂) emissions from the use of public and private means of transportation.

Limitations and future prospects

This research clarifies the strengths and weaknesses in relation to the use of teleconsultation in the neonatal-pediatric field; however, it is structured as a narrative review of the readings and therefore some rigorous selection processes of the readings are missing that could alter the final result. This criticality does not affect the conclusions, as the focus of the work is the general application of teleconsultation in this specific field, without considering the various specializations of interest (for example, between the surgical field and the diagnostic-clinical field).

Future prospects are geared toward the implementation of an Integrated Telemedicine System that is increasingly organized and structured according to individual needs, to meet the needs

of users but also of the healthcare personnel engaged in this complex but stimulating challenge.

CONCLUSION

Significant evidence is emerging in the literature on the importance of using teleconsultation in neonatology-pediatrics departments. However, concerns arising from the critical issues of the system (such as the fear of healthcare professionals of not being able to best manage the technology used, the complexity of clinical cases, excessive workload and the fear of users who are not familiar with technology) are issues that have not yet been fully addressed and clarified, and there is a lack of universally recognized practical and functional solutions. If these potential critical issues were resolved at a corporate and political level, the results would guarantee economic savings, a positive impact on the environment and an improvement in the efficiency, effectiveness and quality of the health service, both from a social and economic point of view. Greater attention to the issue is desirable.

REFERENCES

1. Perrotta G. The applications of the Telemedicine in Neonatology and Pediatrics. A narrative revision. *Acta Ped Mexico*, 2024; 45(1):41-59. doi: 10.18233/apm.v45i1.2702.
2. Soriano Marcolino M., Alkmim M.B., Pessoa C.G., et al. Development and Implementation of a Methodology for Quality Assessment of Asynchronous Teleconsultations. *Telem J E Health*, 2020; 26(5):651-658. doi: 10.1089/tmj.2019.0049.
3. Dahake U., Tripathy J.P., Choudhary, A.; et al. Teleconsultation for Children with Developmental Disabilities During the Coronavirus Pandemic: Caregivers' Experience. *Cureus*, 2023; 15(11):e48816. doi: 10.7759/cureus.48816.
4. Kesicka A., Burandt J., Glowczewski A., et al. Fever as the Only First Sign of Crohn's Disease-Difficulties in Diagnosis during the COVID-19 Pandemic. *Children (Basel)*, 2022; 9(12):1791. doi: 10.3390/children9121791.
5. Kuchenbuch M., D'Onofrio G., Wirrell E., et al. An accelerated shift in the use of remote systems in epilepsy due to the COVID-19 pandemic. *Epilepsy Behav*, 2020; 112:107376. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107376.
6. Mancheron A, Foucaud E, Brichler S, et al. Strengths and limitations of a policy for handling and following up suspected pediatric cases of SARS-CoV-2 infection. *Arch Pediatr*, 2022; 29(3):236-242. doi: 10.1016/j.arcped.2022.01.001.

7. Sbruzzi A.D.R., Ledesma R., Dominguez P., et al. Assessment of the usability of teleconsultations during the COVID-19 pandemic at a children's hospital. *Arch Argent Pediatr*, 2024; 122(1):e202310163. doi: 10.5546/aap.2023-10163. eng.
8. Al-Jaadiry M.F., Uccini S., Testi A.M., et al. Comprehensive global collaboration in the care of 1182 pediatric oncology patients over 12 years: The Iraqi-Italian experience. *Cancer Med*, 2023; 12(1):256-265. doi: 10.1002/cam4.4892.
9. Chong N.K., Shan Elaine C.C., de Korne, D.F. Creating a Learning Televillage and Automated Digital Child Health Ecosystem. *Pediatr Clin North Am*, 2020; 67(4):707-724. doi: 10.1016/j.pcl.2020.04.016.
10. Cloutier A., Finley J. Telepediatric cardiology practice in Canada. *Telemed J E Health*, 2004; 10(1):33-7. doi: 10.1089/153056204773644553.
11. Smith A.C., Garner L., Caffery L.J., et al. A review of paediatric telehealth for pre- and post-operative surgical patients. *J Telemed Telecare*, 2014; 20(7):400-4. doi: 10.1177/1357633X14552373.
12. Bertani A, Launay F., Mathieu L., et al. Teleconsultation in paediatric orthopaedics in Djibouti: evaluation of response performance. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2012; 98(7):803-7. doi: 10.1016/j.otsr.2012.03.022.
13. Zachariah R., Bienvenue B., Ayada L., et al. Practicing medicine without borders: tele-consultations and tele-mentoring for improving paediatric care in a conflict setting in Somalia? *Trop Med Int Health*, 2012; 17(9):1156-62. doi: 10.1111/j.1365-3156.2012.03047.x.
14. Mahnke C.B., Jordan C.P., Bergvall E., et al. The Pacific Asynchronous TeleHealth (PATH) system: review of 1,000 pediatric teleconsultations. *Telemed J E Health*, 2011; 17(1):35-9. doi: 10.1089/tmj.2010.0089.
15. Dev V., Mittal A., Joshi V., et al. Cost analysis of telemedicine use in paediatric nephrology-the LMIC perspective. *Pediatr Nephrol*, 2024; 39(1):193-201. doi: 10.1007/s00467-023-06062-1.
16. Coffey R., Melendi M., Cutler A.K., et al. Telemedicine Consultation to Assess Neonatal Encephalopathy in Rural Community Hospitals and Tertiary Care Centers. *J Maine Med Cent*, 2022; 4(1):7. doi: 10.46804/2641-2225.1115.
17. Miller M., Delaney K, Lustik M., et al. Updated Review of the Pacific Asynchronous Telehealth System's Impact on Military Pediatric Teleconsultations. *Telemed J E Health*, 2022; 28(7):1009-1015. doi: 10.1089/tmj.2021.0279.
18. Lin A.H., Cole J.H., Chin J.C., et al. The Health Experts onLine at Portsmouth (HELP) system: One-year review of adult and Pediatric Asynchronous Telehealth Consultations. *SAGE Open Med*, 2016; 4:2050312115626433. doi: 10.1177/2050312115626433.
19. Gupta N., Gupta M.K., Joshi N.K., et al. Is telemedicine a holy grail in healthcare policy: clinicians' and patients' perspectives from an Apex Institution in Western India. *BMC Health Serv Res*, 2023; 23(1):161. doi: 10.1186/s12913-022-09013-y.
20. Florea M., Lazea C., Gaga R., et al. Lights and Shadows of the Perception of the Use of Telemedicine by Romanian Family Doctors During the COVID-19 Pandemic. *Int J Gen Med*, 2021; 4:1575-1587. doi: 10.2147/IJGM.S309519.
21. Lapadula M.C., Rolfs S., Szyld E.G., et al. Evaluating Patients' and Neonatologists' Satisfaction with the Use of Telemedicine for Neonatology Prenatal Consultations During the COVID-19 Pandemic. *Front Pediatr*, 2021; 9:642369. doi: 10.3389/fped.2021.642369.
22. Marquez de Valois Lanzarin C., von Wangenheim A., Rejane-Heim T.C., et al. Teleconsultations at a Pediatrics Outpatient Service in COVID-19 Pandemic: First Results. *Telemed J E Health*, 2021; 27(11):1311-1316. doi: 10.1089/tmj.2020.0471.
23. Dowie R., Mistry H., Young T.A., et al. Telemedicine in pediatric and perinatal cardiology: economic evaluation of a service in English hospitals. *Int J Technol Assess Health Care*, 2007; 23(1):116-25. doi: 10.1017/S0266462307051653.
24. Melot B., Launay E., Drouet F., et al. Paediatric antibiotic prescribing in a nationwide direct-to-consumer telemedicine platform in France, 2018-2021. *JAC Antimicrob Resist*, 2024; 6(3):dlae070. doi: 10.1093/jacamr/dlae070.
25. Tully L., Case L., Arthurs N., et al. Barriers and Facilitators for Implementing Paediatric Telemedicine: Rapid Review of User Perspectives. *Front Pediatr*, 2021; 9:630365. doi: 10.3389/fped.2021.630365.
26. Bagayoko C.-O., Niang M., Anne A., et al. The delegation of tasks in the era of e-health to support community interventions in maternal and child health: lessons learned from the PACT-Denbaya project. *Med Sante Trop*, 2017; 27(4):354-359. doi: 10.1684/mst.2017.0727.
27. Deldar K., Bahaadinbeigy K, Tara S.M. Teleconsultation and Clinical Decision Making: A Systematic Review. *Acta Inform Med*, 2016; 24(4):286-292. doi: 10.5455/aim.2016.24.286-292.
28. Lasierra N., Alesanco A., Gilaberte Y., et al. Lessons learned after a three-year store and forward teledermatology experience using internet: Strengths and limitations. *Int J Med Inform*, 2012; 81(5):332-43. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2012.02.008.
29. do Carmo Barros de Melo M., Nunes M.V., Figueiredo Resende R., et al. Belo Horizonte Telehealth: Incorporation of Teleconsultations in a Health Primary Care System. *Telemed J E Health*, 2018; 24(8):631-638. doi: 10.1089/tmj.2017. 0165.

Maltrato infantil, alteraciones en eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal: Impacto en crecimiento y plasticidad neuronal

Child maltreatment, hypothalamic-pituitary-adrenal axis alterations: Impact on growth and neuronal plasticity.

Irving Jesús Reyes Barragán, Ailyn López Jasso, Ángel Munguía Flores

Resumen

El maltrato infantil es un problema de salud pública con efectos inmediatos y prolongados en el desarrollo físico, emocional y neurobiológico en los niños. Se define como cualquier forma de abuso o desatención que afecte a un menor de 18 años e incluye abuso físico, emocional, sexual, negligencia y explotación este mismo tiene un impacto en el bienestar integral de los niños. En México, en 2020, se reportó que más de 27,526 niños fueron hospitalizados por violencia familiar o no familiar, destacando la gravedad de este fenómeno.

El estrés crónico asociado al abuso causa desregulación en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) así como desregulaciones hormonales y epigenéticas. La liberación excesiva de cortisol, inhibe la hormona de crecimiento (GH) y reduce la producción del IGF-1, impactando de forma negativa en el crecimiento físico y desarrollo óseo. A nivel epigenético, la metilación de genes clave como el SLC6A4, que regula los transportadores de serotonina, aumenta el riesgo de trastornos psiquiátricos como ansiedad y depresión. Las implicaciones neurobiológicas y endocrinas del maltrato infantil destacan la importancia de implementar intervenciones tempranas para prevenir trastornos neuropsiquiátricos y endocrinos a largo plazo. Este artículo tiene como objetivo buscar la evidencia científica sobre el impacto del maltrato infantil en el desarrollo físico, emocional y neurobiológico en los niños.

PALABRAS CLAVE: Maltrato infantil, Neuroplasticidad, Desregulación hormonal, Crecimiento.

Abstract

Child abuse is a public health issue with immediate and long-term effects on the physical, emotional, and neurobiological development of children. It is defined as any form of abuse or neglect that affects a minor under 18 years of age and includes physical, emotional, and sexual abuse, as well as neglect and exploitation, which significantly impact the overall well-being of children. In Mexico, in 2020, Over 27,526 children were hospitalized as a result of familial or non-familial violence, emphasizing the seriousness of this issue.

Chronic stress associated with abuse leads to dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, along with hormonal and epigenetic disruptions. Excessive cortisol release inhibits growth hormone (GH) and reduces IGF-1 production, negatively affecting physical growth and bone development. At the epigenetic level, methylation of key genes such as SLC6A4, which regulates serotonin transporters, increases the

Escuela superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México.

Recibido: 29 de abril 2025

Aceptado: 21 de julio 2025

Correspondencia

Irving Jesús Reyes Barragán
irvingjesusreyesbarragan@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Reyes Barragán IJ, López Jasso A, Munguía Flores A. Maltrato infantil, alteraciones en eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal: Impacto en crecimiento y plasticidad neuronal. Acta Pediatr Méx 2025; 46 (5): 505-512.

risk of psychiatric disorders such as anxiety and depression. The neurobiological and endocrine consequences of child abuse stress the importance of early interventions to prevent lasting neuropsychiatric and endocrine disorders. This article aims to review the scientific evidence on the impact of child abuse on the physical, emotional, and neurobiological development of children.

KEYWORDS: Child abuse, Neuroplasticity, Hormonal dysregulation, Growth.

INTRODUCCIÓN

El maltrato infantil es una preocupación de salud pública que ha cobrado relevancia no solo por sus consecuencias inmediatas, sino por los efectos prolongados que tiene en el desarrollo físico y emocional de los niños. Las experiencias adversas en la infancia pueden alterar profundamente el funcionamiento de sistemas fisiológicos clave, lo que genera un impacto significativo en su salud a largo plazo.

El maltrato infantil es un fenómeno complejo es por ello que se ha definido desde diferentes perspectivas, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se entiende como cualquier forma de abuso o desatención que afecte a un menor de 18 años, incluyendo maltrato físico o emocional, abuso sexual, negligencia, desatención, y explotación comercial u otras formas que comprometan la salud, el desarrollo, la dignidad o incluso la supervivencia del menor en un contexto de responsabilidad, confianza o poder¹. Por su parte, el *Child Abuse Prevention and Treatment Act* (CAPTA) define el maltrato infantil como cualquier acto reciente o fracaso en actuar, por parte de un padre, cuidador u otra persona responsable del bienestar de un niño, que resulte en muerte, daño físico o emocional grave, abuso sexual o explota-

ción, o un acto o fallo que represente un riesgo inminente de daño grave². Ambas definiciones destacan la gravedad de estos actos y el impacto en el bienestar de los niños.

El maltrato infantil es una problemática de gran relevancia, ya que en 2020 más de 27,526 niños fueron atendidos en hospitales de México por violencia familiar o no familiar³. Estos datos reflejan no solo el impacto físico del maltrato, sino también su influencia en el desarrollo mental y académico de los niños. Según estudios recientes, el abuso infantil está asociado con un mayor riesgo de desarrollar trastornos de ansiedad y depresión en la edad adulta, debido a la desregulación crónica del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y las alteraciones epigenéticas que afectan diversos sistemas neuroquímicos^{4,5}. Además, el cortisol inhibe la liberación de proteínas en el hígado y reduce la producción del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), esencial para la proliferación celular y el crecimiento óseo⁶. **(Figura 1)**

A nivel epigenético, el maltrato infantil genera cambios que impactan tanto el desarrollo físico como emocional. La metilación del ADN en genes como el *SLC6A4*, que regula los transportadores de serotonina, se observa con mayor frecuencia en niños que han sufrido

abuso. Esta metilación reduce la expresión de transportadores de serotonina, disminuyendo la disponibilidad de este neurotransmisor y predisponiendo a los individuos a desarrollar trastornos de ansiedad y depresión⁷. Estas modificaciones epigenéticas están mediadas por la DNMT3a, una metiltransferasa que es inducida por el cortisol en respuesta al estrés crónico, lo que contribuye a la regulación negativa de la expresión génica⁸. Estos cambios también afectan otros sistemas relacionados con la respuesta al estrés, como el sistema dopaminérgico⁹ (**Figura 1**).

Abordar el maltrato infantil es fundamental debido a sus profundas repercusiones neurológicas

y endocrinas en el desarrollo infantil. Las intervenciones tempranas resultan esenciales para atenuar los efectos a largo plazo del abuso, los cuales incluyen alteraciones endocrinas, como el hipotiroidismo, y trastornos neuropsiquiátricos, como la depresión y la ansiedad. Además, se ha identificado un impacto significativo en la calidad y cantidad del sueño, lo que contribuye no solo a la disminución de la productividad, sino también a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas como obesidad, hipertensión y diabetes.¹⁰ Además, los cambios epigenéticos generados por el abuso infantil pueden ser transmitidos a las generaciones futuras a través de la **herencia epigenética transgeneracional**, perpetuando ciclos de disfunción.¹¹

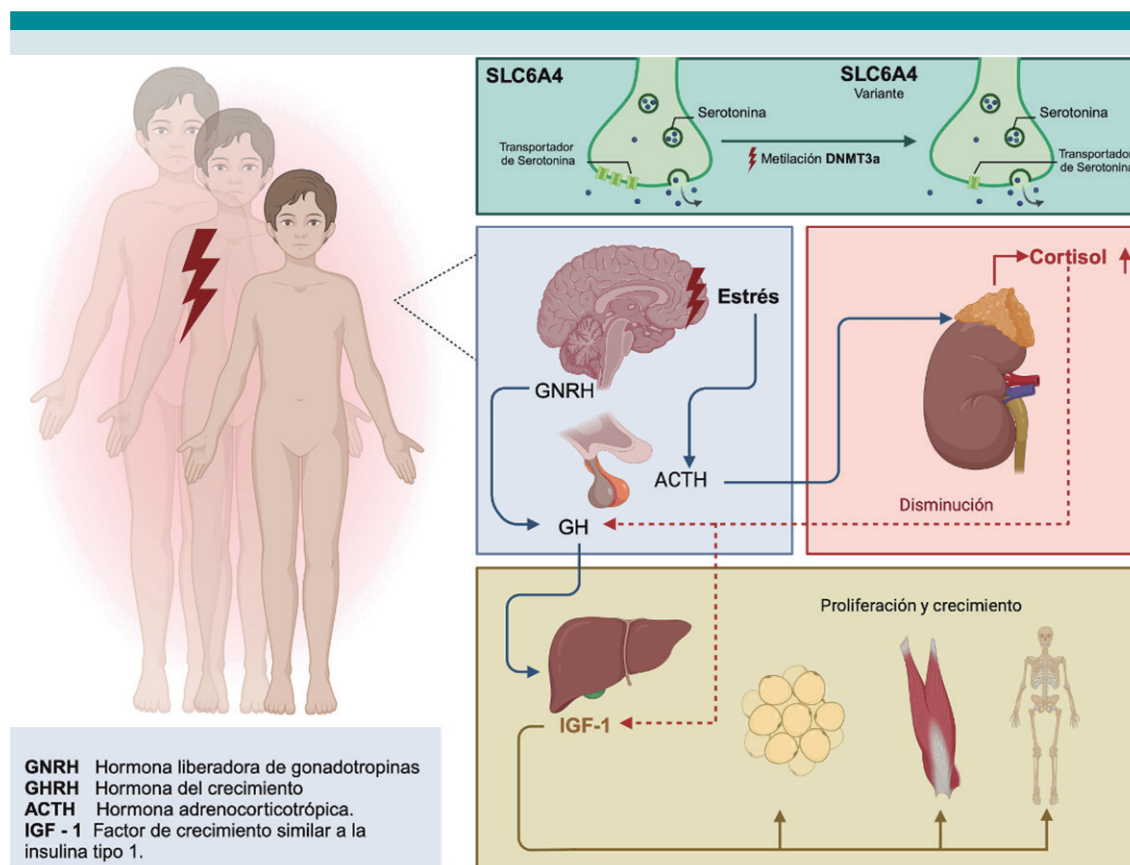


Figura 1. Efectos del Maltrato Infantil en el Eje HPA.

El objetivo de esta revisión es analizar y sintetizar la evidencia científica disponible sobre el impacto del maltrato infantil en el desarrollo físico, emocional y neurobiológico de los niños. Se llevó a cabo una revisión selectiva mediante un procedimiento sistemático para identificar estudios que establecieran una asociación explícita entre el maltrato infantil y sus repercusiones endocrinológicas y neuropsiquiátricas. La estrategia de búsqueda bibliográfica se diseñó con base en una combinación de términos controlados y palabras clave en inglés, incluyendo: “*childhood maltreatment*”, “*cortisol reactivity*”, “*early stress*”, “*genetic*”, “*child abuse*” y “*neurobiology*”. Se utilizaron sus equivalentes en español para ampliar la recuperación de literatura relevante.

Las bases de datos consultadas fueron PubMed, entre otras fuentes biomédicas de alto impacto. La búsqueda se llevó a cabo en octubre de 2023 y se restringió a artículos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en los últimos cinco años (a partir de 2018), priorizando estudios con metodologías robustas, ensayos clínicos, estudios de cohortes y análisis de biomarcadores relacionados con la respuesta al estrés y la disfunción neuroendocrina. Se excluyeron revisiones narrativas y estudios con tamaño muestral insuficiente o limitaciones metodológicas significativas.

Alteraciones del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (hpa) debido al maltrato infantil

El maltrato infantil provoca alteraciones significativas en la regulación neuroendocrina, particularmente en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA). Este sistema juega un papel central en la modulación de la respuesta al estrés, activándose a través de la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) desde el hipotálamo, que luego estimula la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en la hipófisis¹². La ACTH actúa las glándulas

suprarrenales, donde promueve la liberación de cortisol¹³. El cortisol es la hormona central en la regulación de las respuestas fisiológicas al estrés, modulando procesos esenciales como el metabolismo de los carbohidratos, la inflamación y la función cardiovascular. Sin embargo, su liberación sostenida en el tiempo se asocia con diversas alteraciones como disfunciones físicas gastrointestinales, inmunosupresión y asma, lo que resalta su impacto sistémico en la salud^{14, 15}.

Cuando un niño está expuesto a maltrato repetido, el eje HPA se mantiene activado de manera prolongada, lo que conlleva a una secreción continua de cortisol. Este estado de hipercortisolismo, si persiste en el tiempo, genera un desequilibrio en la regulación del sistema, con efectos nocivos^{16,17}. Las investigaciones han señalado que los niños sometidos a estrés crónico muestran una disfunción del eje HPA, evidenciada por niveles alterados de cortisol que afectan negativamente la neuroplasticidad, el desarrollo cerebral y la capacidad para manejar situaciones de estrés futuras^{18,19}.

El cortisol sigue un ritmo circadiano, alcanzando su nivel más alto en la mañana y disminuyendo gradualmente durante el día²⁰. Este ciclo desempeña un papel crucial en la regulación de la vigilia, el metabolismo y la respuesta al estrés agudo. En niños que han sido víctimas de maltrato, se ha identificado una alteración significativa en este patrón, aunque la dirección del cambio en los niveles de cortisol varía según la severidad y el tipo de abuso experimentado. Por un lado, en niños expuestos a estrés crónico o negligencia, se ha observado una disminución en los niveles matutinos de cortisol y un aplanamiento general de la curva diurna, debido a la exposición prolongada al estrés. En contraste, aquellos que han experimentado formas más severas de abuso, como abuso físico o sexual, tienden a mostrar una hiperactivación del eje HPA, con niveles elevados de cortisol a lo largo del día. Estas diferencias reflejan la complejidad

de la respuesta neuroendocrina al trauma, que puede manifestarse de manera variable^{21, 22}. Esta alteración del ciclo circadiano sugiere una disfunción en los mecanismos de retroalimentación negativa del cortisol, que normalmente detienen la producción de CRH y ACTH una vez que los niveles de cortisol en sangre alcanzan un umbral adecuado²³.

A nivel molecular, este cambio puede explicarse por la desensibilización de los receptores de glucocorticoides (GR) en el hipotálamo y la hipófisis²⁴. Estos receptores juegan un papel fundamental en la detección de los niveles de cortisol circulante, y su activación normalmente inhibe la secreción adicional de CRH y ACTH^{25, 26}. Sin embargo, en niños sometidos a estrés crónico, los GR pierden su sensibilidad, lo que perpetúa la activación del eje HPA incluso cuando los niveles de cortisol ya son elevados^{27, 28}. Esta retroalimentación defectuosa contribuye a una mayor exposición al cortisol, exacerbando el daño neurofisiológico a largo plazo²⁹.

Desensibilización de los receptores de glucocorticoides

El cortisol ejerce su acción a través de la unión a receptores de glucocorticoides (GR) en diversos tejidos, como el cerebro, el hígado y el sistema inmunitario³⁰. La unión del cortisol a los GR desencadena una serie de eventos moleculares que incluyen la translocación del receptor al núcleo celular, donde interactúa con elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE) en el ADN³¹. Este proceso regula la expresión de genes que controlan respuestas metabólicas, inmunitarias y de supervivencia celular³². En situaciones de estrés crónico, como el maltrato infantil, la sobreexposición a niveles elevados de cortisol provoca una desensibilización de los GR, lo que significa que estos receptores responden de manera menos efectiva al cortisol³³.

A nivel molecular, esta desensibilización puede estar mediada por la fosforilación anómala del receptor, que altera su capacidad para interactuar con el ADN y regular la transcripción génica³⁴. Además, la activación crónica de los GR puede inducir cambios epigenéticos, como la metilación de los genes responsables de la producción de estos receptores, lo que reduce su expresión en el cerebro y otros tejidos^{35, 36}. Esta disminución en la expresión de GR contribuye a una menor capacidad del cuerpo para controlar adecuadamente las respuestas al estrés, perpetuando un estado de hipercortisolismo que afecta la función inmunitaria y el crecimiento celular^{35, 37}.

Impacto en la plasticidad cerebral y la neurogénesis

El maltrato infantil tiene efectos profundos en la estructura y función del cerebro, especialmente en la neurogénesis y la plasticidad sináptica. A nivel molecular, el cortisol elevado afecta negativamente el hipocampo, una región clave para la memoria y la regulación emocional²⁶. Estudios han demostrado que el estrés crónico reduce el volumen del hipocampo, lo que está asociado con una disminución en la neurogénesis y un aumento en la apoptosis de neuronas^{23 30}. Este fenómeno está mediado por la activación prolongada de los GR en el cerebro, que altera la expresión de genes relacionados con la supervivencia neuronal y la plasticidad sináptica^{31, 32}.

Esta reducción en la neurogénesis afecta no solo el desarrollo cognitivo, sino también la capacidad del individuo para adaptarse a nuevas experiencias y regular las emociones de manera efectiva³³. Los estudios en modelos animales han demostrado que el estrés crónico también altera la sinaptogénesis, es decir, la formación de nuevas conexiones entre neuronas, lo que contribuye a déficits en el aprendizaje y la memoria.⁴⁰

Hipercortisolismo e hipocortisolismo: Dos patrones opuestos

Uno de los aspectos más intrigantes del impacto del maltrato infantil en el eje HPA es la aparición de dos patrones hormonales contrastantes: hipercortisolismo e hipocortisolismo. En las primeras etapas de la exposición crónica al estrés, el cuerpo responde con una sobreproducción de cortisol (hipercortisolismo), lo que indica que el sistema está en un estado de alerta constante^{36,37}. Sin embargo, con el tiempo, esta activación crónica puede llevar al agotamiento del sistema HPA, resultando en hipocortisolismo, una condición caracterizada por niveles anormalmente bajos de cortisol^{27,28}.

Este cambio de hipercortisolismo a hipocortisolismo está mediado, en parte, por modificaciones epigenéticas. La metilación de los genes que codifican los receptores de glucocorticoides reduce su expresión, lo que afecta la capacidad del organismo para regular adecuadamente la producción de cortisol^{28,29}. Estas alteraciones epigenéticas, inducidas por el estrés crónico, son una adaptación del cuerpo para protegerse de los efectos nocivos de niveles altos y persistentes de cortisol³⁰. Sin embargo, este mecanismo de defensa tiene consecuencias a largo plazo, ya que una menor regulación del cortisol se asocia con un mayor riesgo de desarrollar trastornos del estado de ánimo y dificultades emocionales en la adolescencia y adultez^{22,40}.

El cortisol elevado no solo afecta la regulación del estrés, sino que también impacta negativamente otras hormonas esenciales para el crecimiento, como la hormona de crecimiento (GH). En condiciones de estrés crónico, los niveles elevados de cortisol inhiben la liberación de GH al interferir con la señalización de la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) en el hipotálamo^{23,25}. Esto tiene un efecto directo sobre la producción del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), una hor-

mona clave para la promoción del crecimiento óseo y celular²⁵. La disminución en la producción de IGF-1 afecta significativamente el crecimiento físico, especialmente en niños expuestos a estrés crónico^{26,38}.

Además, los niveles elevados de cortisol también reducen la sensibilidad de los receptores de IGF-1 en los tejidos diana, lo que limita la capacidad del cuerpo para utilizar esta hormona en la promoción del crecimiento y la reparación de tejidos^{27,28}. Este fenómeno puede explicar el retraso en el crecimiento físico y la baja estatura observada en muchos niños que han sido víctimas de maltrato crónico^{29,30}. La interacción entre el cortisol y el IGF-1 es crucial, ya que el equilibrio entre estas dos hormonas determina en gran medida la capacidad del cuerpo para mantener un crecimiento adecuado y reparar el daño celular^{31,32}.

CONCLUSIONES

El equilibrio hormonal y su importancia en el desarrollo

El maltrato infantil es una problemática de salud pública que genera disfunciones profundas en la regulación del eje HPA, alterando no solo la respuesta al estrés, sino también el desarrollo físico y emocional del niño. A nivel endocrinológico, el estrés prolongado inducido por el abuso infantil causa desequilibrio entre el cortisol y otras hormonas esenciales, como el IGF-1, interrumpe procesos clave como el crecimiento, la neurogénesis y la capacidad para regular las emociones⁴¹. Simultáneamente, los cambios epigenéticos, como la metilación de genes relacionados con la serotonina y receptores de glucocorticoides, perpetúan la disfunción neuroquímica que predispone a trastornos emocionales como depresión y ansiedad. La evidencia enfatiza que las intervenciones tempranas en los casos de maltrato son indispensables para mitigar los efectos negativos del estrés crónico en el sistema neuroendocrino y asegurar un desarrollo saludable

a largo plazo³⁶. Estas estrategias deben abordar enfoques integrales no solo las consecuencias físicas y emocionales inmediatas, sino también las alteraciones endocrinas y epigenéticas a largo plazo.

FUTURAS INVESTIGACIONES

El maltrato infantil presenta un factor de riesgo crítico para el adecuado desarrollo físico, emocional y neurobiológico es por ello que las investigaciones futuras deben abordar múltiples áreas para comprender mejor sus consecuencias y diseñar estrategias de intervención efectivas. La identificación de biomarcadores y herramientas no invasivas que permitan el diagnóstico temprano de las consecuencias del maltrato, incluyendo patrones de metilación en genes como SLC64A y alteraciones en los niveles de cortisol. Actualmente en México, no se dispone de protocolos de investigación que midan los niveles de cortisol en niños víctimas de maltrato infantil. Sin embargo, a nivel internacional, diversos estudios han explorado la relación entre el maltrato infantil y las alteraciones en la reactividad del cortisol, una hormona clave en la respuesta a este fenómeno^{42,43}. Además, la relación entre maltrato y comorbilidades endocrinas, metabólicas y neuropsiquiátricas requiere un análisis profundo para identificar los mecanismos específicos y el manejo clínico de estas condiciones asociadas.

REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud. (2025). Maltrato infantil. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/child-maltreatment>
- U.S. Department of Health and Human Services, Administration for Children and Families, Children's Bureau. (2019). *Definitions of child abuse and neglect*. Washington (DC): U.S. Department of Health and Human Services. Recuperado de: <https://www.childwelfare.gov>
- Secretaría de Salud. (2020). "Nadie me enseñó a ser padre": El maltrato infantil no se justifica. *Sistema Nacional de Protección de Niñas, Niños y Adolescentes*. Recuperado de <https://www.gob.mx/sipinna/articulos/nadie-me-enseno-a-ser-padre-el-maltrato-infantil-no-se-justifica>.
- Wen S, Zhu J, Han X. Childhood maltreatment and risk of endocrine diseases: an exploration of mediating pathways using sequential mediation analysis. *BMC Med*. 2024;22(1):59. Published 2024 Feb 8. doi:10.1186/s12916-024-03271-9
- Juruena MF, Eror F, Cleare AJ, Young AH. The Role of Early Life Stress in HPA Axis and Anxiety. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1191:141-153. doi:10.1007/978-981-32-9705-0_9
- Mousikou M, Kyriakou A, Skordis N. Stress and Growth in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2023;96(1):25-33. doi:10.1159/000521074
- Nöthling J, Malan-Müller S, Abrahams N, Hemmings SMJ, Seedat S. Epigenetic alterations associated with childhood trauma and adult mental health outcomes: A systematic review. *World J Biol Psychiatry*. 2020;21(7):493-512.
- Yuan, M., Yang, B., Rothschild, G. Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential. *Sig Transduct Target Ther* 8, 309 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01519-z>
- Vinberg M, McIntyre RS, Giraldi A, Coello K. Struggling Can Also Show on the Inside: Current Knowledge of the Impact of Childhood Maltreatment on Biomarkers in Mood Disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2024; 20:583-595. Published 2024 Mar 12. doi:10.2147/NDT.S383322
- Javakhishvili M, Spatz Widom C. Childhood Maltreatment, Sleep Disturbances, and Anxiety and Depression: A Prospective Longitudinal Investigation. *J Appl Dev Psychol*. 2021; 77:101351. doi: 10.1016/j.appdev.2021.101351
- Leroux PA, Dissaux N, Le Reste JY, Bronsard G, Lavenne-Collot N. Association between Hpa Axis Functioning and Mental Health in Maltreated Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Children (Basel)*. 2023;10(8):1344. Published 2023 Aug 3. doi:10.3390/children10081344
- Zhang A, Price JL, Leonard D, et al. Alcohol Use Disorder Masks the Effects of Childhood Adversity, Lifetime Trauma, and Chronic Stress on Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Reactivity. *Alcohol Clin Exp Res*. 2020;44(6):1192-1203. doi:10.1111/acer.14334.
- Noushad S, Ahmed S, Ansari B, Mustafa UH, Saleem Y, Hazrat H. Physiological biomarkers of chronic stress: A systematic review. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2021;15(5):46-59.
- James KA, Stromin JJ, Steenkamp N, Combrinck MI. Understanding the relationships between physiological and psychosocial stress, cortisol and cognition. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14:1085950. Published 2023 Mar 6. doi:10.3389/fendo.2023.1085950
- Pfaff A, Schlarb AA. Consequences of child maltreatment: A glimpse at stress and sleep. *J Sleep Res*. 2022;31(2): e13456. doi:10.1111/jsr.13456
- Shirtcliff EA, Hanson JL, Ruttle PL, Smith B, Pollak SD. Cortisol's diurnal rhythm indexes the neurobiological impact of child adversity in adolescence. *Biol Psychol*. 2024; 187:108766. doi: 10.1016/j.biopsycho.2024.108766
- Perrone, L., Thorpe, D., Shariat Panahi, G., Kitagawa, Y., Lindhiem, O., & Bernard, K. (2023). Meta-analysis of associations between childhood adversity and diurnal cortisol

- regulation. *Development and psychopathology*, 1–33. Advance online publication. <https://doi.org/10.1017/S0954579423000561>
18. Bassil K, Krontira AC, Leroy T, et al. *In vitro* modeling of the neurobiological effects of glucocorticoids: A review. *Neurobiol Stress*. 2023; 23:100530. Published 2023 Feb 23. doi: 10.1016/j.yynstr.2023.100530
 19. Negri S, Gordis EB, Susman EJ, et al. The Young Adolescent Project: A longitudinal study of the effects of maltreatment on adolescent development. *Dev Psychopathol*. 2020;32(4):1440-1459. doi:10.1017/S0954579419001391
 20. Walker WH 2nd, Walton JC, DeVries AC, Nelson RJ. Circadian rhythm disruption and mental health. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):28. Published 2020 Jan 23. doi:10.1038/s41398-020-0694-0
 21. Kessler CL, Vrshek-Schallhorn S, Mineka S, Zinbarg RE, Craske M, Adam EK. Experiences of adversity in childhood and adolescence and cortisol in late adolescence. *Dev Psychopathol*. 2023;35(3):1235-1250. doi:10.1017/S0954579421001152
 22. Sun J, Lunkenheimer E, Lin D. Dimensions of child maltreatment and longitudinal diurnal cortisol patterns: The roles of resilience and child sex. *Dev Psychopathol*. Published online September 25, 2023. doi:10.1017/S0954579423001086
 23. Orta OR, Huang T, Kubzansky LD, et al. The association between abuse history in childhood and salivary rhythms of cortisol and DHEA in postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 2020; 112:104515. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.104515
 24. Al-Samerria S, Radovick S. The Role of Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) in the Control of Neuroendocrine Regulation of Growth. *Cells*. 2021;10(10):2664. Published 2021 Oct 5. doi:10.3390/cells10102664
 25. Kraemer WJ, Ratamess NA, Hymer WC, Nindl BC, Fragala MS. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth with Exercise. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11:33. Published 2020 Feb 25. doi:10.3389/fendo.2020.00033
 26. Dempster KS, O'Leary DD, MacNeil AJ, Hodges GJ, Wade TJ. Linking the hemodynamic consequences of adverse childhood experiences to an altered HPA axis and acute stress response. *Brain Behav Immun*. 2021; 93:254-263. doi: 10.1016/j.bbi.2020.12.018
 27. Menke A. The HPA Axis as Target for Depression. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2024;22(5):904-915. doi:10.2174/1570159X21666230811141557
 28. Agorastos A, Chrousos GP. The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. *Mol Psychiatry*. 2022;27(1):502-513. doi:10.1038/s41380-021-01224-9
 29. Kokka, I., Chrousos, G. P., Darviri, C., & Bacopoulou, F. (2023). Measuring Adolescent Chronic Stress: A Review of Established Biomarkers and Psychometric Instruments. *Hormone research in paediatrics*, 96(1), 74–82. <https://doi.org/10.1159/000522387>
 30. Jimeno B, Zimmer C. Glucocorticoid receptor expression as an integrative measure to assess glucocorticoid plasticity and efficiency in evolutionary endocrinology: A perspective. *Horm Behav*. 2022; 145:105240. doi: 10.1016/j.yhbeh.2022.105240
 31. Ibrahim P, Almeida D, Nagy C, Turecki G. Molecular impacts of childhood abuse on the human brain. *Neurobiol Stress*. 2021; 15:100343. Published 2021 May 20. doi: 10.1016/j.yynstr.2021.100343
 32. Shanmugan S, Cao W, Satterthwaite TD, et al. Impact of childhood adversity on network reconfiguration dynamics during working memory in hypogonadal women. *Psychoneuroendocrinology*. 2020; 119:104710. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104710
 33. Tian T, Li J, Zhang G, et al. Effects of childhood trauma experience and BDNF Val66Met polymorphism on brain plasticity relate to emotion regulation. *Behav Brain Res*. 2021; 398:112949. doi: 10.1016/j.bbr.2020.112949
 34. Kageyama K, Iwasaki Y, Daimon M. Hypothalamic Regulation of Corticotropin-Releasing Factor under Stress and Stress Resilience. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12242. Published 2021 Nov 12. doi:10.3390/ijms222212242
 35. Thumfart KM, Jawaid A, Bright K, Flachsman M, Mansuy IM. Epigenetics of childhood trauma: Long term sequelae and potential for treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022; 132:1049-1066. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.10.042
 36. Al-Massadi O, Parini P, Fernø J, Luquet S, Quiñones M. Metabolic actions of the growth hormone-insulin growth factor-1 axis and its interaction with the central nervous system. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(5):919-930. doi:10.1007/s11154-022-09732-x
 37. Dempster, K. S., O'Leary, D. D., MacNeil, A. J., Hodges, G. J., & Wade, T. J. (2021). Linking the hemodynamic consequences of adverse childhood experiences to an altered HPA axis and acute stress response. *Brain, behavior, and immunity*, 93, 254–263. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.018>
 38. Finlay S, Roth C, Zimsen T, Bridson TL, Sarneyai Z, McDermott B. Adverse childhood experiences and allostatic load: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022; 136:104605. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104605
 39. Ferris C, O'Brien K. The ins and outs of posttraumatic growth in children and adolescents: A systematic review of factors that matter. *J Trauma Stress*. 2022;35(5):1305-1317. doi:10.1002/jts.22845
 40. Lippard ETC, Nemeroff CB. The Devastating Clinical Consequences of Child Abuse and Neglect: Increased Disease Vulnerability and Poor Treatment Response in Mood Disorders. *Am J Psychiatry*. 2023;180(8):548-564. doi: 10.1176/appi.ajp.19010020
 41. Murphy F, Nasa A, Cullinane D, et al. Childhood Trauma, the HPA Axis and Psychiatric Illnesses: A Targeted Literature Synthesis. *Front Psychiatry*. 2022; 13:748372. Published 2022 May 6. doi:10.3389/fpsy.2022.748372

Patosofía: ¿por qué se enferma la gente?

Patosophy: why do people get sick?

Saul O. Lugo Reyes

RESUMEN

Hipócrates decía que “es mucho más importante saber a qué tipo de persona le da una enfermedad que saber qué tipo de enfermedad le da a una persona”. Esto sugiere que hay estilos de vida, etapas de la vida, líneas de trabajo, pero también personalidades y actitudes que pueden explicar o predecir la aparición de ciertas enfermedades. Mientras que microorganismos responsables, hábitos nocivos y otros factores de riesgo pueden acompañarnos durante meses o años, el momento preciso en que caemos enfermos puede significar una ganancia secundaria, o resultar oportuno en el contexto de nuestros trenes de vida. Hasta un 80% de pacientes con enfermedades autoinmunes reportan *stress* emocional inusual antes del inicio de su enfermedad; el cáncer de mama es más frecuente entre mujeres profesionistas con puestos gerenciales; el de páncreas parece más común entre hombres jóvenes con altos niveles de *stress* cotidiano; estresores psicosociales que persisten por más de 1 mes se asocian con mayor susceptibilidad al resfriado por rinovirus. Las situaciones de crisis en nuestra biografía parecen actuar como detonadores o facilitadores de recaídas y exacerbaciones para ciertas enfermedades y sus complicaciones. Viktor Von Weizsäcker propuso hacer una anamnesis biográfica para entender mejor el papel de la enfermedad en la vida del paciente. Se diría que la salud es una lucha constante contra la enfermedad, la entropía o las múltiples cosas que pueden salir mal, incluyendo, por ejemplo, inmunovigilancia contra virus, linfocitos autorreactivos, formación de placas de ateroma, inflamación perpetuada o la transformación maligna de nuestras células.

PALABRAS CLAVE: salud, enfermedad, *estrés crónico*, *psicosomático*, *sistema psiconeuro-endocrino-inmunológico*, bienestar, biografía, autoinmunidad, infección, alergia, cáncer.

ABSTRACT

Hippocrates used to say that “It is far more important to know what person the disease has than what disease the person has”. This suggests that there are lifestyles, stages of life, lines of work, but also personalities and attitudes that can explain or predict the occurrence of certain diseases. While responsible microorganisms, harmful habits, and other risk factors may accompany us for months or years, the precise moment we fall ill may signify a secondary gain or be opportune in the context of our lifestyles. Up to 80% of patients with autoimmune diseases report, in retrospective studies, unusual emotional stress before the onset of their illness; breast cancer seems to be more frequent among professional women in managerial positions; pancreatic cancer appears to be more common among relatively young men with high levels of daily stress; psychosocial stressors that persist for more than one month are associated with greater susceptibility to rhinovirus-induced colds. The crises in our biography seem to act as triggers or facilitators for relapses and exacerbations of certain diseases and their complications. Viktor Von Weizsäcker proposed taking a biographical anamnesis to better understand the role of illness in the patient's life. One could say that health is a constant struggle against disease, against entropy, or the many things that can go wrong, including, for example, immune surveillance against viruses, autoreactive lymphocytes, the formation of atherosclerotic plaques, perpetuated inflammation, or the malignant transformation of our cells.

KEYWORDS: health, sickness/illness, chronic stress, psychosomatic, psychoneuroendocrine-immune system, wellbeing, biography, autoimmunity, infection, allergy, cancer.

Laboratorio de Inmunodeficiencias del
Instituto Nacional de Pediatría,
Secretaría de Salud, Ciudad de México.

Correspondencia

Saul O. Lugo Reyes
dr.lugo.reyes@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Lugo Reyes SO. Patosofía: ¿por qué se enferma la gente? Acta Pediatr Méx 2025; 46 (5): 513-520.

INTRODUCCIÓN

Las conquistas de la medicina moderna en el siglo XX contra los microorganismos y las enfermedades infecciosas extendieron dramáticamente la esperanza de vida del *Homo sapiens*: la duplicaron. Más recientemente, sin embargo, el progreso se ha ralentizado. Se estima que los progresos de la medicina en las últimas seis décadas apenas han aumentado 7 años a esa esperanza de vida promedio¹.

Nuestra longevidad trajo consigo una serie de enfermedades de la vejez, algunas causadas por desgaste o microtrauma; otras por inflamación crónica y desregulación metabólica asociadas a hábitos nocivos; senescencia inmunitaria, neurodegeneración; y algunas más por mutaciones genéticas heredadas o adquiridas. Una estadística perturbadora de la Organización Mundial de la Salud (OMS) dice que el estadounidense promedio puede esperar tener sólo un cumpleaños sano luego de cumplir 65¹.

Actualmente existe una obsesión con (y un movimiento de la longevidad con autores) gurús, “biohackers” y clínicas dedicadas, que prometen acabar con la enfermedad y la vejez, y hacernos vivir hasta los 200 años. Hasta ahora, la mayoría de sus prescripciones, basadas en estudios y mediciones de biomarcadores, incluyen suplementos nutricionales u hormonales, ejercicio, sueño y evaluaciones periódicas.

A través de la Historia, los humanos hemos intentado entender la enfermedad mediante explicaciones diversas, incluyendo destacadamente un desequilibrio entre humores corporales, posesión demoniaca, influencia de los astros, exposición a malos aires o miasmas, los pecados de los padres, o castigo divino. En los niños es más fácil apuntar a una etiología: genética, infecciosa, traumática, exposición, desnutrición... Pero a partir de cierta edad, no parece suficiente una explicación que no tome en cuenta las

circunstancias, o el estado emocional y hasta la biografía, del individuo.

Entre 1920 y 1960 tuvo su auge el estudio de la medicina o la enfermedad psicosomática. Se define patología psicosomática como “estados fisiopatológicos de trastornos somáticos que han sido estrechamente afectados por factores psicosociales en su ocurrencia y progresión, y en los que se encuentran lesiones orgánicas y/o disfuncionales².”

QUIÉNES, CUÁNDO, Y PORQUÉ SE ENFERMAN

Hipócrates (460-377 a. C.), padre de la medicina occidental, solía decir que “es mucho más importante saber a qué tipo de persona le da una enfermedad que saber qué tipo de enfermedad le da a una persona”. Esto sugiere que hay estilos de vida, etapas de la vida, líneas de trabajo, pero también personalidades y actitudes que pueden explicar o predecir la aparición de ciertas enfermedades. Durante mucho tiempo, se asoció la personalidad tipo A (competitiva, perfeccionista, angustiada) con el desarrollo de úlcera gástrica, y Amado Saúl llamaba a la “neurodermatitis” (dermatitis atópica) la enfermedad de los niños bonitos³.

Con frecuencia, los pacientes adultos pueden identificar un evento estresor desencadenante (e.g., divorcio) que resultó en su enfermedad (e.g., tiroiditis de Hashimoto). Viktor von Weizsäcker (1886–1957), médico y filósofo alemán, fundador de la antropología médica, observó que el momento de aparición de las enfermedades a veces parecía desempeñar un papel claro en la biografía de las personas⁴.

En los años 50, el microbiólogo René Dubos elaboró la teoría ecológica de la infección, al observar que no era suficiente la participación de los microorganismos en el hospedero para desarrollar enfermedad, sino que parecía depen-

der de circunstancias cambiantes, incluyendo por ejemplo un duelo afectivo u otra situación de stress emocional considerable. Durante su internado médico, Michael Crichton se propuso estudiar “la relación del paciente con su propio mal”, o enfermedad, y obtuvo respuestas fascinantes a la pregunta ¿Por qué ha tenido un infarto?, ...y ¿por qué justo ahora?.⁵

En el caso del resfriado común, se observa en ocasiones una ganancia secundaria: las personas adictas al trabajo no se permiten descansar sino cuando caen enfermas. Las personas viviendo sin seguridad social en el extranjero “se prohíben” enfermarse y pueden pasar un año o más sin resfriarse. Los ancianos enfermos al borde de la muerte esperan a que pasen las fiestas de fin de año y los visiten sus hijos y nietos antes de morir. Los estudiantes generan menos anticuerpos en respuesta a vacunas durante época de exámenes⁶.

Mientras que los microorganismos responsables, hábitos nocivos y otros factores de riesgo pueden acompañarnos durante meses o años, el momento preciso en que caemos enfermos puede significar una ganancia secundaria, o resultar oportuno en el contexto de nuestros trenes de vida. Causa y efecto no son tan evidentes cuando incluimos la dimensión humana y el poder de nuestra mente.

Es innegable y ha sido suficientemente documentada la conexión psicosomática; la interacción decisiva de la mente sobre los procesos del cuerpo, el efecto deletéreo del stress crónico en nuestras células y vías metabólicas, y la magnitud de los efectos placebo y nocebo en el desenlace de los procesos nosológicos.

Las historias que nos decimos a nosotros mismos, y a nuestro grupo social, son quizá lo que definió la identidad de nuestra especie, la cultura, o culturas, del *Homo sapiens* a través del planeta. Y en nuestra vida cotidiana, pueden incidir en

nuestra recuperación o empeoramiento, pero también en inclinar la balanza hacia un estado de salud o enfermedad y envejecimiento.

ESTRÉS CRÓNICO Y AUTOINMUNIDAD

El *estrés* puede exacerbar o desencadenar autoinmunidad. Hasta un 80% de pacientes con enfermedades autoinmunes reportan, en estudios retrospectivos, estrés emocional inusual antes del inicio de su enfermedad⁷. Pacientes previamente diagnosticados con trastornos asociados al estrés tienen una mayor incidencia de autoinmunidad durante los siguientes años⁸. Varios estudios retrospectivos han mostrado asociación entre desastres naturales y el desarrollo o la exacerbación de enfermedades autoinmunes en sobrevivientes⁹.

Se presume que el estrés libera hormonas neuroendocrinas, las cuales causan desregulación inmunitaria al aumentar la producción de citocinas. Individuos con síndrome de estrés post-traumático (PTSD) tienen niveles excesivamente bajos de cortisol. Como se sabe, los glucocorticoides inmunosuprimen. El estrés psicosocial también podría dañar la barrera intestinal¹⁰, lo que conduce a disbiosis del microbioma, hiperpermeabilidad intestinal, inflamación intestinal, y potencialmente, inflamación sistémica y/o autoinmunidad.

ESTRÉS Y ALERGIAS

Las alergias afectan hasta el 30% de la población mundial; sobre todo, en exacerbaciones de asma y dermatitis atópica, se reconoce desde siempre un componente psicosomático. En el caso del asma, las emociones intensas (ira, ansiedad, tensión, depresión) se asocian a exacerbaciones, probablemente a través de la activación del sistema nervioso parasimpático y liberación de histamina. Además, se han señalado estresores psicosociales (entrar a la escuela o un nuevo empleo, divorcio, tener un hijo, mudarse, la

muerte de alguien cercano), y problemas de carácter o conducta (pacientes escrupulosos, perfeccionistas, abnegados) como causantes de gravedad y exacerbación de asma².

CÁNCER EN PROFESIONISTAS Y PUESTOS GERENCIALES

El cáncer de mama ha rebasado al cáncer de pulmón como el tumor primario más frecuente diagnosticado de primera vez. De forma interesante, el cáncer de mama parece ser más frecuente entre mujeres profesionistas con puestos gerenciales. De la misma manera, el cáncer de páncreas parece ser más común entre hombres relativamente jóvenes con altos niveles de stress cotidiano. Una rama del Estudio Longitudinal de Wisconsin¹¹ encontró un riesgo de recibir un diagnóstico de cáncer de mama 72 a 122% mayor en mujeres profesionistas, y 57-89% en mujeres con puestos gerenciales (autoridad; control sobre el trabajo de otros), comparado con amas de casa y mujeres en ocupaciones consideradas de menor estatus, consistente con varios estudios previos. El riesgo se explica sólo parcialmente por diferencias en historias reproductivas, hormonas exógenas, conductas, y mastografías. Ejercer autoridad en el trabajo se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama (*Razón de Riesgo* $HR= 1.57$, 95%CI 1.12-2.18), especialmente tras una mayor duración en el puesto.

Esto contradice nuestra creencia, generalmente verificada, de que un mayor estatus social confiere una ventaja de salud. No sólo se trata aquí de *stress* crónico, sino aparentemente de una posición en el escalafón; de estresores psicosociales asociados al género y la responsabilidad laboral.

El cáncer de páncreas es uno de los más letales, con una sobrevida de 20% al primer año luego del diagnóstico; mientras que se reporta una disminución global en la mortalidad por cáncer, el de páncreas ha incrementado su incidencia y

su letalidad.¹² Los principales factores de riesgo incluyen tabaquismo, alcoholismo, ingesta de azúcar y de carnes rojas y procesadas, obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Estudios grandes de cohorte poblacional y de casos y controles en Suecia^{13,14} encontraron que un evento emocional grave, como la pérdida de un padre o la de un hijo, se asocia con un mayor riesgo de cáncer pancreático temprano (antes de los 40 años); el más alto entre todos los tipos de cáncer.

Ratas albinas crónicamente estresadas que además hacen ejercicio, tienen mejor respuesta ante la inducción de cáncer pancreático, comparado con sus pares estresados, pero sedentarios¹⁵. Con lo cual, es posible que nuestro cuerpo sea capaz de revertir, al menos parcialmente, los estragos de una vida complicada, al mejorar la circulación, reforzar la inmunidad, atenuar la inflamación, y/o hacer fluir la elusiva energía vital.

INFECCIONES Y ESTRESORES

Cuando se exponen a un agente infeccioso, sólo una proporción de gente desarrolla enfermedad. Algunos virus se mantienen latentes durante meses o años, hasta que un período de *stress* favorece la inmunosupresión y un brote, por ejemplo, de aftas orales o herpes zoster. Un estudio clásico^{16,17} encontró que los estresores psicosociales que persisten por más de 1 mes se asocian con mayor susceptibilidad al resfriado inducido por rinovirus, con un efecto de dosis: entre mayor duración y gravedad del estresor, mayor el riesgo de enfermedad (2-3 veces más); principalmente conflictos interpersonales (Riesgo Relativo 2.9) y laborales (RR 4.8, sobre todo atribuible a desempleo y subempleo).

VON WEIZSACKER Y EL PENTAGRAMA PÁTICO

Viktor von Weizsäcker creía en la necesidad de estudiar la metafísica de la enfermedad, y explicar la persona enferma. Las categorías páticas,

representadas por 5 verbos: *can*, *want*, *may*, *must*, y *should* (querer, poder, deber, estar obligado, y tener permiso), son formas de malestar para el sujeto pático. Es decir, la enfermedad empieza con el malestar, y éste se caracteriza por un deseo de lo que no es. “La vida no es sólo un evento que sucede, sino algo que se sufre”. Se comprende al enfermo mejor si uno piensa en “la vida como una guerra incesante contra la enfermedad”^{4,18}.

Dijo von Weizsäcker: “Las enfermedades son representaciones de una lucha por la existencia, similar a la que realizamos por nuestro pan, por nuestra gratificación sensorial, por nuestra familia, por nuestra posición social, por nuestra opinión política, etc.”¹⁹.

El riesgo aquí sería exagerar y caer en el misticismo, el solipsismo, o el “*échale-ganismo*”. Claramente no son el conflicto interno, la mente, o el stress crónico los únicos factores que explican la enfermedad física, pero me parece que esta relación ha sido subestimada y necesita ser revisitada. Las situaciones de crisis en nuestra biografía parecen actuar como detonadores o facilitadores de recaídas y exacerbaciones para ciertas enfermedades y sus complicaciones.

Otra vez von Weizsäcker: “...un hombre huye así de su situación insoportable hacia la enfermedad. Las exigencias de su conciencia y las coacciones de su constitución anímico-corporal no han encontrado otra salida que la enfermedad. Ya no está enojado, sino enfermo; ha sustituido el conflicto anímico por un sometimiento corporal, y el cuerpo le brinda el servicio de seguir viviendo, de curarse y de comenzar nuevamente.”

El médico Viktor Von Weizsäcker propone realizar una anamnesis biográfica,^{4,20} más allá de la herencia y los síntomas, para mejor entender la relación de la enfermedad con el paciente: “Así, nos enteraremos de pronto de que el ataque

de vesícula ocurrió luego de una injusticia, la angina luego de una crisis erótica, la tuberculosis luego de un desengaño amoroso. O que el trastorno circulatorio era el punto final de un problema laboral, la inflamación de los riñones la liquidación de un esfuerzo realizado en vano o de una falsa postura espiritual.”

FISIOPATOLOGÍA: EL SISTEMA PSICONEUROENDOCRINOINMUNITARIO

Mientras que nuestro organismo se adapta mejor al estrés agudo, del tipo *fight or flight* (or *fright*), que al crónico, ambos tipos, que ocurren en la mente, tienen efectos tangibles patológicos en el cuerpo. En un ejemplo extremo, el estrés agudo, como el causado por una experiencia de angustia o terror indecibles, puede blanquear el cabello de la noche a la mañana (*Canities súbita*, o síndrome de Marie Antoinette/Thomas More)²¹. En contraste, el estrés crónico, como el de un puesto ejecutivo, el duelo por la muerte repentina de un hijo, o cuidar durante años a una pareja con demencia, puede causar inmunosupresión que resulte en enfermedades autoinmunes o cáncer.

Se ha señalado repetidamente el papel del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) y el sistema nervioso simpático (SNS), con la secreción de cortisol y catecolaminas; la producción de IL-6, proteína C-reactiva (PCR), y TNF-alfa²². Tenemos receptores de glucocorticoides y adrenérgicos en prácticamente todas las células, incluyendo las del sistema inmunitario. Además, en la transformación maligna asociada al stress crónico, interviene la desregulación (sobreexpresión y sobreactividad) de cinasas dependientes de ciclina (CDK), dedicadas al control de la división celular²³.

La inflamación puede aumentar la tasa de mutaciones por medio de la mayor disponibilidad de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS, RNS), que son capaces de inducir daño

al DNA e inestabilidad genómica. A su vez, el stress crónico puede resultar en depresión, aislamiento social, adicción (consumo de alcohol y tabaquismo), y disrupción del sueño; todos los cuales agravan la capacidad de recuperación del organismo y el sistema inmunitario, la reparación del DNA, y mecanismos epigenéticos^{24,25}.

Además de inmunopatías (autoinmunidad, infección, inflamación, cáncer), se ha reportado cómo el estrés psicológico crónico influye en el desarrollo de enfermedades cardíacas y dermatológicas. Todas ellas se reconocen como multifactoriales (factores genéticos, ambientales, hormonales, e inmunológicos); pero la inflamación como *milieu*, los neurotransmisores como mensajeros, y la epigenética como un tablero conmutador de encendido y apagado de genes con sus variantes, parecen ser decisivos para que una enfermedad se exprese clínicamente a partir de cierta edad.

ESPERANZA, RESILIENCIA, RELACIONES, Y LONGEVIDAD

En otro estudio clásico,²⁶ se evaluó la longevidad de un grupo de monjas católicas que habían escrito su autobiografía al ingresar al noviciado (edad promedio 22 años); seis décadas después, aquellas que habían incluido palabras de esperanza y optimismo en su escrito (emociones positivas), vivieron más tiempo. Al categorizar por emociones positivas, el riesgo de mortalidad fue 2.5 veces mayor entre el cuartil más bajo y el más alto. Esto sugiere que las emociones positivas pueden tener un impacto duradero en la longevidad, o contra la mortalidad.

Más recientemente, un estudio transversal chino de una cohorte estadounidense²⁷ reportó la resiliencia como un predictor importante de longevidad, en una asociación casi lineal: mayores niveles de resiliencia redujeron el riesgo de muerte por cualquier causa (HR=0.75 por cada

desviación estándar, 95%CI 0.726-0.775), luego de ajustar por edad, sexo, raza (*sic*), e índice de masa corporal, entre otros.

El estudio de desarrollo adulto de Harvard²⁸, que sigue la vida de cientos de adultos en Boston desde 1938, encontró que el nivel de satisfacción de los individuos con sus relaciones personales cercanas, a la edad de 50 años, es mejor predictor de salud, felicidad y sobrevivida a los 80, que niveles de colesterol o cualquier otro predictor (*i.e.*, clase social, IQ). La experiencia subjetiva de soledad, en cambio, es nociva: quienes reportaron estar más solos de lo que quisieran, tienen peor salud, deterioro cognitivo temprano y mayor mortalidad, comparable con la que causan el tabaquismo y el alcoholismo. Más que rodearse de gente, la calidad de las relaciones tiene un impacto. Vivir entre conflictos interpersonales resulta tóxico, y el dolor emocional magnifica los síntomas físicos.

AMOR FATI: ACEPTACIÓN VS. SUFRIMIENTO

En Patosofía, von Weizsäcker escribió que el ser humano suele ser "...inadecuado, inacabado, necesitado de completarse, adicto al cambio, indeterminado, defectuoso...". Nuestra interacción con el mundo y con otros se caracteriza por un deseo de lo que no es; sufrimos la vida. En contraste, estoicos y budistas proponen el amor del destino (*amor fati*), la aceptación de todo aquello que la vida nos arroje, como ingrediente indispensable para la paz y el bienestar. Es posible que nuestra salud y longevidad dependan también de la aceptación de nuestras circunstancias. Habría que re-enmarcar, mediante cualquier creencia útil, nuestras catástrofes, desgracias y vicisitudes personales. El estado mental conocido como iluminación no parece intelectualmente complejo; consistiría en entender, o aprehender de una manera vivencial, que no existe el yo, y que somos uno con el universo.

Quizá no baste aceptar. Para dar sentido a todos los hallazgos y estadísticas mencionados antes, se diría que longevidad y salud dependen de construir una vida plena, con buena compañía, sin vender en el camino nuestra alma. Conocer-nos para ser fieles a nosotros mismos, y alinear nuestras metas y decisiones con nuestros valores. Sonreír mientras trabajamos en dejar un mundo mejor. A partir de cierta edad, ciertas enfermedades parecen surgir de un conflicto interno, una disonancia cognitiva consciente o no, entre quiénes somos y qué hemos estado haciendo. Dicho conflicto se convierte en stress crónico e impacta en nuestra resiliencia al suprimir nuestra inmunidad: cortisol y neurotransmisores en receptores de nuestras células inmunitarias.

CONCLUSIÓN: UNA RECETA PARA VIVIR MÁS Y MEJOR

Entendemos las enfermedades mentales y psicósomáticas; entendemos también los efectos placebo y nocebo. Es posible que una mayoría de enfermedades de la edad adulta sean psicósomáticas, detonadas o facilitadas por una enfermedad del espíritu o del alma (*Geist*). Se diría que la salud es una lucha constante contra la enfermedad, contra la entropía o las múltiples cosas que pueden salir mal, incluyendo por ejemplo la inmunovigilancia contra los virus, los linfocitos autorreactivos, la formación de placas de ateroma, la inflamación perpetuada, o la transformación maligna de nuestras células.

Cada vez es más claro que los eventos adversos, pero sobre todo el *stress* crónico, juegan un papel importante en la génesis y el desarrollo de enfermedades, destacadamente autoinmunidad y cáncer. Para contrarrestar sus efectos, se han propuesto métodos farmacológicos (beta-bloqueadores, anti-depresivos, cannabis), y no farmacológicos (meditación, *yoga*, *tai-chi*, *mindfulness*, terapia cognitiva-conductual); así como abordajes más holísticos y vivenciales, encaminados a comprender mejor nuestro pro-

pósito en el mundo, aceptar nuestro destino y/o mejorar nuestra relación con nosotros mismos, lo que podríamos englobar como resiliencia o la búsqueda de sabiduría, plenitud, o iluminación; y que podrían incluir el llamado *coaching*, la filosofía, o también, una vida bien vivida.

La inercia y las metas del sistema económico moderno parecen ser: volverse ricos, famosos y/o poderosos, adquirir símbolos de estatus, y trabajar cada vez más para alcanzar cada vez más logros. La tendencia parece ser posponer satisfacción personal y relaciones, y buscar una solución instantánea, un pasatiempo, o una dieta o una compra, para arreglarnos y ser, mágicamente, felices. Mientras que las técnicas para disminuir el *stress* se enfocan en lo inmediato (respirar, dormir, estirarse, meditar, cultivar el jardín o salir a la naturaleza), cabría proponer como una solución más definitiva el construir un estilo de vida y una biografía alineados con nuestros recursos y valores personales. Esto es, reducir en la medida de lo posible el *stress* laboral y el conflicto interno, mientras se prioriza el descanso, la recreación, y la buena compañía.

En algún momento, mejor temprano que tarde, habría que plantearnos de qué se trata la vida, y la vida, *grosso modo*, trata de encontrar nuestra tribu, volvernos auténticos, liberarnos de la culpa, la envidia, la rivalidad, los resentimientos y los celos, cultivar relaciones significativas, y tomarnos todo con más calma. Se podría decir que en esta vida estamos llamados a aprender, mejorar, y ayudar; si decidimos ignorar nuestras necesidades y negar nuestra naturaleza, y nos entregamos en cambio a la avaricia, la inercia o la desesperanza, corremos el riesgo creciente de pagarlo con nuestra salud.

REFERENCIAS

1. Khullar, D. (2024, April 15). *How to die in good health*. The New Yorker. https://www.newyorker.com/magazine/2024/04/22/how-to-die-in-good-health?utm_source=nl&utm_brand=tny&utm_mailing=TNY_

- Humor_041624&utm_campaign=aud-dev&utm_medium=email&bxid=5cec2506fc942d3ada078218&cndid=45824738&esrc=bounceX&utm_term=TNV_Humor.
2. Yoshihara K. Psychosomatic treatment for allergic diseases. *Biopsychosoc Med* 2015; 18(9):8.
 3. Arellano I, Saul Cano A. *Saúl. Lecciones de Dermatología*. Vol 1. 17th ed. Mexico City: McGraw-Hill 2024. doi:978-607-15-2086-9.
 4. Von Weizsäcker, Viktor. *Artículos de Antropología Médica*. Primera ed, Editorial Dunken, Buenos Aires 2016. 304pp. ISBN 978-987-02-9461-0.
 5. Crichton, Michael. *Travels*. 1988. Primera ed, Vintage Books, New York. 377pp. ISBN 0-394-56236-4.
 6. R Glaser, J K Kiecolt-Glaser, R H Bonneau, W Malarkey, S Kennedy, J Hughes. Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosom Med* 1992 Jan-Feb;54(1):22-9.
 7. Stojanovich L. Stress and autoimmunity. *Autoimm Rev* 2010; 9(5): A271-6.
 8. Song H, Fang F, Tomasson G, et al. Association of Stress-Related Disorders with Subsequent Autoimmune Disease. *JAMA* 2018;319(23):2388-2400.
 9. Mpakosi A, Cholevas V, Tzouveleki I, Passos I, Kaliouli-Antonopoulou C, Mironidou-Tzouveleki M. Autoimmune Diseases Following Environmental Disasters: A Narrative Review of the Literature. *Healthcare*. 2024; 12(17):1767.
 10. Hemmings, S.M.J.; Malan-Müller, S.; Van Den Heuvel, L.L.; Demmitt, B.A.; Stanislawski, M.A.; Smith, D.G.; Bohr, A.D.; Stamper, C.E.; Hyde, E.R.; Morton, J.T.; et al. The Microbiome in Posttraumatic Stress Disorder and Trauma-Exposed Controls: An Exploratory Study. *Psychosom. Med.* 2017, 79, 936–946.
 11. Pudrovskaya T, Carr D, McFarland M, Collins C. Higher-Status Occupations and Breast Cancer: A Life-Course Stress Approach. *Soc Sci Med*. 2013 July; 89: 53–61.
 12. Zanini S, Renzi S, Limongi AR, et al. A review of lifestyle and environment risk factors for pancreatic cancer. *Europ J Cancer* 2021; 145: 53e70
 13. Kennedy B, Valdimarsdóttir U, Sundström K, Sørensen P, Lambie M, Fall K, et al. Loss of a parent and the risk of cancer in early life: a nationwide cohort study. *Cancer Causes Control* 2014;25(4):499e506.
 14. Huang J, Valdimarsdóttir U, Fall K, Ye W, Fang F. Pancreatic cancer risk after loss of a child: a register-based study in Sweden during 1991-2009. *Am J Epidemiol* 2013;178(4):582e9.
 15. Elbassuoni EA, Abdel Hafez SM. Impact of chronic exercise on counteracting chronic stress-induced functional and morphological pancreatic changes in male albino rats. *Cell Stress and Chaperones* 2019; <https://doi.org/10.1007/s12192-019-00988-y>.
 16. Cohen S, Tyrell DA, Smith AP. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N Engl J Med* 1991;325(9):606-12.
 17. Cohen S, Frank E, Doyle WJ, Skoner DP, Rabin BS, Gwaltney Jr JM. Types of Stressors That Increase Susceptibility to the Common Cold in Healthy Adults. *Health Psychol* 1998; 17(3): 214-23.
 18. Wiedebach H. Some aspects of a medical anthropology: pathic existence and causality in Viktor von Weizsäcker. *History of Psychiatry*, 2009; 20(3): 360–376.
 19. Hakonsen Martinsen E, Helge Solbakk J. Illness as a condition of our existence in the world: on illness and pathic existence. *Med Humanit* 2012; 38:44e49.
 20. Von Weizsäcker, Viktor. *Patosofía*. Primera edición, Libros del Zorzal, 2005, Buenos Aires. 368pp. ISBN 13: 9789871081684.
 21. O'Sullivan, Peters, Amer, et al. The impact of perceived stress on the hair follicle: Towards solving a psychoneuroendocrine and neuroimmunological puzzle. *Front Neuroendocrinol* 2022; 66: 101008.
 22. Shin KJ, Lee YJ, Yang YR, Park S, Suh PG, Follo MY, et al. Molecular mechanisms underlying psychological stress and cancer. *Curr Pharm Des* 2016;22(16):2389e402.
 23. Wang C, Shen Y, Ni J, Hu W, Yang Y. Effect of chronic stress on tumorigenesis and development. *Cell Mol Life Sci* 2022 Aug 16;79(9):485.
 24. Yu, Tu, Long, et al. Reactive Oxygen Species Bridge the Gap between Chronic Inflammation and Tumor Development. *Oxidative Med Cell Longevity* 2022: 2606928. doi. [org/10.1155/2022/2606928](https://doi.org/10.1155/2022/2606928).
 25. Lopez-Gil, Pascual-Ahuir, Proft M. Genomic Instability and Epigenetic Changes during Aging. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24(18), 14279; <https://doi.org/10.3390/ijms241814279>.
 26. Danner DD, Snowdon DA, Friesen WV. Positive Emotions in Early Life and Longevity: Findings from the Nun Study. *J Personality Social Psychol* 2001; 80(5): 804-13.
 27. Zhang A, Zhou L, Meng Y, et al. Association between psychological resilience and all-cause mortality in the Health and Retirement Study. *BMJ Ment Health* 2024; 27: 1-6.
 28. *Harvard Second Generation Study*. <https://www.adultdevelopmentstudy.org/>

Rabdomiosarcoma alveolar nasoetmoidal/orbitario con extensión a meninge. Análisis de caso en estudio post mortem

Nasoethmoidal/orbital alveolar rhabdomyosarcoma with extension to the meninge. Postmortem case analysis.

Cesar Mauricio Rojas Maruri¹, César Alejandro Galván Díaz², Marco Antonio Sarmiento Abril³

INTRODUCCIÓN

El rabdomiosarcoma alveolar (20 a 25% de los casos) y embrionario (65 al 75% de los casos) constituyen aproximadamente del 45 al 55 % de todos los casos de sarcomas de tejido blandos en los niños, y del 6 al 8 % de todas las neoplasias malignas en las dos primeras décadas de la vida. La principal localización es cabeza y cuello (76%), seguida por la localización genitourinaria (59%)¹. Dentro de los subtipos histológicos, el embrionario es el más frecuente (71%), seguido por el alveolar (13%)². Dentro de los factores de pronósticos se toman en cuenta la edad, localización, tamaño, metástasis, recurrencia post tratamiento, subtipo histológico, extensión y márgenes de resección^{3,4}.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Adolescente femenino de 15 años a su primer ingreso, con antecedentes heredofamiliares con madre sana, padre con alcoholismo, abuelo materno con cáncer de próstata y diabetes, abuela materna con cáncer cervicouterino y diabetes. Reportó antecedentes personales no patológicos; originaria de Ciudad de México, con familia en casa rentada, con servicios básicos, convivencia con 2 perros y 2 loros. Cursando el nivel bachillerato con buen desempeño. Menarca a los 13 años, ciclos regulares, Inicio de vida sexual negada.

¹Departamento de Patología.

²Departamento de Oncología.

³Departamento de Radiología.

Instituto Nacional de Pediatría, CDMX, México.

Correspondencia

César Mauricio Rojas Maruri
mrojasm@pediatria.gob.mx

Este artículo debe citarse como: Rojas Maruri CM, Galván Díaz CA, Sarmiento Abril MA. Rabdomiosarcoma alveolar nasoetmoidal/orbitario con extensión a meninge. Análisis de caso en estudio post mortem. Acta Pediatr Méx 2025; 46 (5): 521-526.

Inició 1 semana previa a su primer ingreso con amaurosis fugaz y cefalea opresiva en región retroocular. Aumento de volumen palpebral derecho, proptosis, náuseas, fotofobia y estrabismo del ojo derecho. Perdió visión total en ojo derecho (OD), hiposmia y congestión nasal. En la exploración física inicial se reportó Glasgow 15, edema bpalpebral, anisocoria, oftalmoparesia derecha. Fondo de ojo: disco óptico ligeramente hiperémico en el OD, mácula normal. Se realizó biopsia de la lesión en la que se encontró diagnóstico de rabdomiosarcoma alveolar nasoetmoidal. Inició tratamiento al recibir el reporte histopatológico.

Durante su tratamiento cursó con colitis neutrópica al mes 2 y 4 de tratamiento; al 5º mes de tratamiento, posterior a hospitalización para quimioterapia, presentó cefalea intensa, vómitos, somnolencia y hemiparesia izquierda, por lo que acudió a urgencias.

Llegó a urgencias con palidez generalizada. Presentó anisocoria, emesis gastroalimentaria y síntomas neurológicos, ante lo que se hizo imagen con protocolo STROKE, sin lesiones significativas. Progresó con deterioro del estado de alerta, por lo que fue evaluada por el departamento de neurología, quienes sugirieron efectos tóxicos de quimioterapia. Mejoró clínicamente con manejo médico y fue transferida a hospitalización de oncología. Posteriormente, presentó agravamiento de cefalea y deterioro neurológico, fue intubada y llevada a la Unidad de terapia intensiva. 24 horas después mostró signos de muerte encefálica y falleció a las 13:50 horas.

COMENTARIO RADIOLÓGICO

Durante su estancia intrahospitalaria, al paciente se le hicieron diversos estudios radiológicos diagnósticos y de control. **Figura 1** En los que se observa masa de tejido blando isointensa al músculo normal; que compromete la región nasal y orbitaria, puede deformar y desplazar

el globo ocular, pero raramente invadirlo¹. Ocasionalmente puede extenderse a los párpados, senos paranasales (seno etmoidal) y la fosa craneal anterior. Puede desplazar o distorsionar; pero rara vez invadir el tumor². El contraste ayuda a delimitar la masa³. Imagen Ponderada por Difusión / Coeficiente de Difusión Aparente (DWI /ADC, por sus siglas en inglés) muestra una difusión restringida en el tumor, para ayudar a diferenciar de otros tumores orbitario como el hemangioma⁴. Puede observarse una sutil deformidad ósea, pero la destrucción ósea es poco común en el rabdomiosarcoma orbitario⁵⁻⁷.

La RM (resonancia magnética) fundamental para planificar el tratamiento, incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia. La edad media en el momento del diagnóstico es de 5-6 años, y el 72-81% de los pacientes son menores de 10 años; la proporción hombre-mujer informada es de 1,3:1¹. Aproximadamente el 40% de todos los RMS se presentan en la región de cabeza y cuello; los sitios más comunes son la órbita, la nasofaringe, el oído medio y los tractos mastoideo y sinonasal¹

COMENTARIO ANATOMOPATOLÓGICO

En la biopsia inicial de la paciente y referido como lesión naso etmoidal se recibieron 8 fragmentos irregulares que en conjunto median 1.5 x 1 cm, de superficie lisa, color blanco rosáceo y de consistencia blanda.

Al examen microscópico se observaba neoplasia difusa que consiste en células pequeñas a medianas, con núcleos de contorno irregular y cromatina abierta, el citoplasma era claro y alternaba con abundantes figuras mitóticas atípicas y apoptosis. Algunas de estas células neoplásicas presentaban glóbulos eosinófilos en su citoplasma que confiere aspecto rabdoide (**Figura 2**).

El estudio de inmunohistoquímica mostraba positividad en las células neoplásicas para desmina y miogenina (**Figura 3**).

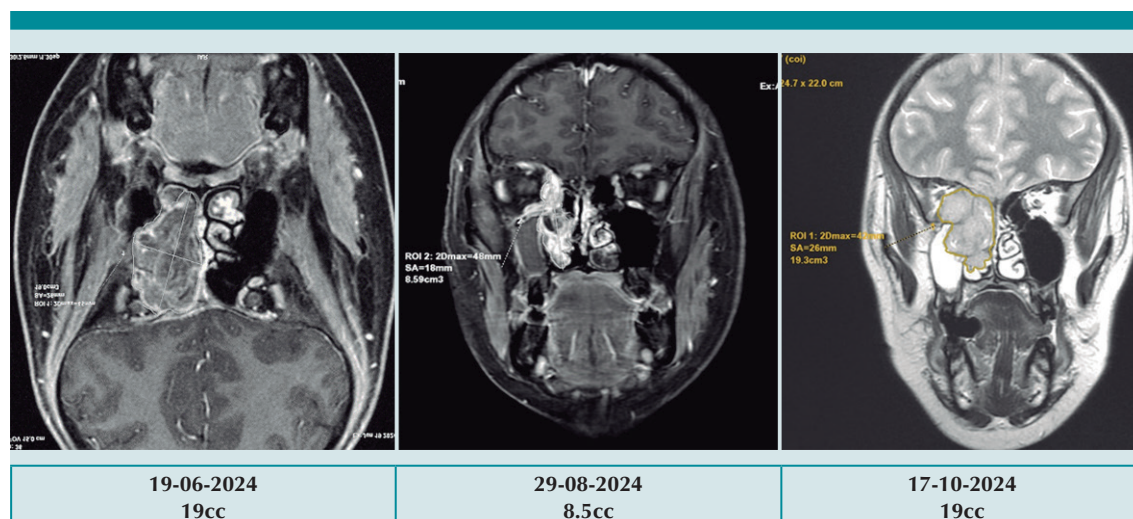


Figura 1. De izquierda a derecha estudios de Resonancia Magnética tomados en diversas fechas, presentando volúmenes diferentes durante la evolución del paciente.

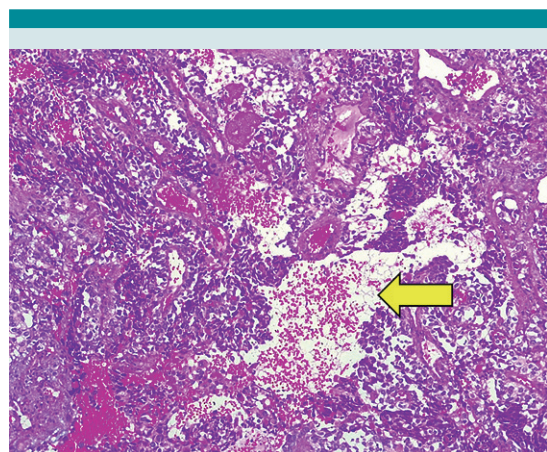


Figura 2. Se observa neoplásica compuesta por células de tamaño pequeño a mediano, algunas de las cuales presentaban glóbulos eosinófilos en su citoplasma. Se observa la presencia de espacios de aspecto alveolar (Flecha)(10X).

En el estudio de Autopsia se encontró tumor residual en órbita, el cual era irregular, de color grisáceo y consistencia blanda. Al examen microscópico presentaba la morfología descrita en la biopsia inicial, con la presencia de una necrosis de alrededor del 30% (**Figura 4**).

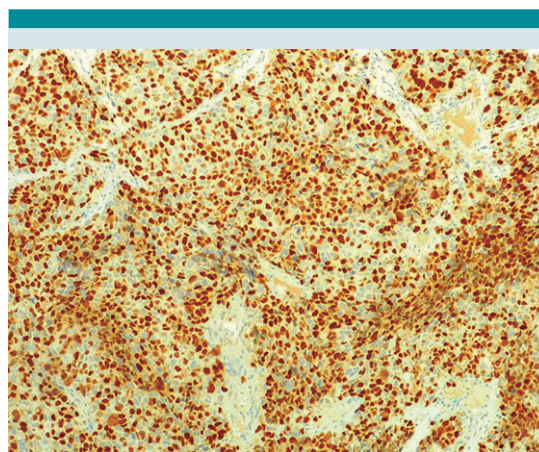


Figura 3. Reacción de Inmunohistoquímica que muestra positividad para miogenina(10x).

Adicionalmente en el estudio microscópico se observó la presencia de extensión meníngea de la neoplasia a lo largo de todo el Sistema Nervioso Central (Cerebro, Puente, Cerebelo, Medula Espinal), así como datos de hipoxia (**Figuras 5 y 6**).

Los fragmentos de hueso examinado, presentaban también infiltración extensa por rabdomiosarcoma (**Figura 7**).

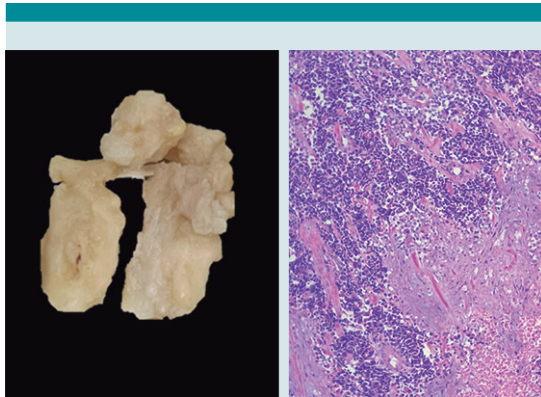


Figura 4. Imagen macroscópica(izquierda) y microscópica (derecha)(10x) del tumor residual.

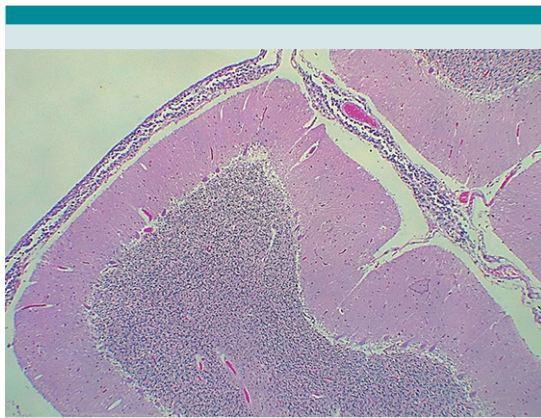


Figura 5. Se observa la presencia de infiltración neoplásica en la meninge que rodea el cerebelo(4X).

Los diagnósticos de los estudios de autopsia finales fueron los siguientes:

- Rbdomiosarcoma alveolar nasoetmoidal/orbitario de lateralidad derecha, con ruptura de hueso orbitario, extensión a meninge y necrosis del 30%.
- Infiltración extensa a medula Ósea.
- Historia clínica de quimioterapia.
- Reporte de secuenciación: presencia de fusión de *pax3: fox01* presente

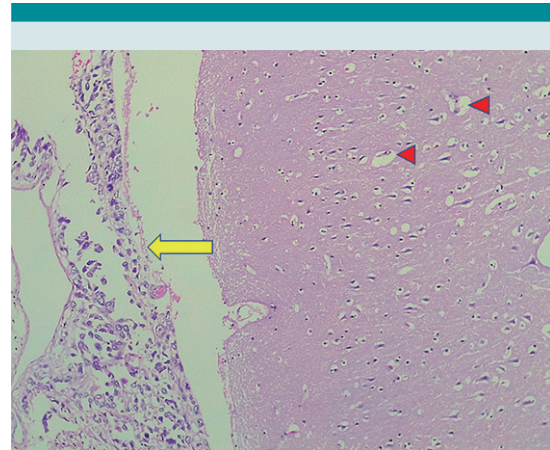


Figura 6. Fotomicrografía (10X) donde se observa cerebro con presencia de retracción hipóxica isquémica (puntas de flecha) e infiltración de rbdmiosarcoma a Meninge (Flecha).

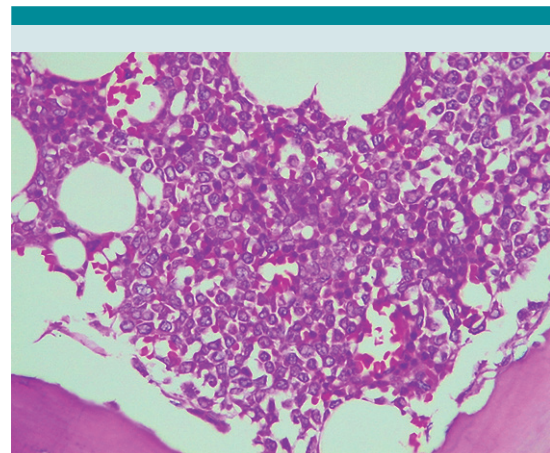


Figura 7. Se observa medula Ósea, con infiltración extensa de células neoplásicas atípicas de aspecto rabdoide (40x).

- Datos anatómicos de choque.
 - Cambios isquémicos miocárdicos.
 - Riñón con necrosis tubular aguda.
 - Vejiga con bandas de contracción del músculo detrusor
- Laringitis aguda y crónica con edema y hemorragia reciente extensa.

- Pancreatitis aguda focal.
- Esteatosis hepática micro y macrovesicular zonal con inflamación crónica leve portal.
- Ovario derecho con cuerpo lúteo hemorrágico.
- Enfermedad nodular folicular tiroidea (bocio).
- Timo en involución.

DISCUSIÓN DEL CASO

Este es el caso de una adolescente de 15 años con un diagnóstico de rabdomiosarcoma alveolar nasoetmoidal, un tipo de cáncer raro y agresivo que se origina en los músculos y que, en este caso, afectó una zona compleja cercana a estructuras vitales como los ojos y la base del cráneo.

La presentación clínica inicial de la paciente, con amaurosis fugaz, cefalea, proptosis y pérdida total de la visión en el ojo derecho, junto con hiposmia y congestión nasal, apunta directamente a una afectación tumoral localmente avanzada en la región nasoetmoidal. Estos síntomas neurológicos y oftálmicos son típicos de una lesión en esta área que comprime o invade nervios y estructuras adyacentes⁶.

La confirmación diagnóstica mediante biopsia de rabdomiosarcoma alveolar es crucial, ya que este subtipo tiene características moleculares y un comportamiento clínico distintos a otros sarcomas. El inicio rápido del tratamiento al tener el reporte histopatológico es la conducta estándar.

La evolución durante el tratamiento destaca la toxicidad de la quimioterapia, evidenciada por episodios de colitis neutropénica, este tratamiento intenso es necesario dada la agresividad, del tumor primario; sin embargo, el evento más preocupante y que marcó un punto de inflexión fue la progresión de los síntomas neurológicos (cefalea intensa, vómitos, somnolencia, hemiparesia izquierda) al quinto mes de tratamiento. Si bien

inicialmente se consideró toxicidad por quimioterapia, la rápida progresión y el deterioro final sugirió progresión de la enfermedad a nivel del sistema nervioso central (SNC), por metástasis o por una extensión directa del tumor primario.

A pesar de los estudios de imagen iniciales (protocolo STROKE) que no mostraron lesiones significativas en ese momento, el agravamiento final de la cefalea y el deterioro neurológico que llevó a la intubación y al fallecimiento son consistentes con una enfermedad oncológica progresiva incontrolable. En este tipo de tumores agresivos, la diseminación es una complicación temida y de difícil manejo.

Este caso subraya la agresividad del rabdomiosarcoma en localizaciones delicadas y la rapidez con la que puede progresar a pesar del tratamiento. La complejidad de los síntomas neurológicos en pacientes oncológicos, donde la toxicidad del tratamiento y la progresión de la enfermedad pueden superponerse, representa un desafío diagnóstico y terapéutico significativo, y la importancia de recordar que el proceso diagnóstico es un ciclo, la paciente ingresa con cefalea, y desafortunadamente fallece sin evidencia de haber logrado un control de este síntoma, que tiene un espectro de causas, desde los inocentes e inespecíficos, hasta los claramente denotadores de complicaciones intracraneales graves, no ignorar y analizar a detalle todas las posibilidades de este síntoma, es crucial en todos los pacientes oncológicos y sin diagnóstico cierto.

CONCLUSIÓN

Los rabdomiosarcomas alveolares son de peor pronóstico que los embrionarios, sin embargo, estos llegan a tener adecuada respuesta a la quimioterapia. La localización orbital está considerada un factor de pronóstico favorable, sin embargo, en este caso, la presencia del gen de fusión *PAX3:FOXO1* ocasionaron que la neoplasia se comportara agresivamente a pesar

del tratamiento recibido, confiriéndole un peor pronóstico.

Lo anterior demuestra la utilidad de los estudios de secuenciación de tumores sólidos y sarcomas con fines pronósticos y de tratamiento, convirtiéndose en una importante herramienta en la actualidad.

REFERENCIAS

1. Sharon W. Weiss John R. Goldblum, Andrew Folpe. 2019. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. Séptima Edición. Editorial Elsevier.
2. Aliya N. Husain MD, Louis P. Dehner MD. 2021. *Stocker and Dehner's Pediatric Pathology*. Quinta Edición. Editorial Wolters Kluwer.
3. Freling NJ, Merks JH, Saeed P, Balm AJ, Bras J, Pieters BR, Adam JA, van Rijn RR. Imaging findings in craniofacial childhood rhabdomyosarcoma. *Pediatr Radiol*. 2010 Nov;40(11):1723-38
4. Shahidatul-Adha M, Saizul Z, Hussain FA, Abdullah B. Pediatric Sinonasal Rhabdomyosarcoma Presented as Squint: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2021 Oct 6;13(10): e18548.
5. Nhung TH, Minh VL, Tuyet TT, Cuong TM, Lam NL, Trang HT, Quy NX, Thong PM, Thanh DK, Duc NM. Orbital rhabdomyosarcoma in a 19-year-old male patient: A case report and literature review. *Radiol Case Rep*. 2023 Jun 3;18(8):2744-2749.
6. Jurdy L, Merks JH, Pieters BR, Mourits MP, Kloos RJ, Strackee SD, Saeed P. Orbital rhabdomyosarcomas: A review. *Saudi J Ophthalmol*. 2013 Jul;27(3):167-75.
7. Freling NJ, Merks JH, Saeed P, Balm AJ, Bras J, Pieters BR, Adam JA, van Rijn RR. Imaging findings in craniofacial childhood rhabdomyosarcoma. *Pediatr Radiol*. 2010 Nov;40(11):1723-38.

Osteoporosis en edad pediátrica ligada al cromosoma X: reporte de caso con nueva variante patogénica en gen *PLS3*

X link Osteoporosis in Pediatrics: new variant in PLS 3 Gene case report.

Junior R. Gahona Villegas¹, Pamela Reyes Jurado², Borys R. Abrigo Maldonado³

Resumen

La osteoporosis secundaria por variación en el gen *PLS3* tiene herencia dominante ligada al cromosoma X. En niños, es extremadamente rara, con una incidencia estimada de 1:15- 20.000 nacimientos. Clínicamente son pacientes en edad pediátrica con riesgo alto de fracturas y talla baja adulta; aunque por las variantes existentes en el gen, el fenotipo que expresa cada paciente difiere. En laboratorios séricos destaca elevación de FA, PTH y fósforo con calcio normal. Se necesita de densitometría ósea (DXA) y estudio genético (*Next Generation Sequencing* NGS por sus siglas en inglés) para confirmar el diagnóstico. El tratamiento recomendado en los casos descritos está enfocado en mejorar la mineralización ósea (bifosfonatos) y deficiencias de vitaminas y/o minerales, ya que el mecanismo patológico mediante el cual la mutación genera osteoporosis se encuentra todavía en investigación.

PRESENTACIÓN DE CASO: Paciente en edad pediátrica con osteoporosis a causa de una variante nueva en el gen *PLS3*, cómo fue su abordaje y las recomendaciones en cuanto al tratamiento.

CONCLUSIONES: Es fundamental que se conozca la patología para poder sospecharla y así mediante estudio genético, identificar la mutación y variantes del gen de forma temprana, “lo cual determina la eficacia del tratamiento con bifosfonatos y suplementos”, mismo que, ayudará al inicio temprano y en consecuencia oportuno del tratamiento con bifosfonatos y suplementos, motivo por el cual compartimos nuestra experiencia.

PALABRAS CLAVE: Osteoporosis, gen *PLS3*, variantes, pediátrico, niños, tratamiento, bifosfonatos, caso clínico.

Abstract

Secondary osteoporosis in children due to a variation in the *PLS3* gene, an X-linked dominant, is extremely rare, with an estimated incidence of 1 in 15–20,000 births. Clinically, these patients are at high risk of fractures and short stature in adulthood. Nevertheless, due to the variants in the gene, the phenotype expressed by each patient can differ. In blood test we determined high FA, PTH and phosphorus with calcium in normal levels. Bone densitometry (DXA) and genetic testing (Next Generation Sequencing, NGS) are required to confirm the diagnosis. The recommended treatment in literature focuses on improving bone mineralization (bisphosphonates) and vitamin and/or mineral deficiencies, since the pathological mechanism by which the mutation generates osteoporosis is still under investigation.

CASE PRESENTATION: This clinical case describes a pediatric patient with osteoporosis due to a novel variant in the *PLS3* gene, the management of the condition, and the treatment recommendations.

CONCLUSIONS: It is essential to understand the condition in order to suspect it and, through genetic testing, identify the gene mutation and variants early on. This determines

¹ Nefrólogo pediatra, jefe del departamento de Nefrología-Diálisis y Trasplante Renal, Hospital Baca Ortiz, Quito, Ecuador.

² Médica, residente en funciones hospitalarias Hospital Baca Ortiz, Quito, Ecuador.

³ Médico Genetista Clínico, Staff Médico de Herediti, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

Recibido: 20 de mayo 2024

Aceptado: 28 de julio 2025

Correspondencia

Pamela Reyes Jurado
pamereyes2591@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Gahona Villegas JR, Reyes Jurado P, Abrigo Maldonado BR. Osteoporosis en edad pediátrica ligada al cromosoma X: reporte de caso con nueva variante patogénica en gen *PLS3*. Acta Pediatr Mex 2025; 46 (5): 527-532.

the effectiveness of treatment with bisphosphonates and supplements. This is the reason why we share our experience.

KEYWORDS: Osteoporosis, PLS3 gene, variants, pediatric, children, treatment, bisphosphonates, case report.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es un trastorno metabólico óseo con densidad mineral ósea disminuida (DMO). Aquella asociada al cromosoma X es particularmente rara en niños y ocurre por una mutación en el gen de Plastina 3 (*PLS3*). Hasta el 2024, hay 173 variaciones reportadas: 24 patogénicas, 11 probablemente patogénicas y 43 con significancia incierta 7, siendo la prevalencia incierta¹⁻³.

El riesgo incrementado de fracturas se da especialmente en huesos largos y/o a nivel de columna, resultando en cifosis exagerada y pérdida de talla adulta^{4,5}. El mecanismo exacto de afectación permanece desconocido⁶. No existen biomarcadores ni laboratorios convencionales para confirmar el diagnóstico, ya que permanecen normales a pesar de la severidad de la patología ósea⁵. El diagnóstico debe realizarse por sospecha clínica (historial de fracturas) y con resultado de DXA correspondiente a osteoporosis para solicitar valoración genética⁴.

En este caso clínico, el paciente presenta la variante patogénica c.365C>A, p. Ser122Ter, en el gen *PLS3* NM_001136025.5. Debido a que el fenotipo depende de la variante, es nuestro objetivo comunicar este caso y la dificultad en su tratamiento, correspondiente a un estudio observacional de carácter descriptivo: caso

clínico, en el que se autoriza tratamiento por representantes legales del paciente.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 7 años, sin antecedentes familiares de osteoporosis temprana ni antecedentes patológicos personales relevantes, fue valorado por tres fracturas en menos de un año. Datos antropométricos: 21 kg (z score -0,97, P17), talla 115 cm (z score -1.74, P4), IMC 15,9 (z score 0,14, P56). Fue referido desde el servicio de endocrinología a nefrología debido a alteraciones en los parámetros renales en exámenes de sangre.

Se evidenció elevación de paratohormona (PTH), fosfatasa alcalina (FA) y fósforo elevado, con vitamina D disminuida, mientras que el resto de valores dentro de rangos normales, incluido el FGF23, mismo que no se repitió por el costo y resultado inicial negativo (**cuadro 1**). Radiografía de huesos largos con disminución DMO (**Figura 1**), que se corrobora con DXA de columna, 0.374 g/cm², z score -3.3, y de fémur izquierdo/cadera, 0.580 g/cm², z score -2.9 (**Figura 2**).

Se sospechó de osteoporosis genéticamente determinada, ya que los niveles séricos comunes para osteoporosis secundaria no se observan en este paciente. A los 8 años con la secuenciación

Cuadro 1. Laboratorios en sangre años 2021-2025

	2021	2022	2023	2025
Creatinina (mg/dl) (0,3-0,5)	0,36	0,44	0,42	0,51
Calcio sérico (mg/dl) (8-10)	9,8	9,89	10	9,2
Potasio sérico (mmol/l) (3-4,7)	4,65	4,72	4,72	5
Fósforo sérico (mg/dl) (3-6)	6,2	5,69	6,07	4,5
Paratohormona (pg/ml)	37,2(4-16)	24,1(14-31)	16.6(21.9-87.6)	42(21,9-87,6)
Fosfatasa Alcalina (IU/l) (142-335)	433	471	386	335
Vitamina D Total (25 OH D2 D3) (ng/ml) (>30 suficiente)	26,5	34,27	33	29
Factor de crecimiento fibroblástico (FGF23) (26-110kRu/L)			68	

*Osteoporosis con niveles de calcio y creatinina normales (función renal conservada), PTH inicial elevada al momento normal, fósforo inicial alto al momento normal, vitamina D disminuida inicialmente se corrige momentáneamente y FGF 23 normal.

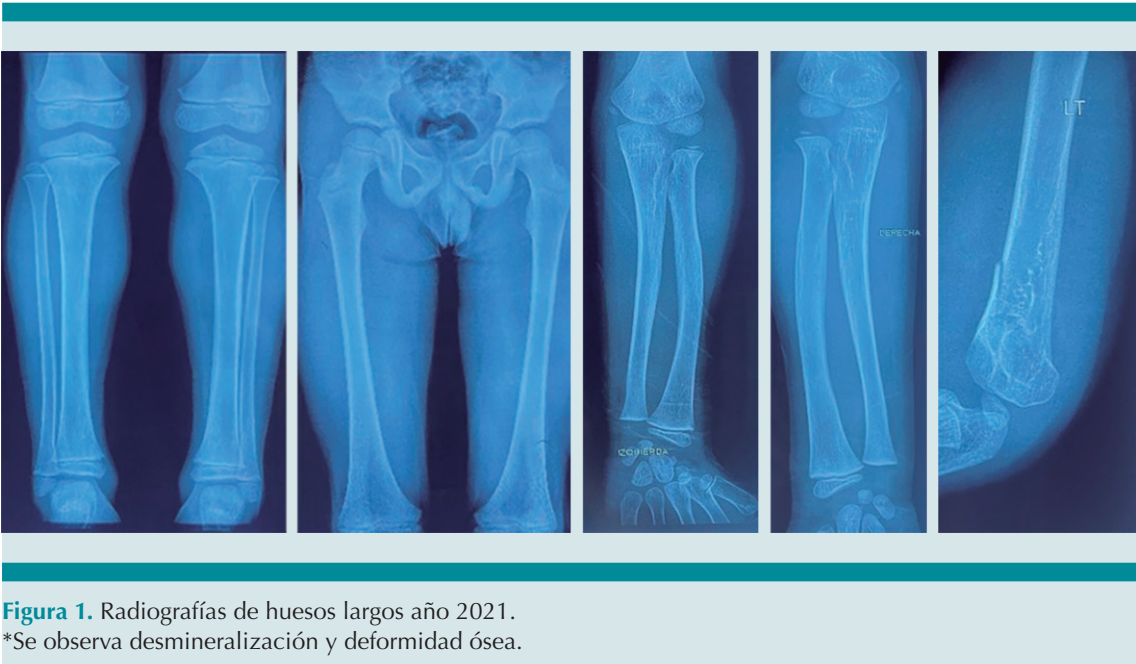


Figura 1. Radiografías de huesos largos año 2021.
*Se observa desmineralización y deformidad ósea.

de exoma completo WES se determinó variante c.365C>A, p. Ser122Ter en gen *PLS3*; correspondiente a variante patogénica, con herencia dominante ligada al cromosoma X.

Se inició tratamiento con calcio 250 miligramos cada día, vitamina D 1120 UI y calcitriol 0,5 microgramos por un año (mientras se confirma-

ba el diagnóstico) con el objetivo de suplir las deficiencias y prevenir más fracturas. Aunque se logra el último cometido, la DMO del año 2023 (8 años) no presentó una mejoría significativa y al confirmar el diagnóstico genético, se siguió las recomendaciones de la literatura y se iniciaron bifosfonatos a los 9 años (alendronato 35 miligramos vía oral semanalmente). El paciente

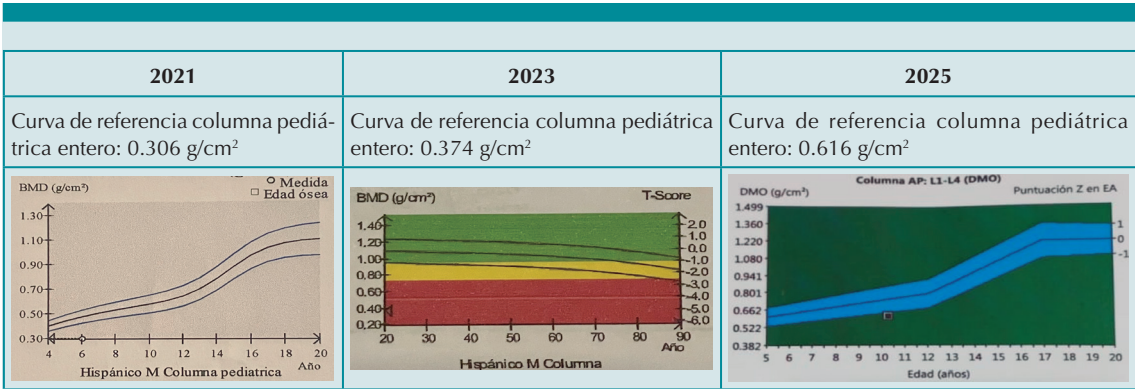


Figura 2. Densitometría ósea año 2021-2025.
*Se observa incremento en la DMO desde el 2021 al 2025.
Declaración de conflicto de interés:
No hay conflicto de intereses.

toleró bien el tratamiento, sin efectos adversos reportados y a los 6 meses de tratamiento se realizó DMO de control en el que se mostró ganancia de 0,242 g/cm² de hueso en contraste con 0,0616 g/cm² (z -1,3) que se consiguió en el año y medio previo (Figura 2); misma situación ocurrió con la talla (126 cm a inicio y mitad del año 2024 a 131 cm a inicio de año 2025 (10 años) (z score -1.46, P7).

El paciente continuó en seguimiento y recientemente se ajustó dosis de alendronato al doble semanalmente. Se realizará control mensual de laboratorios de exámenes, determinar si disminuye más la vitamina D y DXA en 6 meses. De igual forma se considera asesoría genética familiar para el futuro.

DISCUSIÓN

La osteoporosis es una enfermedad metabólica ósea en lo que hay deterioro de la microarquitectura y disminución de la fuerza ósea, que resulta en fragilidad y riesgo aumentado de fracturas, siendo pacientes con cifosis exagerada y pérdida de talla adulta^{1,4,8,9}. Aunque se la considera como una enfermedad asociada al envejecimiento,

cada vez se presentan más casos en niños y adolescentes¹.

La osteoporosis primaria es de origen genético^{8,10}, con incidencia de 1:15- 20.000 nacimientos⁸. Se han descrito 20 variantes patológicas en diferentes genes en los últimos 10 años, entre ellos *COL1A1*, *WNT1* y *PLS3*^{1,3,11}. Los criterios para el diagnóstico de osteoporosis en niños son: 1. una o más fracturas vertebrales por compresión en ausencia de enfermedad local o un trauma de alta energía independiente del valor z de DMO u 2. ausencia de fractura vertebral, pero presencia de dos o más fracturas de huesos largos hasta los 10 años o tres o más fracturas de huesos largos a cualquier edad hasta los 19 años con un valor z de la DMO $\leq -2^{2,4,8}$.

En el año 2013 se describió por primera vez el gen de Plastina 3 (*PLS3*), localizado en el cromosoma Xq23, que codifica la proteína Plastina 3 (proteína del citoesqueleto ligadora de actina)^{3,4,10}, misma que se encuentra en tejidos sólidos (osteoblastos, osteocitos y osteoclastos) y está relacionada al remodelamiento del citoesqueleto (procesos dependientes en la dinámica de la F-actina)^{1-3,6,10,11}. El mecanismo

del desarrollo de la enfermedad causado por las variantes en el gen *PLS3* se encuentran en investigación. Se cree que, en el hueso, la Plastina 3 forma parte del aparato mecano-sensor de los osteocitos u ejerce un rol en el proceso de mineralización, conduciendo a una osteoporosis severa temprana^{2,4-6,11}.

Tiene una herencia dominante ligada al cromosoma X, por lo que los hombres presentan un fenotipo más severo que las mujeres (Formosa *et al.*, 2023; Loid *et al.*, 2022; Wu *et al.*, 2022). Las variantes en el gen (173 reportadas hasta el momento), tienen un patrón de expresión amplio y pueden causar: osteoporosis sindrómica, no sindrómica y osteoartritis^{6,7}.

El gen identificado en el *propositus* es el *PLS3*, variante c.365C>A, localizado en el cromosoma X:114863637. Homocigótica por sustitución sin sentido (nonsense) en el exón 4 del gen *PLS3*. Este cambio aminoacídico genera una terminación prematura de la proteína p.Ser122Ter, resultando en la ausencia de los dominios *Calponin - homology* (CH) necesarias para la función de la proteína PLS3. Además, se presenta una pérdida de función (*LoF*), que se traduce en una degradación del ARNm mediante *Nonsense-Mediated Decay* (NMD). No se realiza segregación materna de la variante por motivos económicos.

En las bases de datos poblacionales como: gnomAD (v2.1.1 y v3.1.2), Proyecto 1000 Genomas, dbSNP, ExAC, la variante identificada en el paciente no ha sido reportada¹⁴⁻¹⁷.

Los Predictores in Silico como *MutationTaster*, *Combined Annotation Dependent Depletion* (CADD), *Polymorphism Phenotyping v2* (PolyPhen-2) y *Sorting Intolerant From Tolerant* (SIFT) reportan la variante del paciente respectivamente de la siguiente manera: NMD esperado, puntuación alta >20 indicativo de patogenicidad, no aplicable (variante nonsense) en las dos últimas. Es importante agregar que otras variantes

truncantes en *PLS3* clasificadas como patogénicas (p.Leu172fs(RCV000990931.1, ClinVar) y p.Ile207fs** (RCV001880466.1, ClinVar), debajo de la variante encontrada en este caso, respaldan la pérdida de función en *PLS3* con su mecanismo patogénico establecido¹⁵.

En cuanto a los laboratorios, se pensaría que los marcadores metabólicos óseos convencionales se encuentren alterados de forma habitual para osteoporosis, especialmente el calcio, no obstante, no se presenta de esta manera^{3,5}. Lo que se analizó en este paciente es que existe un proceso de remodelamiento óseo disfuncional, reflejado en FA y PTH elevada inicialmente, la última probablemente secundaria al déficit de vitamina D, el elemento discordante es el fósforo elevado, ya que la PTH promueve la excreción renal, reflejando un desbalance en la matriz extracelular. Este patrón no se mantiene durante los años 2022 y 2023, lo cual refleja la inconsistencia mencionada. Al iniciar bifosfonatos parecería que se normalizan los resultados.

Uno de los marcadores en estudio es el FGF 23, una osteocina reguladora de la homeostasis del fosfato que provoca el incremento de la excreción del mismo en la orina y reducción de la absorción intestinal, disminuyendo así los niveles de fosfato sérico⁵. Se ha visto una asociación entre el FGF23 y mutaciones en los genes *WNT1* y *PLS3*, aunque se necesita de mayor estudio, ya que como se observa en este caso el valor no se encuentra alterado, lo cual deja como incógnita su valor en esta patología⁵.

En estudios de imagen, la radiografía simple es el recurso más accesible y económico que permite detectar cambios en la mineralización ósea y actúa como alerta para confirmar el diagnóstico con DXA¹.

Por la baja prevalencia (aún no cuantificable) en niños y adolescentes, considerando las variantes y su forma de expresión, no se ha definido un

tratamiento⁴, pero se recomiendan estrategias preventivas que incluyen: actividad física, dieta saludable, suplemento de calcio, proteínas, vitamina D (dosis altas) y la administración de bifosfonatos^{4,8,11}. Se reporta en la literatura mejoría en cuanto a la densitometría ósea a los 6 meses de ser administrados, considerando su efecto en la prevención de la apoptosis de osteoblastos y osteocitos⁸. Suelen ser bien tolerados en pacientes pediátricos y se ha observado un mejor efecto al ser iniciado a temprana edad¹², probablemente debido al potencial de recuperación de la DMO y re formación de los cuerpos vertebrales previamente fracturados en niños⁸. No hay un consenso sobre la dosis, frecuencia y duración del tratamiento⁸. Acerca de los efectos adversos, no se han reportado casos de necrosis avascular de la mandíbula como en adultos, ni hipofosfatemia asintomática, hipomagnesemia e hipocalcemia¹². Solo se menciona un caso de fractura atípica del fémur con el uso de 9 años de bifosfonatos⁶. En general el uso de los bifosfonatos durante 2 años es bien tolerado⁶, de modo que sería la opción de mayor beneficio para pacientes en edad pediátrica.

CONCLUSIÓN

Este inusual caso muestra que las variantes en el gen *PLS3* del cromosoma X, expresan fenotipos diferentes, los cuales responden de formas distintas al uso de bifosfonatos, suplementos y vitaminas, como es la situación del paciente en este estudio. No obstante, gracias a la detección temprana de la patología mediante NGS se puede prevenir las fracturas, cifosis exagerada y talla baja asociada a la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Hu J, Zhou B, Lin X, Zhang Q, Guan F, Sun L, et al. Impaired bone strength and bone microstructure in a novel early-onset osteoporotic rat model with a clinically relevant *PLS3* mutation. *Elife*. 2023 Apr 1;12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37083757/>
2. Wu Z, Feng Z, Zhu X, Dai Z, Min K, Qiu Y, et al. Identification of a novel splicing mutation and genotype-phenotype correlations in rare *PLS3*-related childhood-onset osteoporosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Dec 1;17(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35752817/>
3. Kämpe AJ, Costantini A, Mäkitie RE, Jäntti N, Valta H, Mäyränpää M, et al. *PLS3* sequencing in childhood-onset primary osteoporosis identifies two novel disease-causing variants. *Osteoporos Int*. 2017 Oct 1;28(10):3023–32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28748388/>
4. Formosa MM, Christou MA, Mäkitie O. Bone fragility and osteoporosis in children and young adults. *J Endocrinol Invest*. 2023; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37668887/>
5. Loid P, Hauta-alus H, Mäkitie O, Magnusson P, Mäkitie RE. Lipocalin-2 is associated with *FGF23* in *WNT1* and *PLS3* osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 8 13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36157448/>
6. Zhong W, Pathak JL, Liang Y, Zhytnik L, Pals G, Eekhoff EMW, et al. The intricate mechanism of *PLS3* in bone homeostasis and disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37484945/>
7. Variants in gene *PLS3* - ClinVar Miner. <https://clinvarminer.genetics.utah.edu/variants-by-gene/PLS3>
8. Sakka SD, Cheung MS. Management of primary and secondary osteoporosis in children. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33224280/>
9. Schwebach CL, Kudryashova E, Kudryashov DS. Plastin 3 in X-Linked Osteoporosis: Imbalance of Ca^{2+} -Dependent Regulation Is Equivalent to Protein Loss. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jan 21;8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33553175/>
10. Schwebach CL, Kudryashova E, Kudryashov DS. Plastin 3 in X-Linked Osteoporosis: Imbalance of Ca^{2+} -Dependent Regulation Is Equivalent to Protein Loss. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jan 21;8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33553175/>
11. Brlek P, Antičević D, Molnar V, Matišić V, Robinson K, Aradhya S, et al. X-Linked Osteogenesis Imperfecta Possibly Caused by a Novel Variant in *PLS3*. *Genes (Basel)*. 2021 Dec 1;12(12). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34946798/>
12. Eghbali-Fatourechi G. Bisphosphonate therapy in pediatric patients. *J Diabetes Metab Disord*. 2014;13(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2479811/>
13. Yen TY, Ho CS, Chen YP, Pei YC. Diagnostic Accuracy of Deep Learning for the Prediction of Osteoporosis Using Plain X-rays: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 14, *Diagnostics*. 2024.
14. Citado el 3 de junio de 2025. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprot/P13797>.
15. Citado el 3 de junio de 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>.
16. Citado el 3 de junio de 2025. Disponible en: <https://gnomad.broadinstitute.org/>.
17. Citado el 3 de junio de 2025. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PLS3>.

<https://doi.org/10.18233/apm.v46i5.3092>

Hidrocolpos neonatal: Reporte de caso Neonatal Hydrocolpos: A case report.

Francis Andrea Vásquez Triminio¹, Ivania Lourdes Hernández Portillo², Kary Lizer Antúnez Williams³, Jorge Mauricio Pinel Godoy⁴

Resumen

INTRODUCCIÓN: Hidrocolpos es una dilatación quística vaginal con acumulación de líquido secundario a obstrucción vaginal, frecuentemente asociado a himen imperforado. El objetivo de los autores es reportar un caso de hidrocolpos neonatal, con el propósito de alertar sobre la sospecha y la importancia de la ecografía fetal de rutina.

PRESENTACIÓN DE CASO: Reportamos el caso de una recién nacida con masa pélvica, malformación anorrectal, himen imperforado y múltiples anomalías congénitas. Se realizó laparotomía con hallazgo de hidrocolpos.

CONCLUSIÓN: El hidrocolpos neonatal es una entidad rara. Ante la presencia de masa pélvica en recién nacidas, especialmente si fue identificada en la ecografía prenatal, debe considerarse este diagnóstico. La ecografía es la herramienta diagnóstica de elección y el manejo quirúrgico debe adaptarse a la anatomía y comorbilidades del caso.

PALABRAS CLAVE: Anomalías congénitas, Hidrocolpos, Recién nacido.

Abstract

INTRODUCTION: Hydrocolpos is a cystic vaginal dilation with fluid accumulation secondary to vaginal obstruction, frequently associated with an imperforate hymen. Objective is to report a case of neonatal hydrocolpos, with the purpose of raising awareness about the suspicion and the importance of routine fetal ultrasound.

CASE PRESENTATION: We report the case of a newborn with a pelvic mass, anorectal malformation, imperforate hymen, and multiple congenital anomalies. A laparotomy was performed, revealing hydrocolpos.

CONCLUSION: Neonatal hydrocolpos is a rare condition. Prenatal detection through routine fetal ultrasound is key to improving outcomes. In female neonates presenting with abdominal masses, clinicians should consider hydrocolpos and evaluate for associated genitourinary anomalies. Timely and individualized surgical management is essential, and ultrasound remains the first-line diagnostic tool.

KEYWORDS: Congenital abnormalities, Hydrocolpos, Infant, Newborn.

¹ Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras.

² Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Pediatría. Subespecialista en Endocrinología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría (México). San Pedro Sula, Cortés, Honduras.

³ Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras.

⁴ Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Pediatría. Subespecialista en Neonatología. Servicio de Neonatología, Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras.

ORCID

<https://orcid.org/0009-0001-1436-0360>
<https://orcid.org/0009-0004-9178-7917>
<https://orcid.org/0009-0008-8190-3995>
<https://orcid.org/0009-0001-0339-1882>

Recibido: 14 de enero 2025

Aceptado: 27 de agosto 2025

Correspondencia

Francis Andrea Vásquez Triminio
andrea_92triminio@yahoo.com

Este artículo debe citarse como: Vásquez Triminio FA, Hernández Portillo IL, Antúnez Williams KL, Pinel Godoy JM. Hidrocolpos neonatal: Reporte de caso. Acta Pediatr Méx 2025; 46 (5): 533-537.

INTRODUCCIÓN

Las lesiones quísticas abdominopélvicas en el periodo fetal son infrecuentes, y suelen originarse en el tracto gastrointestinal o genitourinario. Entre ellas, se encuentran el hidrocolpos y el hidrometrocolpos¹. La incidencia anual estimada de hidrocolpos es de 0.006% en recién nacidas a término¹⁻³. Se define como una dilatación quística vaginal con acumulación de líquido, debido a la estimulación de las glándulas secretoras del tracto reproductivo, secundario a obstrucción vaginal, asociado a himen imperforado²⁻⁵; u otras anomalías congénitas del tracto urogenital, tales como persistencia del seno urogenital y disgenesia cloacal^{2, 3, 6}.

Clínicamente, el hidrocolpos se presenta como una masa que sobresale de los genitales externos, y presenta complicaciones renales como hidronefrosis e hidrouréteres³. El diagnóstico se realiza incidentalmente mediante ecografía fetal de rutina¹; y cuando se sospecha están indicadas las imágenes de resonancia magnética fetal¹. El diagnóstico temprano permite prevenir complicaciones potencialmente mortales para el neonato, asesoramiento prenatal y pronóstico^{3, 7}. El objetivo de los autores es reportar un caso de hidrocolpos neonatal con himen imperforado, malformación anorrectal y otras anomalías congénitas, con el propósito de alertar sobre la sospecha y la importancia de la ecografía fetal de rutina.

PRESENTACIÓN DE CASO

Recién nacido a término de 38 semanas, femenino, nacimiento vía vaginal eutócico, puntaje de Apgar 8 y 9 al primer y quinto minuto, respectivamente. No requirió maniobras de reanimación avanzadas. Datos antropométricos: peso al nacer 2,650 gramos, Talla 50.0 centímetros, perímetro abdominal 35.0 centímetros.

Al examen físico: Normocéfalo, dimorfismo facial: tabique nasal ligeramente aplanado con

narinas pequeñas, implantación baja de las orejas. Cardiovascular: Soplo sistólico paraesternal izquierdo grado III/VI. Gastrointestinal: Aumento del perímetro abdominal, se palpó masa pélvica en línea media, malformación anorrectal. Genitourinario: Himen imperforado, clítoris hipoplásico, labios mayores escrotalizados. Extremidades: Acortamiento de humero, ausencia de radio y cubito bilateral, ambas manos en flexión, agenesia de primer dedo, pulgar oculto y pliegue transversal en mano derecha, pie equino valgo bilateral.

Ultrasonografía abdominal (16 horas del nacimiento): Masa quística pélvica de paredes finas en línea media que se extiende desde epigastrio hasta hueso pélvico y mide 7.44 x 7.96 x 7.46 centímetros, contenido líquido 299 mililitros. Se observó dilatación pielocaliceal derecha (**Figura 1**).

Ecocardiograma (18 horas del nacimiento): Foramen oval 4 milímetros, Persistencia de Conducto Arterioso 1.2 milímetros, función normal, tabique interventricular con movimiento paradójico, insuficiencia tricúspide leve.

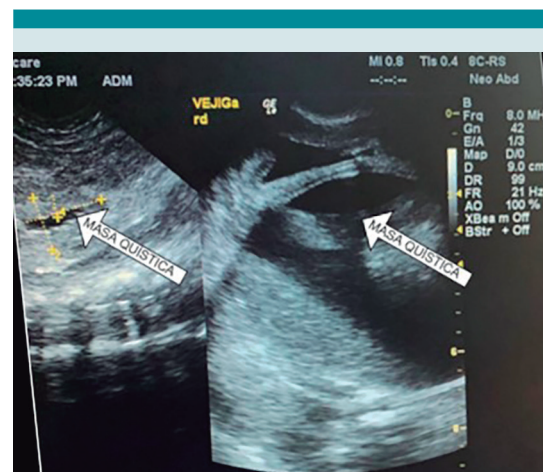


Figura 1. Ultrasonografía abdominal del neonato reporta masa quística pélvica.

Laparotomía exploratoria (48 horas del nacimiento). Masa pélvica gigante con 270 mililitros de líquido (Hidrocolpos), no se observó presencia de tabique vaginal por lo que se descartó duplicación de vagina (**Figura 2, 3 y 4**). Se realizó vaginostomía y colostomía de doble boca por presencia de malformación anorrectal de tipo ano imperforado con fistula perianal y limpieza de cavidad, sin complicaciones.



Figura 2. Laparotomía exploratoria: Se observa presencia de hidrocolpos en neonato.



Figura 3. Laparotomía exploratoria: Útero aumentado de tamaño presencia de líquido en su interior; fimbrias de la trompa uterina derecha normal.

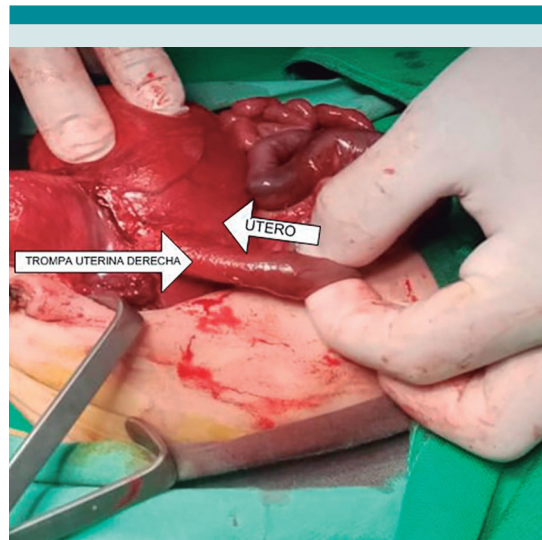


Figura 4. Laparotomía exploratoria: Cuerpo uterino de neonato con anexo derecho dilatado.

La paciente fue egresada de la institución a los 25 días de vida, en buen estado general, con cita en consulta externa para seguimiento y evaluación por neonatología, cirugía pediátrica, ginecología, cardiología y nefrología, así como estudios de tamizaje genético y apoyo psicológico para los padres. Aún pendiente cierre corrección de malformación anorrectal y cierre de colostomía.

DISCUSIÓN

El hidrocolpos neonatal representa una importante causa de morbilidad y mortalidad neonatal, el diagnóstico se realiza mediante detección de una masa pélvica a través de una ecografía prenatal de rutina que influye en el resultado y pronóstico del recién nacido^{6, 8}. Este reporte de una recién nacida de término en quien se encontró masa pélvica fetal a las 38 semanas de gestación mediante ultrasonido por lo que se sospechó presencia de hidrocolpos, aunque hay reportes en fetos de 25 semanas, la mayoría se han descrito en el último trimestre del embarazo³.

Similares hallazgos describe Davutoglu A *et al*, respecto a una mujer de 35 años que fue referida a las 32 semanas de gestación por sospecha de genitales ambiguos fetales a través de una ecografía que reveló una masa casi sólida que sobresalía entre los labios mayores, y mediante resonancia magnética se confirmó la presencia de una masa pélvica quística localizada entre la vejiga y el recto por lo que se sospechó hidrocolpos congénito secundario a himen imperforado;⁵ aunque en este reporte no se realizó resonancia magnética debido a limitaciones institucionales.

No obstante, en este caso, los hallazgos al momento del nacimiento revelaron anomalías congénitas del tracto urogenital compatibles con disgenesia cloacal y seno urogenital persistente, particularmente himen imperforado, malformación anorrectal, clítoris hipoplásicos y labios mayores escrotalizados; lo que está de acuerdo con lo descrito en la literatura, respecto a que el hidrocolpos congénito generalmente puede estar asociado con anomalías genitourinarias.⁶

Aunque, Aziz M *et al*, reportó el caso de una mujer con 32 semanas de gestación que fue referida por sospecha de quiste ovárico fetal, sin embargo, después de la realización de una ecografía fetal se encontró una masa quística pélvica con detritos que estaba conectada a la vagina y al útero, por lo que después del nacimiento la recién nacida fue sometida a laparotomía exploratoria por sospecha de hidrocolpos, realizando drenaje del mismo, aunque se encontró que el uraco estaba permeable y anexos bilaterales dentro del límite normal.⁹ Lo descrito difiere del caso presentado en este reporte.

El himen imperforado representa el 15% de las masas abdominales en las recién nacidas, el diagnóstico diferencial del hallazgo de una masa pélvica incluye distensión de vejiga urinaria, neoplasia de ovario, reduplicación del sigmoides

y teratoma sacro coccígeo, el manejo es quirúrgico temprano para corrección de anomalías genitourinarias y anorrectales asociadas, como la persistencia del seno urogenital, disgenesia cloacal y prevenir complicaciones como hidronefrosis;³ aunque, en este caso la recién nacida presentaba dilatación de los calices derecha pero no de la pelvis renal.

En general, las malformaciones cloacales son multifactorial, y hasta el 10% de los casos presentan una anomalía sindrómica asociada con una cromosómica o genética.¹⁰ En algunos casos como el de Butin & Claris que trata de una niña de un día de nacida mediante parto vaginal a las 36 semanas, presentó una masa blanda que sobresalía de los genitales externos, aumentaba de tamaño cuando lloraba, la función renal era normal, al igual que la defecación. Ultrasonido abdominal confirmó hidrocolpos con distensión vaginal, útero normal, sin dilatación del tracto urinario ni malformaciones de la cloaca.⁴

Una de las aportaciones de este caso es la identificación de anomalías fenotípicas no reportadas en la literatura asociadas a hidrocolpos congénito, tales como virilización de genitales, persistencia del conducto arterioso, así como malformaciones en las extremidades como acortamiento del humero, ausencia de radio y cubito bilateral, entre otras ya descritas, que podrían corresponder a un síndrome cromosómico aún pendiente de determinar mediante estudios genéticos.

CONCLUSIÓN

El hidrocolpos neonatal es una entidad rara. Ante la presencia de masa pélvica en recién nacidas, especialmente si fue identificada en la ecografía prenatal, debe considerarse este diagnóstico. La ecografía es la herramienta diagnóstica de elección, y el manejo quirúrgico debe adaptarse a la anatomía y comorbilidades del caso.

REFERENCIAS

1. Bhagat AC, Gupta RS, Malik R. Antenatal diagnosis of hydrometrocolpos with Mullerian duplication on ultrasound and fetal MRI: case report and literature review. *BJR Case Rep.* 2023;9(3):1-5.
2. Jouza M, Rejdova I, Cintula L, Jouzova A, Jabandziev P. Hydrocolpos causing bowel obstruction in a preterm newborn: a case report. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2024;10(1):1-6.
3. Wroblewska-Seniuk K, Jarzabek-Bielecka G, Kedzia W. Gynecological Problems in Newborns and Infants. *J Clin Med.* 2021;10(5): 1-10.
4. Butin M, Claris O. Neonatal Hydrocolpos. *N Engl J Med.* 2019;381(24):2352.
5. Alici Davutoglu E, Yuksel MA, Yurtkal A, Temel Yuksel I, Adaletli IM, Madazli R. Prenatal diagnosis of isolated foetal hydrocolpos secondary to congenital imperforate hymen mimicking ambiguous genitalia. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(2):248-9.
6. Mansouri R, Sander JC, Janzen NK, Dietrich JE. A Case of Obstructed Hemivagina with Ectopic Ureter Leading to Severe Hydrocolpos and Contralateral Renal Outflow Tract Obstruction in a Neonate. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015;28(5):e131-3.
7. Lee SY, Jackson JE, Hassan AS, Kurzrock EA, McLennan A, Hirose S, *et al* . Prenatal Rupture of Hydrocolpos in a Cloacal Malformation. *Fetal Diagn Ther.* 2023;50(3):158-64.
8. Murthy V, Costalez J, Weiner J, Voos K. Two neonates with congenital hydrocolpos. *Case Rep Pediatr.* 2013; 2013: 1-3.
9. Aziz MA, Zahra F, Razianti Zb C, Kharismawati N, Sutjighasani T, Almira NL, *et al* . Challenges in prenatal diagnosis of foetal anorectal malformation and hydrocolpos - Case report. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;84:1-6.
10. Jacobs SE, Tiusaba L, Al-Shamaileh T, Bokova E, Russell TL, Ho CP, *et al* . Fetal and Newborn Management of Cloacal Malformations. *Children (Basel).* 2022;9(6): 1-13.

<https://doi.org/10.18233/apm.v46i5.3094>

Presentación atípica de aplasia cutis congénita: reporte de caso

Atypical presentation of aplasia cutis congenita: case report.

Abner Bladimir Baquedano Ordoñez¹, Liliana María Oliva Cáceres²

Resumen

ANTECEDENTES: La aplasia cutis congénita (ACC) es una patología poco frecuente constituida por un grupo heterogéneo de formas clínicas, en las cuales existe una ausencia local o generalizada, parcial o completa de todas las capas de la piel desde el nacimiento. Generalmente afecta piel cabelluda provocando alopecia de variable extensión y en menor frecuencia afecta otras áreas. Fue descrita por Cordon en 1767. Es una condición inusual, la incidencia estimada es de 1/10.000 nacimientos vivos; afecta toda la población en general y actualmente se han informado aproximadamente 500 casos en la bibliografía.

CASO CLÍNICO: Recién nacido a término, masculino, con medidas antropométricas proporcionadas; madre de 21 años, primigesta, con controles prenatales adecuados. Nació con APGAR 8 y 9. Al examen físico, se encontraron múltiples defectos cutáneos en área temporal izquierda del cráneo, hemitórax izquierdo y en área plantar derecha. Se realizaron estudios de laboratorio y de imagen en el cual se descartaron enfermedades sistémicas. Se estableció el diagnóstico de ACC atípica, brindando manejo conservador con cuidados locales tópicos comprendido por colocación de compresas con solución salina y vigilancia periódica. Se evaluó tres meses después, encontrando únicamente áreas de alopecia y cicatrices residuales.

CONCLUSIONES: La ACC es una condición poco frecuente en el recién nacido, su detección oportuna en el paciente permitió el llegar a un diagnóstico temprano y facilitó el brindar un tratamiento adecuado, favoreciendo a una rápida y satisfactoria recuperación. Además, así se previenen potenciales complicaciones, evitando el riesgo de secuelas limitantes para el paciente.

PALABRAS CLAVE: Aplasia cutis congénita, *BMS1*, Piel cabelluda, Alopecia cicatricial

Abstract

BACKGROUND: Aplasia cutis congenita (ACC) is a rare pathology consisting of a heterogeneous group of clinical forms, in which there is a local or generalized, partial or complete absence of all layers of the skin from birth. It generally affects hairy skin causing alopecia of variable extension and less frequently affects other areas. It was described by Cordon in 1767. It is an unusual condition; the estimated incidence is 1/10,000 live births; it affects the entire general population and currently approximately 500 cases have been reported in the literature.

CLINICAL CASE: Term newborn, male, with proportionate anthropometric measurements; 21-year-old mother, primigestation, with adequate prenatal controls. He was born with APGAR 8 and 9. On physical examination, multiple skin defects were found in the left temporal area of the skull, left hemithorax and right plantar area. Laboratory and imaging studies were performed in which systemic diseases were ruled out. The diagnosis of atypical ACC was established, providing conservative management with topical local care comprising the placement of compresses with saline solution and periodic monitoring. The patient was evaluated three months later, finding only areas of alopecia and residual scars.

¹ Médico General. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH). Tegucigalpa, Honduras.

² Dermatóloga. Servicio de Dermatología, Hospital General del Sur. Choluteca, Honduras.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-3771-0335>
<https://orcid.org/0000-0003-0633-0126>

Recibido: 14 de marzo 2025

Aceptado: 28 de julio 2025

Correspondencia

Abner Bladimir Baquedano Ordoñez
abnerbaquedano@yahoo.es

Este artículo debe citarse como: Baquedano Ordoñez AB, Oliva Cáceres LM. Presentación atípica de aplasia cutis congénita: reporte de caso. Acta Pediatr Méx 2025; 46 (5): 538-545.

CONCLUSIONS: ACC is a rare condition in the newborn, its timely detection in the patient allowed to reach an early diagnosis and facilitated the provision of adequate treatment, favoring a rapid and satisfactory recovery. In addition, potential complications are prevented, avoiding the risk of limiting sequelae for the patient.

KEYWORDS: Aplasia cutis congenita, *BMS1*, Hairy skin, Scarring alopecia.

INTRODUCCIÓN

La aplasia cutis congénita (ACC) es una patología poco frecuente constituida por un grupo heterogéneo de formas clínicas en las cuales existe una ausencia local o generalizada, parcial o completa de todas las capas de la piel en algunas zonas del organismo desde el nacimiento¹⁻⁶. Generalmente afecta la piel cabelluda provocando alopecia de variable extensión y con menor frecuencia afecta el tronco y las extremidades⁷⁻¹⁰, pudiendo causar defectos en apéndices dérmicos, tejido subcutáneo y hueso^{11,12}.

Fue descrita por Cordon en 1767, al observarla en las extremidades de dos pacientes. En 1826 William Campbell identificó que esta afección ocasionó defectos en la piel cabelluda en dos pacientes que fallecieron, uno por hemorragia del seno sagital superior y otro por hidrocefalia¹². Su nombre proviene del término griego *a* (sin), *plassein* (formación), y los latinos *cutis* (piel) y *congenitus* (con nacimiento)^{13,14}.

Es considerada una condición congénita rara, ocurre en el 0.01% de los nacimientos¹⁵⁻¹⁷; la mortalidad es del 18 al 50% de los casos, afecta toda la población en general y se han informado aproximadamente 500 casos en la bibliografía^{12,14,18}.

A continuación, presentamos el caso de un recién nacido masculino con ACC atípica, resaltando la importancia del conocimiento de esta inusual patología y de las múltiples condiciones a las que se le asocia, para ofrecer un mejor abordaje diagnóstico y terapéutico.

CASO CLÍNICO

Recién nacido a término, masculino, 2,600g, talla de 60cm, parto eutócico; madre de 21 años, primigesta, con controles prenatales adecuados. Nació con APGAR 8 y 9. Al examen físico, se encontraron múltiples defectos cutáneos caracterizados por dos úlceras localizadas en área temporal izquierda del cráneo, 0.5-1.0cm de diámetro y una úlcera en hemitórax izquierdo, 1.0cm de diámetro; ambos sitios con lesiones de características similares; circulares, con bordes regulares, bien delimitados, centro con presencia de tejido de granulación, y también dos neoformaciones en área plantar derecha, 1.0-2.0cm de diámetro, húmedos, blandos y friables (**Figura 1**).

Se realizó biometría hemática y química sanguínea, sin encontrar alteraciones. Ultrasonido transfontanelar y abdominal que descartaron compromiso sistémico. Se realizó ultrasonido de partes blandas en área plantar derecha, reportando dos granulomas que se extendían hasta tejido



Figura 1. A-B. Úlceras en área temporal izquierda del cráneo y hemitórax izquierdo, respectivamente, presencia de centro con tejido de granulación. **C.** Nódulos rojizos en área plantar derecha.

celular subcutáneo, Debido a la presentación clínica se estableció el diagnóstico de ACC atípica, brindando manejo conservador con cuidados locales tópicos comprendido por compresas con solución salina y vigilancia periódica. No se realizaron estudios o procedimientos genéticos diagnósticos ya que no se cuentan con ello en nuestra región. Se evaluó tres meses después, encontrando únicamente áreas de alopecia y cicatrices residuales. (**Figura 2**)

DISCUSIÓN

La aplasia cutis congénita (ACC) es una alteración caracterizada por la ausencia de epidermis, dermis, tejido celular subcutáneo y, en ocasiones, de hueso o duramadre¹⁸⁻²⁰.

Puede ser de origen exógeno y raramente de origen hereditario¹³. Se han descrito múltiples causas, entre ellas: anomalías del útero materno que provocan compresión sobre el feto; anomalías del desarrollo embrionario con cierre incompleto del tubo neural; alteraciones gené-

ticas como el síndrome de Patau (trisomía 13), síndrome de Edwards (trisomía 18), síndrome de Adams-Oliver, síndrome de Anderson-Hollister-Szalay, síndrome de Johanson-Blizzard y síndrome de Golt; embarazos gemelares o triples^{11,16,17,21}; infecciones intrauterinas como el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de la varicela zóster, el virus del herpes y el SARS-CoV-2; ingestión de teratógenos como metimazol, carbimazol, misoprostol, diclofenaco sódico y ácido valproico^{5,13,15,18}. El consumo de algunos tóxicos como marihuana, cocaína, heroína y alcohol durante el embarazo podría aumentar el riesgo de desarrollar esta condición^{10,19}. En los casos familiares con herencia autosómica dominante o recesiva (casos no sindrómicos), se han asociados con una mutación heterocigótica en el gen *BMS1* (611448) en el cromosoma 10q11; un gen implicado en la función de los fibroblastos, aunque hay muchos informes de mutaciones esporádicas relacionados con otros genes que podrían causar la afección^{7,17,18}. En el caso del paciente, no se encontraron factores de riesgos asociados, como;

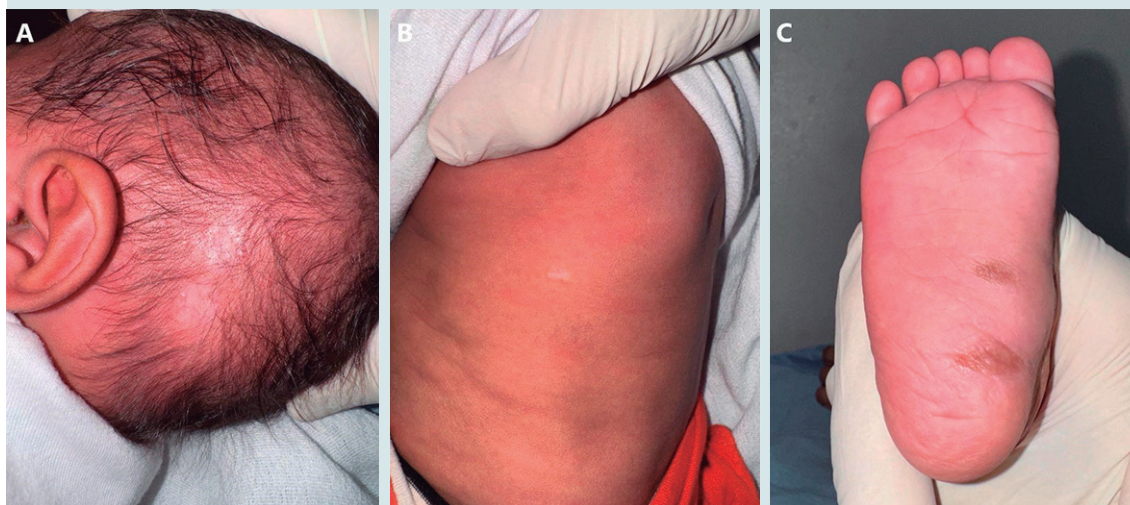


Figura 2. Seguimiento a los tres meses con manejo conservador. **A.** Presencia de dos placas alopécicas circulares. **B.** Cicatriz hipopigmentada en hemitórax izquierdo. **C.** Involución de nódulos, presencia de cicatrices hiperpigmentadas residuales en área plantar derecha.

consumo de teratógenos, infecciones maternas durante el embarazo o antecedentes relacionados con anomalías genéticas heredables.

La ACC está presente al nacimiento y afecta fundamentalmente la piel cabelluda, sobre todo en el vértice del cráneo junto a la línea media (en el 60% de los casos), aunque puede afectar otras áreas del cuerpo, lo que es poco frecuente, como antebrazos, rodillas, ambos lados del tronco y el cuello, en orden decreciente de frecuencia; cuando se ven afectados lugares que no son el cuero cabelludo, a menudo son simétricos bilateralmente.

Puede presentarse como una lesión única o múltiple con un tamaño que varía entre 0,5 y 10 cm, en forma de óvalos o circulares; no inflamatorias y bien delimitadas, en ocasiones, el defecto está recubierto por una membrana delgada que parece una ampolla^{4,11,13,19}, o por tejido cicatricial⁷. Coincidiendo con el tipo de lesiones presentadas en el caso descrito, no obs-

tante, se encontraban en área temporal y tórax izquierdo, y en área plantar derecha en forma de neoformaciones; dichas lesiones únicamente de manera unilateral. Estas lesiones pueden presentarse como un caso aislado (defectos solitarios o múltiples, que afectan uno o más distritos de la piel) o acompañado de alteraciones a otros niveles, incluso formando parte de otros síndromes. **(cuadro 1)**^{3,6-8} Sin embargo, se manejó como una entidad aislada, en vista de la falta de afecciones generalmente asociadas con ACC.

Existen varias formas de clasificar la patología, la más utilizada es la desarrollada por Frieden, ya que toma en cuenta topografía, número de lesiones y asociaciones, formando nueve grupos **(cuadro 2)**^{4,13,22,23}. Dicha clasificación no encajó con la distribución topográfica de las lesiones encontradas, por lo que se consideró como una presentación atípica.

El diagnóstico de la ACC es principalmente clínico^{3,5,12,16}. La histopatología no suele ser

Cuadro 1. Afecciones asociadas con ACC de las que se conoce su causa genética o cromosómica^{7,17} (continúa en la siguiente página)

Condición asociada con ACC	Herencia	MIM	Gen/es	Función(es) principal(es) del gen	Sitio de aplasia cutis
Aplasia cutis congénita no sindrómico	Autosómica dominante / Esporádica	107,600	<i>BMS1</i>	Ensamblaje de ribosomas	Piel cabelluda
Displasia dérmica facial 3, tipo Setleis	Autosómica recesiva	227,260	<i>TWIST2</i>	Unión ADN/proteína; dimerización de proteínas	Bitemporal; preauricular
Displasia dérmica facial 4	Autosómica recesiva	614,974	<i>CYP26C1</i>	Procesos metabólicos de los esteroides	Bitemporal; preauricular
Síndrome de Finlay-Marks (piel cabelluda-oreja-pezones)	Autosómica dominante	181,270	<i>KCTD1</i>	Señalización WNT; proteína vinculante	Piel cabelluda
Síndrome branquio-óculo-facial	Autosómica dominante	113,620	<i>TFAP2A</i>	Unión ADN/proteína; factor de transcripción	Cervical; preauricular
EB de unión con atresia pilórica	Autosómica recesiva	226,730	<i>ITGA6/ITGB4</i>	Adhesión a la superficie celular / señalización	Generalizado
EBS con estenosis pilórica	Autosómica recesiva	612,138	<i>PLEC1</i>	Comunicación célula-célula; formación de colágeno	Generalizado
EBS con cicatrices y pérdida de cabello	Autosómica dominante	617,294	<i>KLHL24</i>	Sustrato de la ligasa de ubiquitina receptor	Extremidades; abdomen
EBD Tipo Bart	Autosómica dominante	132,000	<i>COL7A1</i>	Fibrilla de anclaje	Extremidades
Síndrome de Adams-Oliver	Autosómica dominante	100,300	<i>ARHGAP31; DLL4; RPI; NOTCH1; DOCK6; EOGT</i>	Activador de GTPasa; adhesión celular; citoesqueleto; señalización NOTCH	Piel cabelluda
Defectos cutáneos lineales con ACM	Ligado al cromosoma X Dominante	300,887	<i>COX7B</i>	Respiración mitocondrial	Cara; cuello; manos
Microftalmia con defectos cutáneos lineales	Ligado al cromosoma X Dominante	309,801	<i>HCCS</i>	Respiración mitocondrial	Cara; cuello
Síndrome de Even-plus	Autosómica recesiva	616,854	<i>HSPA9</i>	Proteína de choque térmico en mitocondrias	Cuero cabelludo; cara
Síndrome de Johanson-Blizzard	Autosómica recesiva	243,800	<i>UBR1</i>	Ubiquitinación	Piel cabelluda
Síndrome de Goltz-Gorlin	Ligado al cromosoma X Dominante	305,600	<i>PORCN</i>	Señalización WNT	Cuero cabelludo; generalizado
Dermopatía restrictiva, letal	Autosómica recesiva	275,210	<i>LMNA; ZMPSTE24</i>	Matriz celular, estabilidad nuclear; cromatina	Generalizado
Síndrome de Pallister-Killian	Cromosómico	601,803	?	?	Generalizado

Cuadro 1. Afecciones asociadas con ACC de las que se conoce su causa genética o cromosómica^{7,17}

Condición asociada con ACC	Herencia	MIM	Gen/es	Función(es) principal(es) del gen	Sitio de aplasia cutis
Trisomía 13	Cromosómico	-	?	?	Piel cabelluda
Del 19q13.11	Cromosómico	613,026	<i>LSM14A; ZNF599; ZNF302; ZNF181; UBA2; WTIP; ZNF30</i>	Unión de proteínas; procesamiento del ARN; ubiquitinación de la transcripción	Cuero cabelludo

ACC=aplasia cutis congénita, MIM=Herencia Mendeliana en el Hombre, EB=epidermólisis ampullosa, EBS=epidermólisis ampullosa simple, EBD=epidermólisis ampullosa distrófica, MCA=anomalías congénitas múltiples.

Cuadro 2. Tipos de Aplasia Cutis Congénita según Frieden^{4,13,22,23}

Grupo	Topografía	Número	Asociaciones	Herencia
1	Piel cabelluda	Única	Ninguna	AD o E
2	Piel cabelluda		Defectos de extremidades inferiores Cutis marmorata telangiectásica Hemangiomas Malformaciones arteriovenosas Pezones supernumerarios Pelo lanoso Variante: síndrome de Adams Oliver	AD
3	Piel cabelluda	Única	Nevos sebáceos Síndrome de nevo epidérmico Colobomas	E
4	Piel cabelluda	Única	Mielomeningocele, porencefalia Angiomatosis leptomeníngea Disrafismo espinal Onfalocele, gastrosquisis	Variable según asociaciones
5	Tronco o extremidad inferior	Única (extensa)	Feto papiráceo Infarto placentario	Variable
6 Síndrome de Bart	Extremidad inferior	Única	Epidermólisis ampullosa simple, de unión o distrófica Subtipo asociado a: atresia pilórica o duodenal, estenosis ureteral, defectos renales o craneofaciales, distrofia ungueal	Variable
7	Extremidades superiores e inferiores	Única (extensa)	Ninguna	Variable
8 Por teratógenos	Variable	Única o múltiples	Infección intrauterina por virus Fármacos	Variable
9 Sindrómico	Piel cabelluda	Única o múltiples	Síndromes de: Patau, Wolf-Hirschhorn, Johanson-Blizzard, Goltz, Delleman.	

AD=autosómica dominante, E= espontánea.

necesaria³. La decisión de realizar una biopsia para ayudar en el diagnóstico debe tomarse con cuidado para evitar dañar las estructuras subyacentes¹². La histopatología en la aplasia cutis congénita muestra ausencia de epidermis y/o dermis con un subcutis delgado y apéndices ausentes o rudimentarios. Los defectos más grandes (> 4 cm) se asocian más comúnmente con defectos subyacentes y conllevan un mayor riesgo de complicaciones. Por lo tanto, se deben realizar imágenes con ecografía o resonancia magnética en todos estos casos^{5,6,20}.

Los principales diagnósticos diferenciales obligados de la ACC son epidermólisis ampollosa y síndrome de hipoplasia dérmica focal, aunque existen otras entidades que se deben considerar como traumatismos por fórceps o electrodos para monitorización craneal en el periodo periparto, herpes neonatal y termólisis ampollosa transitoria del recién nacido¹². Diagnósticos diferenciales que fueron descartados debido a la ausencia de antecedentes infecciosos, traumáticos y de correlación clínica ante las lesiones encontradas.

No existe un consenso sobre el manejo terapéutico de la ACC^{10,16-18}. El tratamiento de inicio suele ser con apósitos glicerizados, parches hidrocoloides, antibióticos tópicos y emolientes, lo cual favorece la cicatrización, evitan la sobreinfección y la aparición de hemorragias que complicarían la evolución del paciente, siempre previendo que se produzcan cicatrices atróficas o hipertróficas que produzcan limitaciones funcionales^{3,8,16,17}. El tratamiento quirúrgico está indicado en casos de aplasias extensas (defectos de tamaño > 15 cm) y este consiste en la realización de injertos, plastias, cierre primario, colgajos y craneoplastia reconstructiva temprana, con los que se han logrado muy buenos resultados^{2,4,14,18}. Las cicatrices residuales,

alopecias o contracturas se pueden corregir con una segunda cirugía de revisión^{8,14}.

Las complicaciones de la ACC son poco frecuentes y no se asocian con su mortalidad; las más frecuentes son: infección local, descamación, meningitis, trombosis del seno sagital, hemorragias, infecciones óseas y desequilibrio electrolítico; igualmente, este padecimiento se asocia con malformaciones morfológicas, como meningo mielocelo, angiomatosis, estenosis craneal, gastrosquisis y extrofia vesical^{2,3,10,12,17}.

Existen dos grupos para establecer el pronóstico: el primero es el de los pacientes en que la aplasia cutis es una entidad aislada y el segundo, el de los que la combinan con síndromes y malformaciones aisladas²³. Para el primer grupo el pronóstico es excelente para la vida y la función^{3,8}; como en el caso descrito. Para el segundo depende de las asociaciones subyacentes, y además, en gran medida de la extensión y el espesor del defecto. Si solamente afecta piel cabelluda, dejará una alopecia cicatrizal y el pronóstico será bueno tanto para la vida como para la función del paciente, excepto en casos extensos en que afecta a extremidades inferiores, donde en ocasiones la cicatriz restringe u obstaculiza el crecimiento adecuado. En casos con mayor espesor, el pronóstico es variable; dependiendo del caso, la mortalidad se incrementa hasta el 50% cuando el defecto incluye cráneo y duramadre²³.

CONCLUSIONES

La ACC es una condición poco frecuente en el recién nacido, su detección oportuna en el paciente permitió el llegar a un diagnóstico temprano y facilitó el brindar un tratamiento adecuado, favoreciendo a una rápida y satisfactoria recuperación. Además, así se previenen

potenciales complicaciones, evitando el riesgo de secuelas limitantes para el paciente.

REFERENCIAS

1. Wang Y, Dupuis L, Jobling R, Kannu P. Aplasia cutis congenita associated with a heterozygous loss-of-function UBA2 variant. *Br J Dermatol*. 2020;182(3):792-794.
2. Thadchanamoorthy V, Dayasiri K, Thirukumar M, Thamilvannan N, Chandraratne SH. Multiple aplasia cutis congenita type V and fetus papyraceous: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports*. 2021;15(1):110.
3. Mushtaq S, Nofal A. Frieden's type 7 aplasia cutis congenita in a premature neonate. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(5):766-767. doi: 10.1111/ddg.14418.
4. Arslanca SB, Arslanca T, Koç A. Aplasia cutis congenita: a case report. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019;39(6):860-1.
5. Cammarata-Scalisi F, Diociaiuti A, De Guerrero B, Willoughby CE, Callea M. Membranous aplasia cutis congenita in trisomy 18. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):120.
6. Gassenmaier M, Bösmüller H, Metzler G. Aplasia cutis congenita of the scalp: Histopathologic features and clinicopathologic correlation in a case series. *J Cutan Pathol*. 2020;47(5):439-45.
7. Kariminejad A, Vahidnezhad H, Ghaderi-Sohi S, Ghannadan AR, Youssefian L, Parsimehr E, et al. Widespread aplasia cutis congenita in sibs with *PLEC1* and *ITGB4* variants. *American J of Med Genetics Pt A*. 2019;179(8):1547-55.
8. Schierz IAM, Giuffrè M, Del Vecchio A, Antona V, Corsello G, Piro E. Recognizable neonatal clinical features of aplasia cutis congenita. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):25.
9. Souissi A, Ben Lagha I, Mama M, Chelly I, Haouet S, Mokni M. Aplasia cutis congenita with dermal melanocytosis. *Aust J Dermatology*. 2021;62(2).
10. Silva Díaz E, Molini Menchón MO, Estébanez Corrales A, García-Vázquez A, Estañ Capell J, Sáez-Martín L, et al. Type V aplasia cutis congenita in a preterm newborn successfully resolved. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(6).
11. Lee YJ, Kim SA, Moon SH. An aplasia cutis congenita: suggestion of management algorithm. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2019;30(8):2493-6.
12. Ayala-Lozano MN, Velasco-Castro JC, Cruz-Urrego JL, Mosquera-Sepúlveda GV, García-Agudelo L. Aplasia cutis: una afección infrecuente. *Dermatol Rev Mex* 2024; 68 (2): 275-278.
13. Marrero Gil A, Águila Calero G, Vázquez Pis L, Marrero Gil A, Águila Calero G, Vázquez Pis L. Aplasia cutis congénita de miembros inferiores. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Revista Finlay*. 2021;11(1):100-5.
14. Charvillat O, Plancq MC, Haraux E, Tourneux P, Gouron R, Klein C. Aplasia cutis congenita of both knees: A new therapeutic strategy. *Archives de Pédiatrie*. 2020;27(5):277-80.
15. Jiang Y, Yu X, Deng MG, Wu CX, Xu XY, Luo T, et al. Maternal SARS-CoV-2 infection and aplasia cutis congenita in a newborn. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):e868-e870.
16. Ngeow A, Hui C, Chua AWC, Koh M, Ong YS, Poon WB. Challenges in the management of extensive aplasia cutis congenita. *BMJ Case Rep*. 2022;15(2):e246627.
17. Rose MD. An Extensive Case of Aplasia Cutis Congenita. *Cureus*. 2024;16(6):e63215.
18. Ogundipe KO, Kadiri IA, Oluwayemi IO, Ogundare EO, Wash YS, Wuraola IO. Aplasia cutis congenita: dilemma of management in a resource-limited scenario. *J Surg*. 2020;5:1274.
19. Morgado-Carrasco D, Fustà-Novell X. Dermoscopic Findings in Membranous Aplasia Cutis: Differential Diagnosis to Exclude Other Forms of Focal Alopecia in Infants. *Actas Dermosifiliogr*. 2021;112(3):275-277. doi: 10.1016/j.ad.2019.06.009.
20. Chessa MA, Filippi F, Patrizi A, Vollono L, Sechi A, D'Ercole M, et al. Aplasia cutis: clinical, dermoscopic findings and management in 45 children. *Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11).
21. Schnabel F, Kamphausen SB, Funke R, Kaulfuß S, Wollnik B, Zenker M. Aplasia cutis congenita in a *CDC42* - related developmental phenotype. *American J of Med Genetics Pt A*. 2021;185(3):850-5.
22. Neri I, Magnano M, Pini A, Ricci L, Patrizi A, Balestri R. Congenital Volkmann syndrome and aplasia cutis of the forearm: a challenging differential diagnosis. *JAMA Dermatol*. 2014;150(9):978-80.
23. Campos-Fernández MDM, Siu-Moguel C, Velázquez-González E. Aplasia cutis: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Piel*. 2009;24(2):73-6.

Prúrigo por insectos Papular urticaria.

Alexa Vélez-Ortiz, María de la Luz Orozco- Covarrubias, Marimar Sáez-de-Ocariz

INTRODUCCIÓN

El prúrigo por insectos, también conocido como urticaria papular, es una reacción de hipersensibilidad crónica o recurrente a las picaduras de insectos¹⁻³. Es una de las 10 principales causas de consulta en pediatría⁴, con una tendencia a la autorresolución entre los siete y ocho años de edad; sin embargo, algunos casos pueden persistir hasta la vida adulta⁵. En México, los artrópodos más comúnmente implicados son las chinches, las pulgas y los mosquitos^{6,7}.

Epidemiología

El prúrigo por insectos se presenta con mayor frecuencia en los primeros años de vida⁷. Aunque no existe una incidencia claramente establecida debido al subregistro, se ha documentado una prevalencia global que oscila entre el 9 y el 16%, siendo el motivo de consulta del 2.2% el motivo de consulta en pacientes de entre 0 a 17 años, sin predominio de género^{4,5}. Ocurre con mayor frecuencia durante el verano y finales de la primavera, especialmente en regiones de clima húmedo y templado. La historia personal y/o familiar de atopia constituye un factor de riesgo importante para su desarrollo. Aunque la hipersensibilidad a la picadura de mosquito representa la causa más frecuente del prúrigo por insectos; otros insectos como las pulgas, las chinches y los ácaros también se han implicado^{3,5,7-9}.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

El prúrigo por insectos es una reacción de hipersensibilidad frente a la saliva de los insectos. Existe una predisposición genética que se asocia con una mayor expresión de moléculas implicadas en la presentación

Servicio de Dermatología Pediátrica.
Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia

Alexa Vélez-Ortiz
alexavelez.2509@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Vélez-Ortiz A, Orozco- Covarrubias ML, Sáez-de-Ocariz M. Prúrigo por insectos. Acta Pediatr Méx 2025; 46 (5): 546-554.

de antígenos, como CD83, CD86 y HLA-DR, así como una disminución en los niveles de citocinas reguladoras, como la interleucina (IL)-6 e IL-10. Este desequilibrio favorece un aumento en la producción de citocinas Th2, lo que desencadena una reacción alérgica en la piel ante la exposición al alérgeno introducido en la picadura o mordedura del insecto⁶.

La primera exposición a las picaduras de insectos generalmente no provoca una reacción. En exposiciones subsecuentes, la respuesta inmunitaria del huésped frente a la saliva o a las proteínas inoculadas produce inicialmente una lesión solitaria, típicamente una roncha, en la piel expuesta. Esta puede evolucionar hacia la aparición de múltiples lesiones diseminadas en todo el cuerpo. Sin embargo, las zonas cubiertas por el pañal, así como las regiones genital, perianal y axilar están comúnmente preservadas^{1,9,10}.

La exposición repetida a los antígenos presentes en la saliva de los insectos induce una respuesta inmunológica de tipo Th2, caracterizada por la producción de IgG e IgE específica contra proteínas salivales. Esta sensibilización promueve la activación de mastocitos y basófilos mediante la unión y regulación positiva de sus receptores FcεRI. Las exposiciones subsecuentes al mismo antígeno desencadenan la activación de estas células efectoras, ocasionando reacciones patológicas de hipersensibilidad inmediata que facilita la amplificación de las reacciones mediadas por IgE^{7,11}. (**Figura 1**)

La disminución en la frecuencia de presentación en la adultez podría explicarse por los mecanismos de tolerancia inducidos por la exposición continua en un ambiente constante¹².

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El prurigo por insectos es una dermatosis polimorfa cuya forma de presentación más frecuente son las pápulas con un punto central; sin em-

bargo, también pueden observarse ronchas, vesículas y ampollas, incluso todas ellas en un mismo paciente. La característica principal es el prurito intenso^{5,9,12}.

La roncha, que miden entre 2 a 10 mm de diámetro, pueden aparecer desde minutos hasta 60 horas después de la picadura, alcanzando su punto máximo entre los 20 y 30 minutos. La reacción retardada se manifiesta como pápulas pruriginosas del mismo tamaño, que alcanzan su punto máximo a las 24-36 horas y desaparecen gradualmente en 1 a 2 semanas^{11,13}. Tras la resolución, pueden persistir manchas hiperpigmentadas, hipopigmentadas y/o cicatrices^{12,13}. (**Figura 2**)

La localización más frecuente de las lesiones es en las piernas y en otras áreas descubiertas como los antebrazos y la cara. Se pueden observar nuevas lesiones mientras que las más antiguas empiezan a desaparecer, y una nueva picadura puede provocar la reactivación de las más antiguas⁹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele ser clínico, y puede apoyarse en la nemotecnia SCRATCH (*Simetría, Conjunto de lesiones, Rover/mascotas, Age/edad, Temporalidad Confusión, Hogar*), por sus siglas en inglés, la cual facilita el diagnóstico (**cuadro 1**)^{9,10}. En algunos casos seleccionados, puede ser necesaria una biopsia de piel, en la que se observa espongiosis, edema subepidérmico e infiltrado inflamatorio mixto, frecuentemente con presencia de eosinófilos¹⁴.

Diagnóstico diferencial

Los principales diagnósticos diferenciales del prurigo por insectos incluyen: picadura de insectos, síndrome de Skeeter, escabiosis, dermatitis atópica y síndrome de Gianotti-Crosti. (**Figura 3**) Las *picaduras de insectos*, son muy frecuentes en

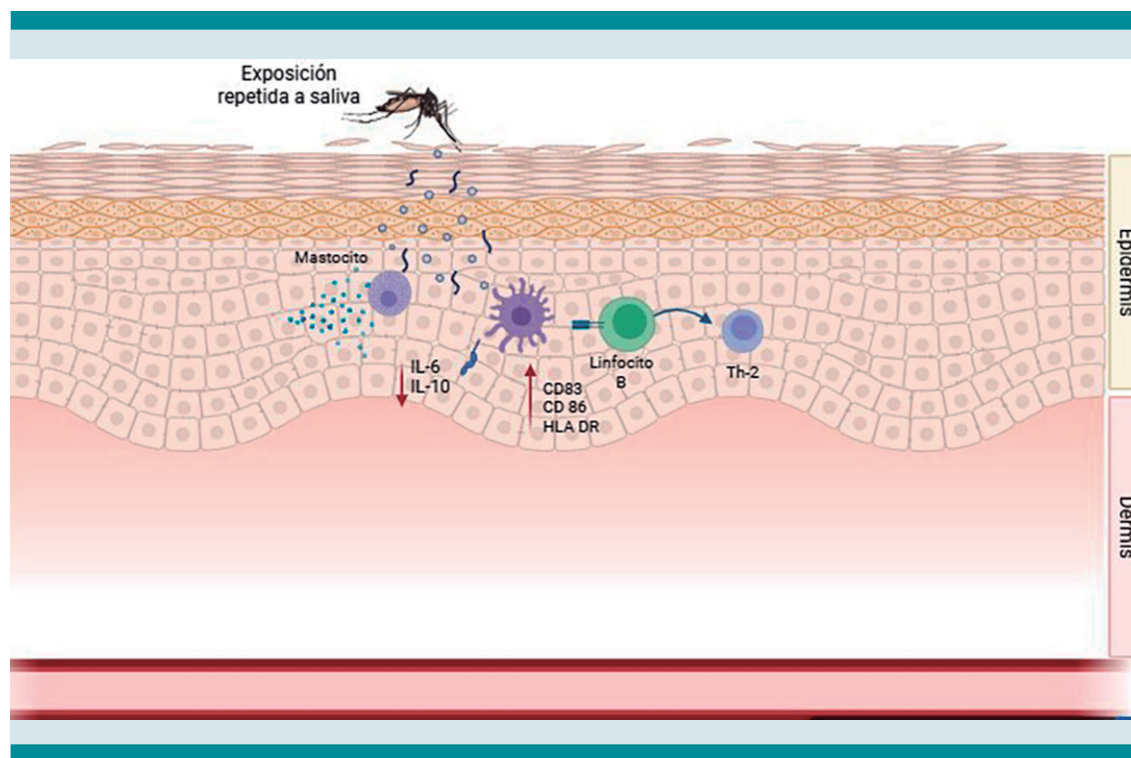


Figura 1. El prurigo por insectos es una dermatosis inflamatoria resultante de una reacción de hipersensibilidad mediada por células Th2 e inmunoglobulinas IgE e IgG dirigidas contra proteínas salivales de insectos. En individuos genéticamente predispuestos, con sobreexpresión de moléculas presentadoras de antígeno (CD83, CD86, HLA-DR) y niveles disminuidos de IL-6 e IL-10, la exposición repetida induce sensibilización, activación de mastocitos y basófilos vía FcεRI, y desencadena una respuesta inflamatoria cutánea tipo I exacerbada.

la población mundial, especialmente en la edad pediátrica, ya que suelen ocurrir durante actividades recreativas al aire libre. Son un motivo frecuente de consulta, con aumento estacional durante los meses cálidos, cuando la actividad de los insectos y la exposición ambiental son mayores. El término "picadura de insecto" se emplea de forma generalizada para referirse tanto a las mordeduras como a las picaduras ocasionadas por artrópodos ¹⁵. **(cuadro 2)**

El *síndrome de Skeeter* es una reacción inflamatoria extensa secundaria a la inoculación de la saliva de mosquito. Se manifiesta con la aparición rápida de pápulas, vesículas o ampollas a los pocos minutos de la picadura, seguidas de ronchas de gran tamaño, asociados a aumento

de temperatura y prurito. Estas lesiones suelen desarrollarse entre 2 y 6 horas después de la picadura y pueden persistir durante varios días o semanas, con o sin fiebre ⁹.

La *escabiosis* es una ectoparasitosis causada por el ácaro *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, que produce una erupción polimorfa caracterizada por lesiones papulo eritematosas o papulovesiculares, surcos serpiginosos y prurito intenso, el cual empeora típicamente por la noche o con el calor de la cama ¹⁶. Los sitios más comúnmente afectados incluyen los espacios interdigitales, la cara anterior de las muñecas, las superficies extensoras de los codos y las rodillas, la cintura, el ombligo, las nalgas, las ingles y los genitales ¹⁷.



Figura 2. A. Pápulas sobre una base eritematosa. B. Ronchas. C y D. Manchas postinflamatorias, excoriaciones y costras hemáticas. E. Ampollas tensas.

Cuadro 1. Nemotecnia SCRATCH

S: Distribución simétrica.
C: Conjunto de diferentes lesiones, eritema y cambios pigmentarios.
R: Mascota (animales callejeros) innecesaria para el diagnóstico.
A: Edad de 2 a 10 años.
T: Lesiones típicas que toman semanas o años resolver.
C: Confusión en el pediatra o padres.
H: Hogar con un solo familiar afectado

Cuadro tomado de Hernandez RG, Cohen BA. Insect bite-induced hypersensitivity and the SCRATCH principles: a new approach to papular urticaria. *Pediatrics*. 2006;118(1):e189-e196.

La *dermatitis atópica* es la dermatosis inflamatoria crónica más frecuente en la edad pediátrica, con un inicio en el 85% de los casos antes de los 5 años de edad. Su patogenia es compleja e involucra una fuerte predisposición genética, disfunción de la barrera cutánea, desregulación inmunológica y alteración del microbioma cutáneo, entre otros. Entre los factores desencadenantes o exacerbantes se encuentran el clima, el contacto con irritantes locales y/o la exposición a aeroalérgenos ambientales. Las manifestaciones clínicas son variables, pero todas comparten la presencia de placas eritematoes-



Figura 3. A y B. Dermatitis atópica. C. Escabiasis. D. Síndrome de Gianotti-Crosti, E. Síndrome de Skeeter.

camosas intensamente pruriginosas asociadas a xerosis^{18,19}.

El *síndrome de Gianotti-Crosti*, también conocido como *acrodermatitis papular de la infancia* es una reacción de hipersensibilidad retardada comúnmente precedida a infecciones víricas, sin embargo, hay algunos casos asociados a vacunas²⁰. Se caracteriza por la aparición abrupta de múltiples pápulas o vesículas milimétricas, simétricas y no confluentes, distribuidas principalmente en las mejillas, las superficies

extensoras de las extremidades y las nalgas. Las lesiones respetan los pliegues antecubitales y poplíteos, así como las palmas, plantas y mucosas. Las lesiones habitualmente son asintomáticas, aunque pueden acompañarse de prurito²¹.

Complicaciones

Las 2 complicaciones más frecuentemente asociadas con el prurigo por insectos son la sobreinfección bacteriana secundaria al rascado y la dermatitis por contacto secundaria a los

Cuadro 2. Diferencias en picaduras/mordeduras de insectos (continúa en la siguiente página)

Insecto	Características	Síntomas
Mosquito 	Una o múltiples pápulas o ronchas no agrupadas. Sin punto central. Picaduras en áreas descubiertas.	Prurito +++
Pulga 	Múltiples pápulas eritematosas, agrupadas de forma lineal. Picaduras comúnmente en áreas en donde se ajusta la ropa (axilas, cintura y tobillos).	Prurito +++
Piojo de la cabeza 	Múltiples pápulas milimétricas en cara posterior del cuello asociado a prurito en piel cabelluda. Presencia de ninfas y liendres adheridas al tallo piloso.	
Araña 	Mancha eritematosa o ampolla de contenido seroso con 1 o 2 puntos hemorrágicos centrales. Suele ulcerarse. Mordeduras en áreas expuestas.	Prurito + Ardor ++
Chinche 	Pápulas eritematovioláceas o ampollas agrupadas (2 ó 3) en forma lineal con punto hemorrágico central. Picaduras ocurren por las noches en áreas cubiertas y descubiertas.	Prurito +++++
Abeja/Avispa  	Lesión única. Pápula eritematosa o roncha con punto hemorrágico central. Picaduras en áreas expuestas.	Dolor/ardor ++++

Cuadro 2. Diferencias en picaduras/mordeduras de insectos

Insecto	Características	Síntomas
Hormiga roja 	Pápula o roncha rodeada de halo eritematoso. Mordeduras comúnmente en extremidades.	Ardor +
Garrapata 	Única pápula o vesícula rodeada de halo eritematoso indurado que puede evolucionar a escara necrótica. Mordeduras ocurren en áreas cálidas como cabeza, axilas, hueso poplíteo e inglés.	Dolor +

medicamentos tópicos aplicados para reducir el prurito^{2,6}.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El tratamiento se resume en tres “P” que incluyen la **p**revención, el control del **p**rurito y la **p**aciencia¹.

Para evitar las picaduras, cuando se va a estar al aire libre, se recomienda el uso de ropa protectora, como camisas de manga larga, pantalones largos y calcetines con zapatos cerrados^{1,9}. Para prevenir nuevas exposiciones a picaduras o mordeduras de insectos, se aconseja el uso de repelentes que contengan N,N-dietil-3-metilbenzamida (DEET), así como mantener puertas y ventanas cerradas durante la noche, evitar el uso de colchones de espuma y habitar en viviendas con pisos no cementados, ya que se consideran factores de riesgo para desarrollar prurigo por insectos^{1,5,9,22}.

Actualmente, existen diversos repelentes disponibles en el mercado. El DEET es el más ampliamente utilizado, dado su perfil de seguridad y eficacia comprobada frente a mosquitos y otros artrópodos. Otras alternativas con eficacia com-

parable incluyen permetrina, picaridina, IR3535, aceite de eucalipto limón, aceite de citronela, aceite de hierba gatera y 2-undecanona^{13,22}.

Es importante revisar el entorno doméstico, incluyendo la ropa de cama y mascotas en busca de insectos. En caso de infestación de la casa, se recomienda contactar a un exterminador o llevar a las mascotas al veterinario si presentan signos de ectoparasitosis como pulgas¹.

El tratamiento es fundamentalmente sintomático, orientado a controlar el prurito y la inflamación. Se basa en la aplicación de corticosteroides tópicos y uso antihistamínicos orales de segunda generación, también conocidos como antihistamínicos H1 no sedantes¹.

Los antihistamínicos orales de segunda generación han demostrado reducir el tamaño, duración de las lesiones y el prurito, al controlar tanto la reacción alérgica inmediata como la retardada, cuando se administran 1 a 2 veces al día¹³ (**cuadro 3**).

Los tratamientos tópicos tienen como objetivo principal inhibir la vía del prurito. Entre las opciones disponibles se encuentran medidas

Cuadro 3. Dosis de antihistamínicos orales. Dosis tomadas de la Asociación Española de Pediatría

Antihistamínicos orales	Dosis	Duración
Cetirizina	2 a 6 años: 2,5 mg/ 12 horas 6 a 12 años: 5 mg/ 12 horas ≥ 12 años: 10 mg/ 24 horas	3 a 5 días
Desloratadina	6 a 11 meses: 1 mg/24 horas. 1 a 5 años: 1.25 mg/ 24 horas. 6 a 11 años: 2,5 mg/24 horas. > 12 años: 5 mg/24 horas.	3 a 5 días
Levocetirizina	2 a 6 años: 1.25 mg/ 12 horas 6 a 12 años: 5 mg/ 24 horas. ≥12 años: 5 mg/ 24 horas	3 a 5 días
Loratadina	2 a 12 años: Dosis ponderal: 0.2 mg/kg/día. < 30 kg: 5 mg/ 24 horas ≥ 30 kg: 10 mg/ 24 horas	3 a 5 días
Rupatadina	≥10 kg o <25 kg: 2,5mg/ 24 horas ≥25 kg: 5 mg/ 24 horas >12 años: 10 mg/ 24 horas.	3 a 5 días

físicas como la aplicación de calor o frío local, así como anestésicos tópicos (lidocaína, benzoína, lidocaína con prilocaína). Sin embargo, los esteroides tópicos de potencia media a alta continúan siendo los más utilizados, aplicando una pequeña cantidad sobre las lesiones cada 12 horas por 5 días. (**cuadro 4**).^{21,22,23}

Pronóstico

El prurigo por insectos tiende a ser una enfermedad autolimitada; aunque la desensibilización frente al insecto causante puede tardar meses o incluso años. En algunos casos, el prurigo por insectos puede desaparecer después de un cambio en el entorno, como vacaciones o

cambio de domicilio. De manera ocasional, la enfermedad puede remitir por años y recurrir de forma inesperada^{8,9,24}.

CONCLUSIONES

El prurigo por insectos es una reacción de hipersensibilidad frecuente en la edad pediátrica, la cual suele resolver con la edad. Debido a su alta prevalencia en la infancia, es fundamental reconocer sus características clínicas con el fin de proporcionar una adecuada orientación a los padres, ya que el pilar del tratamiento es la prevención y el control del prurito, que constituye la principal preocupación de los padres y/o cuidadores.

Cuadro 4. Corticoesteroides tópicos indicados para el manejo de prurigo por insectos²³

Corticoesteroides tópicos	Presentación	Duración
Dipropionato de betametasona	Crema o ungüento 0.05%	3 a 5 días
Aceponato de metilprednisolona	Crema, pomada o loción 0.1%	3 a 5 días
Furoato de mometasona	Ungüento o crema 0.1%	3 a 5 días
Propionato de fluticasona	Ungüento 0.005%	3 a 5 días
Valerato de betametasona	Ungüento 0.1%	3 a 5 días
Aceponato de hidrocortisona	Crema 0.127%	3 a 5 días

REFERENCIAS

1. The Society for Pediatric Dermatology. Patient Perspectives: What is popular urticaria? *Pediatr Dermatol*. 2017;34(6):701-702.
2. Crisp HC, Johnson KS. Mosquito allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(2):65-69.
3. Oka K, Ohtaki N, Igawa K, Yokozeki H. Study on the correlation between age and changes in mosquito bite response. *J Dermatol*. 2018;45(12):1471-1474.
4. Del Pozzo-Magaña BR, Lazo-Langner A, Gutiérrez-Castrellón P, Ruiz-Maldonado R. Common Dermatoses in Children Referred to a Specialized Pediatric Dermatology Service in Mexico: A Comparative Study between Two Decades. *ISRN Dermatol*. 2012;2012:351603.
5. Halpert E, Borrero E, Ibañez-Pinilla M, et al. Prevalence of popular urticaria caused by flea bites and associated factors in children 1-6 years of age in Bogotá, D.C. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):36.
6. Collado Chagoya R, Hernández-Romero J, Velasco-Medina AA, Velázquez-Sámano G. Pilot study: specific immunotherapy in patients with Papular urticaria by Cimex lectularius. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2022;54(6):258-264.
7. Domínguez-Amorcho O, Duarte S, García E, et al. Differences in IgE mediated basophil degranulation induced by proteic fractions from whole flea body extract in patients with papular urticaria by flea bite and healthy controls. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):10.
8. Cantillo JF, García E, Fernández-Caldas E, Puerta L. Mosquito allergy: Immunological aspects and clinical management. *Mol Immunol*. 2023; 164:153-158.
9. Singh S, Mann BK. Insect bite reactions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(2):151-164.
10. Hernandez RG, Cohen BA. Insect bite-induced hypersensitivity and the SCRATCH principles: a new approach to papular urticaria. *Pediatrics*. 2006;118(1): e189-e196.
11. Shipman KE, Weaving G, Shipman AR. Bedbugs: how to diagnose and manage cases of infestations. *Clin Exp Dermatol*. 2023;48(5):453-461.
12. Lozano AM, López JF, Zakzuk J, García E. Papular urticaria: A review of causal agents in Colombia. *Biomedica*. 2016;36(4):632-645.
13. Vander Does A, Labib A, Yosipovitch G. Update on mosquito bite reaction: Itch and hypersensitivity, pathophysiology, prevention, and treatment. *Front Immunol*. 2022; 13:1024559.
14. Paller, A. S. & Mancini, A. J. Infestations, Bites, and Stings. in *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*. 2016;6:428-447.
15. Nevot Falcó S, Gómez Galán C, Ferré Ybarz L. Reacciones adversas e hipersensibilidad a venenos de insectos, artrópodos y otros invertebrados. *Protoc diagn term pediatr*. 2019; 2:341-61.
16. Sunderkötter C, Wohlrab J, Hamm H. Scabies: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(41):695-704.
17. Leung AKC, Lam JM, Leong KF. Scabies: A Neglected Global Disease. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(1):33-42.
18. Torres T, Ferreira EO, Gonçalves M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port*. 2019;32(9):606-613.
19. Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):324-338.
20. C. Brin, P. Sohler, A. L'honneur, S. Marot, S. Matar, S. Aractingi, et al. An Isolated Peculiar Gianotti-Crosti Rash in the Course of a COVID-19 Episode. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(16): adv00276.
21. Leung AKC, Sergi CM, Lam JM, Leong KF. Gianotti-Crosti syndrome (papular acrodermatitis of childhood) in the era of a viral recrudescence and vaccine opposition. *World J Pediatr*. 2019;15(6):521-527.
22. Nguyen QD, Vu MN, Hebert AA. Insect repellents: An updated review for the clinician. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(1):123-130.
23. Cheirif WO, Sáez OMM, Lammoglia OL. Topical corticoids: current data, its indications and adverse effects in dermatology. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. 2015;13(4):305-313.
24. Oka K, Ohtaki N, Igawa K, Yokozeki H. Study on the correlation between age and changes in mosquito bite response. *J Dermatol*. 2018;45(12):1471-1474.

<https://doi.org/10.18233/apm.v46i5.3282>

Porqué vacunar contra la Influenza cada año

Why get vaccinated against influenza every year?

Felipe Aguilar Ituarte

Cada año en el hemisferio norte en los meses de invierno, un número indeterminado de escuelas ven sus aulas con una menor asistencia de alumnos, ante el incremento de la circulación y aumento de casos de enfermedad respiratoria aguda; el condicionante principal de este ausentismo es el virus de la Influenza¹. Este microorganismo tiene la característica de hacer mutaciones menores (Mutaciones *Drift*) cada año y, ocasionalmente, mutaciones mayores (Mutaciones *Shift*). Ante estos cambios, la inmunidad condicionada por la exposición al virus salvaje o a los antígenos contenidos en las vacunas de los años previos, disminuye o es infructuosa para proteger a la población año con año. Por ello, es necesario y mandatorio vacunarse con la vacuna recomendada para tal efecto; la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualiza y emite en meses previos la formulación que deberá contener la vacuna y que se aplicará en la temporada de invierno del año venidero^{2,3}.

En los Estados Unidos de América, y de acuerdo a los Centros de Control para la Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés), la temporada de gripe 2024-2025 fue grave para personas de todas las edades, incluidos los niños. Las bajas tasas de vacunación contra la gripe probablemente fueron un factor contribuyente¹.

Aunque se recomienda la vacuna anual contra la influenza para niños de 6 meses en adelante en ese país, las tasas de vacunación contra la influenza han disminuido cada año desde la temporada de Influenza 2019-2020. En la temporada de Influenza 2024-2025, 280 niños murieron a causa de la gripe y sus complicaciones⁴. Este es el mayor número de muertes pediátricas reportadas en cualquier temporada de

Editor médico, Acta Pediátrica de México.
Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

Correspondencia

Felipe Aguilar Ituarte
aguilarituarte@outlook.com

Este artículo debe citarse como: Aguilar Ituarte F. Porqué vacunar contra la Influenza cada año. Acta Pediatr Mex 2025; 46 (5): 555-557.

gripe no pandémica desde que la enfermedad se volvió de declaración obligatoria en 2004 y excluyendo el 2009-2010 (Año de la Pandemia H1N1), de los pacientes en edad pediátrica que murieron, el 43,2 % no tenía ninguna condición médica subyacente, es decir, eran sanos y el 80 % de los niños que murieron no estaban vacunados o tenían un esquema incompleto. Durante la temporada de gripe 2024-2025, solo el 49,2 % de los niños recibió la vacuna, y en algunas comunidades y aulas, las tasas de vacunación fueron mucho más bajas. A nivel nacional, por ejemplo, solo el 36,5 % de los niños que viven en zonas rurales fueron vacunados, en comparación con el 49 % en las zonas suburbanas y el 56,2 % en las zonas urbanas⁴.

A medida que nos acercamos a la temporada de gripe 2025-2026, los pediatras y otros profesionales clínicos que atienden a niños deben pensar estratégicamente sobre cómo podemos proteger a más niños que el año pasado.

Lo primero es estar convencidos sobre que es posible vacunar a más niños, aunque sea tentador atribuir la reticencia a vacunarse a las bajas tasas de vacunación y si bien más padres expresan dudas sobre la vacuna contra la influenza en comparación con las vacunas en edad pediátrica rutinarias, es posible que haya más padres dispuestos a vacunar a sus hijos para protegerlos contra la gripe, de los que realmente lo hacen siempre y cuando reciban la información necesaria de un profesional de la salud.

Para cerrar esa brecha, necesitamos creer que las vacuna contra la Influenza es la intervención fundamental para prevenir una enfermedad potencialmente grave y que no existe otra medida que la supere. Nuestra mayor oportunidad es disipar el mito de que la infección por el virus de la influenza es un proceso benigno. Los padres deben saber que las posibles complicaciones de la influenza incluyen miocarditis, pericarditis,

miositis, rabdomiólisis o complicaciones neurológicas como convulsiones febriles, convulsiones no febriles, ataxia, encefalitis y encefalopatía.

Los niños con influenza pueden desarrollar infecciones bacterianas secundarias, desde infecciones de oído medio y sinusitis hasta sepsis, condición potencialmente mortal, por lo que enfatizar que la vacuna contra la Influenza puede prevenir las secuelas más graves, como la hospitalización y la muerte, puede motivar a algunos padres; otros querrán centrarse en lo no tan grave: *“la vacuna antigripal es una forma de mantener a su hijo sano, lejos del hospital y en la escuela este invierno”*¹.

En México, este año, como en muchos años antes, contaremos con una vacuna Tetravalente contra la influenza para su aplicación a partir de los 6 meses de edad y con una formulación actualizada recomendada por la OMS²:

- Una cepa análoga a A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09,
- Una cepa análoga a A/Croacia/10136 RV/2023 (H3N2)
- Una cepa análoga a B/Austria/1359417/2021 (linaje B/Victoria).
- Una cepa análoga a B/Phuket/3073/2013 (linaje B/Yamagata).

Algunos conceptos que debemos comprender los profesionales de la salud son:

Es segura: Al ser inactivada, “No puede causar enfermedad por el virus mismo”

Es efectiva en niños: Algunos datos relevantes para las poblaciones en pediatría son:⁵

- Reducción del 22% en infección respiratoria baja aguda en población pediátrica.
- Reducción del 31% en Otitis media aguda en población pediátrica.

- Reducción del 31% en consultas médicas incluidas hospitalizaciones en población pediátrica.
- Eficacia demostrada y reducción de complicaciones en niños de 6 a 35 meses de edad.

Es efectiva en adultos: Algunos datos relevantes para las poblaciones adultas son:

- Reducción del 28% en muerte por infarto al miocardio o trombosis⁶.
- Reducción del 41% en muerte cardiovascular.
- Reducción del 50% en tasa de ataque de influenza en embarazadas y está indicada en todas las etapas del embarazo⁷.
- Cuando se aplica en el embarazo condicional protección pasiva a los bebés.

la vacunación contra la Influenza es considerada como una práctica positiva y eficaz para la prevención de la enfermedad siendo un elemento clave dentro de la medicina preventiva a lo que debemos de incluir, el autocuidado, el estilo de vida saludable, el control de enfermedades crónicas. no hay que olvidar que, por medio de la vacunación, se han logrado erradicar diversas

enfermedades que han causado muchas muertes a nivel mundial, por lo que las vacunas son después del agua potable la medida de prevención más impactante.

REFERENCIAS

1. <https://www.medscape.com/viewarticle/flu-not-just-cold-2025a1000odq> consultado en 30 septiembre del 2025
2. <https://www.who.int/es/news/item/28-02-2025-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2025-2026-northern-hemisphere-influenza-season> consultado en 30 septiembre del 2025
3. Omer SB, Clark DR, Madhi SA, Tapia MD, Nunes MC, et al. Efficacy, duration of protection, birth outcomes, and infant growth associated with influenza vaccination in pregnancy: a pooled analysis of three randomized controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2020; 8:597-608.
4. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/74/wr/mm7436a2.htm> consultado en 30 septiembre del 2025
5. Pepin S, Samson SI, Alvarez FP, Dupuy M, Gresset-Bourgeois V, et al. Impact of a quadrivalent inactivated influenza vaccine on influenza associated complications and health care use in children aged 6 to 35 months: Analysis of data from a phase III trial in the northern and southern hemispheres. *Vaccine.* 2019; 37:1885-1888.
6. Frobert O, Gotberg M, Erlinge D, et al. Influenza vaccination after myocardial infarction, a randomized double blind, placebo controlled, multicenter trial circulation. 2021
7. Omer SB, Clark DR, Madhi SA, Tapia MD, Nunes MC, et al. Efficacy, duration of protection, birth outcomes, and infant growth associated with influenza vaccination in pregnancy: a pooled analysis of three randomized controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2020; 8:597-608.

Does interparental conflict a risk factor for anxiety/depression in children with cancer?

¿Es el conflicto interparental un factor de riesgo de ansiedad/depresión en niños con cáncer?

The presence of psychological and emotional morbidities is an important indicator of well-being in children with cancer. Psychiatric disorders such as anxiety, depression, post-traumatic stress disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, behavioral and adjustment disorders are common in children and adolescents with cancer¹⁻³. Moreover, childhood and adolescent cancer survivors showed increased risks of six major psychiatric disorders including autism spectrum disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, obsessive-compulsive disorder, and post-traumatic stress disorder⁴.

The quality of the interparental relationship is recognized as an important influence on child and adolescent psychopathology. Recent research has highlighted that children are affected by attributes of interparental conflict, specifically how parents express and manage conflicts in their relationship, across a continuum of expressed severity and negativity-ranging from silence to violence⁵. Herein, we discuss risk factors for anxiety/depression in children and adolescents

with cancer and interparental conflict. Our aim is to draw attention to the fact that interparental conflict may be a risk factor for anxiety/depression in children with cancer. To the best of our knowledge, no study has been published about this subject in the literature.

Prevalence rates of anxiety and depression among children and adolescents with cancer was found to be 13.9% and 20.4% in a meta-analysis, respectively¹. Although depression and anxiety are common in pediatric cancer patients, data on the course and risk factors of these disorders are limited in the literature. Yardeni et al.² reported that higher baseline levels of depression and anxiety, female gender, older age, and having brain tumors have been reported as risk factors for anxiety and/or depressive disorders in Jewish children and adolescents with cancer. Case examination of depressed adolescent patients with cancer living in Cape Town suggests that illness and treatment factors may not be primary risk factors for the development of psychological morbidity. External stressors such as poor family support and past sexual abuse, when compoun-

ded by illness and treatment factors, may be more relevant³.

Katz *et al.*⁶ reported that there was a higher than expected proportion of children with clinically relevant internalizing symptoms around the time of diagnosis of cancer in urban areas of the Northwest and Southeast United States. The children were well adjusted and their symptoms declined over time. However, caregivers were less well-adjusted, with a high proportion reporting clinically relevant symptoms over time for depression and anxiety⁶. In another study, caregivers from nine pediatric oncology centers in United States of America consistently overestimated anxiety and depressive symptoms and underestimated mobility relative to the children with cancer themselves⁷.

To prevent negative outcomes for parents and potential negative downstream effects on their children with cancer and other family members, there is a need to understand both which caregivers are at highest risk and how to prevent continued psychological distress during and after treatment⁶. Prevention programs such as cognitive-behavioral and interpersonal psychotherapy traditions appear to have greatest impact where children and adolescents are identified based on risk factors for developing an anxiety disorder and depression^{8,9}.

Extensive literature has shown that interparental conflicts and violence have detrimental effects on children's adjustment in childhood and adolescence¹⁰. Ran *et al.*¹¹ reported a significant positive association between interparental conflict and youth anxiety. More specifically, youth anxiety was more strongly associated with parents' use of overt conflict style than with their use of cooperative conflict style¹¹. Interparental conflict was positively related to depressive symptoms in children, which was partially and serially mediated by parent-child communication and self-esteem in that order¹². Zhang *et al.*¹³

reported that interparental conflict in 7th grade adolescents significantly predicted depression in 8th grade, but adolescent depression in 7th grade was not a significant predictor of interparental conflict in 8th grade.

In conclusion, based on the literature data we think that interparental conflict, overlooked by many health professionals, may be as a risk factor for anxiety/depression in children and adolescents with cancer; however, comprehensive, randomized, controlled studies should be performed on this subject.

Correspondence

Hüseyin Çaksen

<https://orcid.org/0000-0002-8992-4386>

huseyincaksen@hotmail.com

REFERENCES

1. Al-Saadi LS, Chan MF, Al-Azri M. Prevalence of anxiety, depression, and post-TRAUMATIC stress disorder among children and adolescents with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Hematol Oncol Nurs* 2022; 39 (2): 114-131. <https://doi.org/10.1177/27527530211056001>
2. Yardeni M, Abebe Campino G, Hasson-Ohayon I, et al. Trajectories and risk factors for anxiety and depression in children and adolescents with cancer: A 1-year follow-up. *Cancer Med* 2021; 10 (16): 5653-5660. <https://doi.org/10.1002/cam4.4100>
3. Berard RM, Boermeester F. Psychiatric symptomatology in adolescents with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15 (3): 211-221. <https://doi.org/10.3109/08880019809028787>
4. Hsu TW, Liang CS, Tsai SJ, et al. Risk of major psychiatric disorders among children and adolescents surviving malignancies: a nationwide longitudinal study. *J Clin Oncol* 2023; 41 (11): 2054-2066. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01189>
5. Harold GT, Sellers R. Annual research review: Interparental conflict and youth psychopathology: an evidence reviews and practice focused update. *J Child Psychol Psychiatry* 2018; 59 (4): 374-402. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12893>
6. Katz LF, Fladeboe K, King K, et al. Trajectories of child and caregiver psychological adjustment in families of children with cancer. *Health Psychol* 2018; 37 (8): 725-735. <https://doi.org/10.1037/hea0000619>
7. Mack JW, McFatrach M, Withycombe JS, et al. Agreement between child self-report and caregiver-proxy report for symptoms and functioning of children undergoing cancer treatment. *JAMA Pediatr* 2020; 174 (11): e202861. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2861>

8. Lawrence PJ, Rooke SM, Creswell C. Review: Prevention of anxiety among at-risk children and adolescents - a systematic review and meta-analysis. *Child Adolesc Ment Health* 2017; 22 (3): 118-130. <https://doi.org/10.1111/camh.12226>
9. Gladstone TR, Beardslee WR. The prevention of depression in children and adolescents: a review. *Can J Psychiatry* 2009; 54 (4): 212-221. <https://doi.org/10.1177/070674370905400402>
10. Nicolaus C, Kress V, Kopp M, Garthus-Niegel S. The impact of parental relationship satisfaction on infant development: results from the population-based cohort study DREAM. *Front Psychol* 2021; 12: 667577. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.667577>
11. Ran G, Niu X, Zhang Q, et al. The association between interparental conflict and youth anxiety: a three-level meta-analysis. *J Youth Adolesc* 2021; 50 (4): 599-612. <https://doi.org/10.1007/s10964-020-01388-7>
12. Ying L, Zhou H, Yu S, et al. Parent-child communication and self-esteem mediate the relationship between interparental conflict and children's depressive symptoms. *Child Care Health Dev* 2018; 44 (6): 908-915. <https://doi.org/10.1111/cch.12610>
13. Zhang Z, Wang Y, Zhao J. Longitudinal relationships between interparental conflict and adolescent depression: moderating effects of school connectedness. *Child Psychiatry Hum Dev* 2023; 54 (5): 1489-1498. <https://doi.org/10.1007/s10578-022-01355-2>

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) →
Revisión por pares (10 días hábiles) →	Aprobación editorial (10 días hábiles)	Programación de edición.

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

ASPECTOS LEGALES Y DERECHOS DE AUTOR

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

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

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

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

Especificaciones Particulares de sección:

ARTÍCULOS ORIGINALES

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

Meta-análisis

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

Revisión sistemática

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

Estudios experimentales

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

Estudios observacionales

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

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

CASOS CLINICOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

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

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

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

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

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

Cuerpo del artículo:

Estructura lógica, coherente y clara para la audiencia.

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

Tres propuestas sugeridas:

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

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

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

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

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

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

CRITERIOS PEDIÁTRICOS

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

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

Criterios pediátricos de Enfermedad:

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

Aspecto epidemiológico:

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

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

Sexo más afectado.

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

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

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

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

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

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

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

Criterios pediátricos de estándares de atención e infraestructura:

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

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

¿Qué tan frecuente se requiere esta atención / infraestructura?

Principios básicos de la atención / infraestructura.

Propuesta de atención/infraestructura:

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

Dificultades:

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

Puntos a explorar:

¿Qué hace falta para mejorar la atención / infraestructura logable 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.