





# Retos actuales en Pediatría

Instituto Mexicano del Seguro Social

Rocío Cárdenas Navarrete  
Ruth Alejandrina Castillo Sánchez

COLECCIÓN MEDICINA DE EXCELENCIA

VII



GOBIERNO DE  
**MÉXICO**





## **Retos actuales en Pediatría**

Primera edición, 2024.

Instituto Mexicano del Seguro Social  
Av. Paseo de la Reforma #476, Colonia Juárez,  
C.P. 06600, Ciudad de México.

ISBN: 978-607-9464-80-6

### **Autores:**

Rocío Cárdenas Navarrete  
Ruth Alejandrina Castillo Sánchez

### **Compiladoras:**

Rocío Cárdenas Navarrete  
Ruth Alejandrina Castillo Sánchez

### **Coordinador editorial:**

Felipe Cruz Vega

### **Coordinación Técnica de Difusión**

#### **Edición y corrección de estilo:**

Jorge Carlos Lizcano Arias  
Germán Romero Pérez  
Gustavo Marcos Cazarín  
Editorial Alfíl, S. A. de C. V.  
Berenice Flores López

### **Diseño:**

Rosaura Nieto  
Editorial Alfíl, S. A. de C. V.  
José Paiz Tejada  
Luz del Carmen Granados Lince

### **Tipografías:**

Montserrat y Constantia

### **Derechos reservados: ©**

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio  
sin autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales.

El lenguaje empleado en esta publicación es conforme  
a la Real Academia de la Lengua Española y no pretende discriminar  
o marcar diferencias entre mujeres y hombres. Las referencias o  
alusiones hechas en género masculino abarcan a ambos sexos.

**Impreso y hecho en México.**



# DIRECTORIO

**MTRO. ZOÉ ALEJANDRO ROBLEDO ABURTO**  
Dirección General

**LIC. MARCOS BUCIO MÚJICA**  
Secretaría General

**DRA. CÉLIDA DUQUE MOLINA**  
Dirección de Prestaciones Médicas

**DR. MAURICIO HERNÁNDEZ ÁVILA**  
Dirección de Prestaciones Económicas y Sociales

**MTRO. BORSALINO GONZÁLEZ ANDRADE**  
Dirección de Administración

**MTRA. NORMA GABRIELA LÓPEZ CASTAÑEDA**  
Dirección de Incorporación y Recaudación

**LIC. ANTONIO PÉREZ FONTICOBA**  
Dirección Jurídica

**MTRA. CLAUDIA LAURA VÁZQUEZ ESPINOZA**  
Dirección de Innovación y Desarrollo Tecnológico

**MTRO. MARCO AURELIO RAMÍREZ CORZO**  
Dirección de Finanzas

**LIC. JAVIER GUERRERO GARCÍA**  
Dirección de Operación y Evaluación

**DRA. ASA EBBA CHRISTINA LAURELL**  
Dirección de Planeación para la Transformación Institucional

**LIC. SALIM ARTURO ORCÍ MAGAÑA**  
Órgano Interno de Control

**DR. MANUEL CERVANTES OCAMPO**  
Programa IMSS-Bienestar

**LIC. AMADEO DÍAZ MOGUEL**  
Unidad de Comunicación Social

**MTRO. JORGE ARMANDO MARENGO CAMACHO**  
Secretaría Técnica para los 80 Años del IMSS

**LIC. JORGE CARLOS LIZCAMO ARIAS**  
Coordinación del Comité de Publicaciones de la Colección Medicina de Excelencia



# AUTORES Y COLABORADORES

**DRA. BRENDA AGUILAR VIVEROS**

Licenciatura con especialidad en Pediatría y en Neumología Pediátrica. Maestría en Ciencias Médicas. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

*Capítulo 4*

**DR. FÉLIX ALEJANDRO ÁLVAREZ MARTÍNEZ**

Licenciatura y especialidad en Ortopedia. Ortopedia Pediátrica. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

*Capítulo 24*

**DRA. GABRIELA AMBRIZ GONZÁLEZ**

Jefa del Departamento de Cirugía Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Expresidente del Consejo Mexicano de Cirugía Pediátrica. Investigador de CONACYT Nivel I. Profesor Ayudante de la Especialidad de Cirugía Pediátrica.

*Capítulo 23*

**DR. EDUARDO ANGULO LÓPEZ**

Cirujano Pediatra. Especialista en Trasplante Renal y Hepático. Profesor Titular de Adiestramiento Quirúrgico en Trasplante Renal de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

*Capítulo 12*

**DR. RANFERI ARAGÓN NOGALES**

Pediatra Infectólogo.

*Capítulo 6*

**DR. GIL ALFONSO BADALLO RIVAS**

Licenciatura en Radiología e Imagen. Subespecialidad en Radiología Intervencionista. Médico no

Familiar adscrito al Departamento de Radiología e Imagen de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

*Capítulo 17*

**DRA. MARLEN BARRETO ALCALÁ**

Médico Pediatra Inmunoalergólogo. Médico adscrito al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.

*Capítulo 20*

**DR. JESÚS BONILLA ROJAS**

Director Médico de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

*Capítulo 8*

**DR. HÉCTOR HUGO CAMPOS TÉLLEZ**

Médico Pediatra Inmunoalergólogo. Médico adscrito al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.

*Capítulo 21*

**DRA. HILDA LILIAN CARVAJAL ALONSO**

Jefe del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.

*Capítulo 22*

**DR. JOSÉ CARLOS CASTAÑEDA RESÉNDIZ**

Licenciatura y especialidad en Ortopedia. Alta especialidad en Cirugía de Cadera. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

*Capítulo 24*

**DRA. PAOLA LETICIA CASTRO SANTIAGO**

Cardiólogo Pediatra Intervencionista, adscrita al Servicio de Cardiología Pediátrica. Profesor Titular del Curso de Cardiología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Avalada por el Consejo Mexicano de Cardiología.

*Capítulo 15*

**DR. CARLOS ALEJANDRO CHÁVEZ GUTIÉRREZ**

Cardiólogo Pediatra con alta especialidad en Electrofisiología y Electrofisiología Cardíaca Pediátrica. Adscrito al Servicio de Cardiología Pediátrica. Profesor Ayudante del Curso de Cardiología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Avalado por el Consejo Mexicano de Cardiología.

*Capítulo 15*

**DR. IVÁN FERNANDO CONTRERAS CORONADO**

Médico Infectólogo Pediatra. Jefe del Servicio de Infectología Pediátrica en la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Profesor de la asignatura de Infectología en la Universidad de Guadalajara. Presidente de la Sociedad Jalisciense de Infectología.

*Capítulo 16*

**DRA. ROSA MARÍA CORTÉS GRIMALDO**

Médico Pediatra Inmunoalergólogo adscrita al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.

*Capítulo 18*

**DR. JAIME DIÉGUEZ VEGA**

Cirujano Oftalmólogo. Especialista en Retina y Vítreo. Curso de Alta Especialidad en Retina Pediátrica, adscrito a la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

*Capítulo 14*

**LIC. MARÍA DE JESÚS ELIZONDO VEGA**

Licenciada en Enfermería por la UNAM. Subjefe de Enfermería en la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

*Capítulo 1*

**DRA. DAVID ESPINOSA SAAVEDRA**

Gastroenterólogo y Endoscopista Pediatra, UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS, Ciudad de México.

*Capítulo 3*

**DRA. GABRIELA FUENTES HERRERA**

Licenciatura y especialidad en Ortopedia. Ortopedia Pediátrica. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

*Capítulo 24*

**DR. RAFAEL GARCÍA LEÓN**

Cirujano Cardiovascular. Jefe del Servicio de Cardiología Pediátrica, Cardiocirugía, Angiología y Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Avalado por el Consejo Mexicano de Cirugía de Tórax.

*Capítulo 15*

**LIC. ELIENAY GARCÍA VILLANUEVA**

Adscrita al Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

*Capítulo 5*

**DRA. ANA LUISA GIRÓN VARGAS**

Pediatra Cardióloga. Maestría en Gestión y Dirección de Instituciones de Salud. Coordinadora de Programas Médicos en la División de Evaluación y Rendición de Cuentas, Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad. Medicina General en la Universidad Nacional Autónoma de México. Pediatría y Cardiología Pediátrica en la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”. Jefe de Admisión Continua de la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

*Capítulo 6*

**DRA. BEATRIZ GONZÁLEZ ORTIZ**

Gastroenteróloga Pediatra. Jefa del Servicio de Gastroenterología, UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS, Ciudad de México.

*Capítulo 3*

**DR. LORENZO GUTIÉRREZ COBIÁN**

Cardiólogo Pediatra Intervencionista. Adscrito al Servicio de Cardiología Pediátrica. Profesor Adjunto del Curso de Cardiología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Avalado por el Consejo Mexicano de Cardiología.

*Capítulo 15*

**DRA. ABIGAÍL HERNÁNDEZ CABEZZA**

Licenciatura con especialidad en Pediatría. Maestría en Educación. Diplomado en Ginecología Pediátrica y del Adolescente. Diplomado en Gestión Directiva. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

*Capítulo 2*

**DRA. ARACELI HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ**

Encargada de la Clínica de Cirugía Laparoscópica Pediátrica. Profesor Ayudante de la especialidad de Cirugía Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.

*Capítulo 23*

**LIC. MARÍA ELENA HERNÁNDEZ MÉNDEZ**

Jubilada IMSS, antes adscrita al Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

*Capítulo 5*

**DRA. ALMA MARITZA HUERTA HURTADO**

Neurólogo Pediatra. Adscrita al Departamento de Neurología y Neurocirugía Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Profesor Adjunto de la subespecialidad de Neurología Pediátrica, UNAM. Coordinadora del Centro de Atención Integral para la Epilepsia N° 40, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.

*Capítulo 13*

**DR. HEBERT HUERTA MARTÍNEZ**

Endocrinólogo Pediatra. Médico no familiar. Adscrito al Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

*Capítulo 5*

**DRA. ADA LILA LACAYO MOLINA**

Cardiólogo Pediatra Intervencionista, adscrita al Servicio de Cardiología Pediátrica. Profesor Ayudante del Curso de Cardiología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Avalada por el Consejo Mexicano de Cardiología.

*Capítulo 15*

**DR. RAFAEL TADEO LOAEZA RODRÍGUEZ**

Médico Infectólogo Pediatra. Adscrito al Departamento de Infectología Pediátrica en la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Profesor Ayudante de la especialidad de Infectología por la UNAM.

*Capítulo 16*

**DRA. VANESSA NABILA LÓPEZ NAYA**

Licenciatura en Radiología e Imagen con Maestría en Gestión de la Salud, N53. Jefa del Departamento

mento de Radiología e Imagen de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

*Capítulo 17*

**DRA. ADRIANA DEL CARMEN LUNA CASTAÑEDA**

Licenciatura con especialidad en Pediatría y en Neumología Pediátrica. Maestría en Administración de Hospitales. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

*Capítulo 4*

**DRA. ANA PAOLA MACÍAS ROBLES**

Médico Pediatra Inmunoalergólogo. Adscrita al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.

*Capítulo 22*

**DRA. MÓNICA MARGARITA MADRIGAL GONZÁLEZ**

Endocrinóloga Pediatra. Médico no Familiar. Adscrita al Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

*Capítulo 5*

**DR. JUAN CARLOS MARÍN SANTANA**

Licenciatura con especialidad en Pediatría y en Neumología Pediátrica. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

*Capítulo 4*

**DR. VITELIO AUGUSTO MARIONA MONTERO**

Cardiólogo con subespecialidad en Electrofisiología Cardíaca y Electrofisiología Cardíaca Pediátrica. Adscrito al Servicio de Cardiología Pediátrica. Profesor Ayudante del Curso de Cardiología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Avallado por el Consejo Mexicano de Cardiología.

*Capítulo 15*

**DRA. BLANCA ESTELA MARTÍNEZ MARTÍNEZ**

Licenciatura con especialidad en Pediatría y en Neumología Pediátrica. Maestría en Ciencias Médicas. Diplomado en Gestión Directiva. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

*Capítulo 4*

**MTRA. GRACIELA MARTÍNEZ VELASCO**

Licenciada en Enfermería por la UNAM. Maestría en Administración de Hospitales y Salud Pública. Directora de Enfermería, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

*Capítulo 1*

**DR. JOSÉ RAÚL MELÉNDEZ NAVARRO**

Licenciatura con especialidad en Neumología Pediátrica. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

*Capítulo 4*

**DR. FRANCISCO MIGUEL MERCADO SILVA**

Neurólogo Pediatra. Adscrito al Departamento de Neurología y Neurocirugía Pediátrica, UMAE

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Profesor Titular de la subespecialidad de Neurología Pediátrica, UNAM. Coordinador del Centro de Atención Integral para la Epilepsia N° 40, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.

*Capítulo 13*

**DRA. ALEJANDRA LAURA NAVA MARTÍNEZ**

Médico Pediatra. Adscrita al Servicio de Escolares y Adolescentes. Titular de la Clínica de Cuidados Paliativos, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”. Formación intermedia en Cuidados Paliativos. Diplomado en Cuidados Paliativos Pediátricos, en Bioética, en Dolor y en Gestión Directiva.

*Capítulo 8*

**DRA. ANA CAROLINA OGAZ CAMPOS**

Gastroenteróloga y Endoscopista Pediatra, UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS, Ciudad de México.

*Capítulo 3*

**ACAD. DRA. ROSA ORTEGA CORTÉS**

Médico Pediatra. Maestra y Doctora en Ciencias Médicas. Maestra en Educación con orientación en Tecnologías de la Información. Miembro del Colegio de Pediatría de Jalisco. Académica Numeraria de la Academia Mexicana de Pediatría. Miembro Candidato del Sistema Nacional de Investigadores del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Investigador Asociado A del Instituto Mexicano del Seguro Social. Profesor Adjunto de la Universidad de Guadalajara de la Especialidad de Pediatría en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Jefa de la División de Educación en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.

*Capítulo 25*

**DRA. MARIANA ORTIZ AZPILCUETA**

Servicio de Oncología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

*Capítulos 11, 24*

**DRA. SANDRA LIVIER PACHECO LÓPEZ**

Cardióloga Pediatra con alta especialidad en Ecocardiografía. Adscrita al Servicio de Cardiología Pediátrica. Profesor Ayudante del Curso de Cardiología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Avalada por el Consejo Mexicano de Cardiología.

*Capítulo 15*

**DR. LEONCIO PEREGRINO BEJARANO**

Infectólogo Pediatra. Posgraduado del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. Jefe del Servicio de Lactantes. Profesor Titular del Curso de Especialización en Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

*Capítulo 10*



**DRA. YURIDIA LISSETTE PLASCENCIA GAMBOA**

Nefróloga Pediatra. Jefatura del Departamento de Nefrología, Urología y Trasplante Renal de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

*Capítulo 12*

**DR. JOSÉ DE JESÚS PONCE MORALES**

Cirujano Oftalmólogo. Especialista en Retina y Vítreo. Curso de Alta Especialidad en Retina Pediátrica. Jefe del Departamento de Oftalmología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

*Capítulo 14*

**DRA. NORA ELENA QUIROZ VALENCIA**

Licenciatura y especialidad en Pediatría. Diplomado en Ginecología Pediátrica. Adscrita al Servicio de Escolares y Adolescentes. Titular de la Clínica de Ginecología pediátrica. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente Oblatos.

*Capítulo 2*

**DRA. ALMA GRISELDA RAMÍREZ REYES**

Licenciatura con especialidad en Neurocirugía y en Neurocirugía Pediátrica. Diplomado en Gestión Directiva. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

*Capítulo 9*

**DR. ERICK ALBERTO RIVERA COMPARÁN**

Médico Pediatra. Posgraduado del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS. Jefe de la Clínica de Errores Innatos del Metabolismo. Maestro en Administración de Hospitales y Salud Pública.

*Capítulo 10*

**M. C. DRA. ALEIDA DE JESÚS RIVERA HERNÁNDEZ**

Jefa del Departamento de Endocrinología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

*Capítulo 5*

**DR. EDUARDO RODRÍGUEZ CERVANTES**

Licenciatura en Cirugía General con especialidad en Pediatría. Jubilado de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

*Capítulo 17*

**LIC. MARÍA ESPERANZA RODRÍGUEZ ORDÓÑEZ**

Licenciada en Enfermería por la UNAM. Candidata a obtener grado académico de Maestría. Subjefe de Enfermería en la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

*Capítulo 1*

**DR. DAVID SALDAÑA ALCALÁ**

Neurocirujano Pediatra. Adscrito al Departamento de Neurología y Neurocirugía Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Certificación en Neurocirugía Pediátrica ante el Consejo Mexicano de Cirugía Neurológica. Neurocirugía General y especialista en Columna.

*Capítulo 13*

**DRA. MARTHA ADRIANA SÁNCHEZ RAMÍREZ**

Médico Pediatra Inmunoalergólogo adscrita al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.

*Capítulo 19*

**DR. FERNANDO SORIANO PADILLA**

Licenciatura en Odontología con especialidad en Cirugía Maxilofacial. Cirujano Oral y Maxilofacial Pediátrico. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

*Capítulo 9*

**DRA. NAYELI SUÁREZ REYES**

Licenciatura y especialidad en Ortopedia. Alta especialidad en Artroscopia. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

*Capítulo 24*

**DR. MARIO EDGAR TENA SANABRIA**

Licenciatura y especialidad en Ortopedia y en Cirugía de Cadera. Maestría en Administración de Hospitales y Salud Pública. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

*Capítulo 24*

**DRA. LAURA PATRICIA THOMÉ ORTIZ**

Licenciatura con especialidad en Pediatría y en Neumología pediátrica. Diplomado en Gestión Directiva. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

*Capítulo 4*

**DRA. MAGALY ELIZABETH TORRES DE ANDA**

Encargada de la Clínica de Esófago. Profesor Ayudante de la Especialidad de Cirugía Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.

*Capítulo 23*

**LIC. PSIC. JÉSSICA VELASCO SOTO**

Adscrita al Departamento de Salud Mental. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

*Capítulo 5*

**DR. MIGUEL ÁNGEL VILLASÍS KEEVER**

Médico Pediatra. Maestro en Ciencias Médicas Investigador del SNI Nivel II. Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, Instituto Mexicano del Seguro Social.

*Capítulos 7, 11*

**DR. JORGE LUIS VILLATORO FERNÁNDEZ**

Cardiólogo Pediatra Intervencionista. Adscrito al Servicio de Cardiología Pediátrica. Profesor Ayudante del Curso de Cardiología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Avalado por el Consejo Mexicano de Cardiología.

*Capítulo 15*

**DR. ALONSO ZEPEDA GONZÁLEZ**

Médico Anestesiólogo, subespecialista en Anestesia Cardiovascular y Torácica. Anestesia en Trasplante de Órganos. Maestría en Ciencias Médicas. Jefe de la División Médico Quirúrgica de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

*Capítulo 14*



# ÍNDICE

<b>Introducción XXIII</b>	
Introducción. Historia de la pediatría en el Instituto Mexicano del Seguro Social XXIII	
Rocío Cárdenas Navarrete	
<b>Escala de valoración de alerta temprana en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI"</b>	<b>1</b>
Graciela Martínez Velasco, Ma. Esperanza Rodríguez Ordóñez, Ma. de Jesús Elizondo Vega	
Introducción	3
Implementación de un proyecto de mejora	4
Conclusiones	7
<b>Ginecología pediátrica y de la adolescente. Experiencia de 26 años</b>	<b>9</b>
Abigail Hernández Cabeza, Nora Elena Quiroz Valencia	
Desarrollo y evolución de la Ginecología Pediátrica y de la Adolescente	11
Semblanza de la Clínica de Ginecología Pediátrica en la Unidad Médica de Alta Especialidad	12
Veintiséis años de atención ginecológica pediátrica a la población derechohabiente	13
Productividad científica y participación en la divulgación del conocimiento médico	20
Retos	22
Conclusiones	22
<b>Prótesis biliares y pancreáticas colocadas por vía endoscópica en pacientes pediátricos</b>	<b>25</b>
David Espinosa Saavedra, Ana Carolina Ogaz Campos, Beatriz González Ortiz	
Introducción	27
Patología biliar benigna	28
Enfermedades pancreáticas benignas	29
Enfermedades pancreáticas malignas	32
Experiencia en el Centro	32
Conclusión	34
<b>Atención integral del paciente pediátrico con fibrosis quística, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund"</b>	<b>37</b>
Laura Patricia Thomé Ortiz, Adriana del Carmen Luna Castañeda, Brenda Aguilar Viveros, Blanca Estela Martínez Martínez, Juan Carlos Marín Santana, José Raúl Meléndez Navarro	
Introducción	39
Revisión de la literatura	39
Instauración de la Clínica de Fibrosis Quística en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI"	42
Trabajos de investigación elaborados	44
<b>Clínica de Atención Integral de Diabetes; logros y retos en el control metabólico de la población pediátrica</b>	<b>49</b>
Aleida de Jesús Rivera Hernández, Mónica Margarita Madrigal González, Hebert Huerta Martínez, Jéssica Velasco Soto, Elienay García Villanueva, María Elena Hernández Méndez	
Introducción	51
Desarrollo del tema	51
Control glucémico y estado nutricional de la población infantil que vive con diabetes mellitus tipo 1	54

	57	Riesgo cardiovascular de la población pediátrica con diabetes mellitus tipo 1
	59	Aspectos psicológicos
	59	Conclusión
<b>VI</b>	<b>63</b>	<b>Proyecto Hora Dorada, minutos que salvan vidas, mayo de 2019. Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”</b> Ana Luisa Girón Vargas, Ranferi Aragón Nogales
	65	Introducción
	71	Resultados y desempeño de los indicadores de proceso de junio de 2019 a mayo de 2020
	73	Conclusiones
<b>VII</b>	<b>77</b>	<b>Calidad de vida en la niñez con enfermedades crónicas</b> Miguel Ángel Villasis Keever
	79	Introducción
	80	Desarrollo y validación de instrumentos de calidad de vida relacionada con la salud
	80	Calidad de vida en niños y adolescentes con cáncer
	82	Calidad de vida en la niñez y la adolescencia con enfermedad renal crónica
	83	Conclusiones
<b>VIII</b>	<b>85</b>	<b>Primera Clínica de Cuidados Paliativos Pediátricos de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”</b> Jesús Bonilla Rojas, Alejandra Laura Nava Martínez
	87	Introducción
	90	Acuerdo
	91	Transitorio
	91	Anexo único
	91	Antecedentes de la especialidad y del Servicio en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”
	92	Misión
	93	Visión
	93	Organigrama
	94	Abordaje del paciente
	96	Conclusiones
<b>IX</b>	<b>99</b>	<b>Clínica de Cirugía Craneofacial y Base de Cráneo de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”</b> Alma Griselda Ramírez Reyes, Fernando Soriano Padilla
	101	Introducción
	105	Craneosinostosis
	105	Fisuras faciales
	106	Traumatismos craneofaciales complejos
	106	Distracción osteogénica
	106	Tumores de la región craneofacial
	109	Conclusiones
<b>X</b>	<b>111</b>	<b>Retos en pediatría: errores innatos del metabolismo</b> Erick Alberto Rivera Comparán, Leoncio Peregrino Bejarano
	113	Introducción
	113	Desarrollo
	119	Conclusiones
<b>XI</b>	<b>123</b>	<b>Tumores del sistema nervioso central</b> Mariana Ortiz Azpilcueta, Miguel Ángel Villasis Keever
	125	Introducción
	126	Generalidades
	129	Gliomas y tumores glioneuronales y neuronales
	130	Tumores endodimarios

Tumores embrionarios	131	
Tumores germinales intracraneales	132	
Conclusión	132	
<b>Trasplante renal pediátrico en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente</b>	<b>135</b>	<b>XII</b>
Eduardo Angulo López, Yuridia Lissette Plascencia Gamboa		
Introducción	137	
Inicios del trasplante renal pediátrico, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente	139	
Trasplante renal pediátrico	141	
Evaluación del receptor de trasplante renal pediátrico	141	
Evaluación del donante renal	142	
Complejidad del trasplante renal pediátrico en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente	144	
Conclusiones	147	
<b>Epilepsia refractaria en la niñez del occidente de México, Hospital de Pediatría, Instituto Mexicano del Seguro Social</b>	<b>149</b>	<b>XIII</b>
Francisco Miguel Mercado Silva, Alma Maritza Huerta Hurtado, David Saldaña Alcalá		
Introducción	151	
Epilepsia refractaria	151	
Alternativas de tratamiento	153	
Cirugía de epilepsia	157	
Conclusiones	160	
<b>Retinopatía del prematuro, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente</b>	<b>165</b>	<b>XIV</b>
José de Jesús Ponce Morales, Jaime Diéguez Vega, Alonso Zepeda González		
Introducción	167	
Clasificación Internacional	168	
Material y métodos	170	
Resultados	170	
Discusión	170	
Conclusiones	171	
<b>Actualidades en cardiología intervencionista pediátrica</b>	<b>175</b>	<b>XV</b>
Lorenzo Gutiérrez Cobián, Paola Leticia Castro Santiago, Carlos Alejandro Chávez Gutiérrez, Rafael García León, Jorge Luis Villatoro Fernández, Vitelio Augusto Mariona Montero, Sandra Livier Pacheco López, Ada Lila Lacayo Molina		
Introducción	177	
Cierre percutáneo de conducto arterioso en recién nacidos menores de 2 kg de peso	178	
Implante percutáneo de válvula pulmonar en pacientes menores de 18 años de edad	181	
Ablación de arritmias en pediatría	183	
Conclusiones	186	
<b>Atención integral del paciente pediátrico que vive con virus de la inmunodeficiencia humana</b>	<b>189</b>	<b>XVI</b>
Iván Fernando Contreras Coronado, Rafael Tadeo Loaeza Rodríguez		
Introducción	191	
Epidemiología	191	
Virología	193	
Diferencias con la población adulta	194	
Transmisión de madre a hijo	194	
Clínica	195	
Diagnóstico	197	

- 197 Protocolo de atención de infantes menores de 18 meses de edad  
expuestos al virus de la inmunodeficiencia humana  
200 Tratamiento  
203 Seguimiento

XVII

- 207 Radiología intervencionista. Cierre de onfalocele gigante mediante aplicación de toxina botulínica bajo ultrasonido**  
Gil Alfonso Badallo Rivas, Eduardo Rodríguez Cervantes, Vanessa Nabila López Naya  
209 Introducción  
215 Análisis  
216 Reporte de caso  
217 Metodología  
217 Resultados  
217 Conclusiones

XVIII

- 219 Alergia a medicamentos: abordaje diagnóstico y tratamiento**  
Rosa María Cortés Grimaldo  
228 Conclusiones

XIX

- 231 Alergia alimentaria**  
Martha Adriana Sánchez Ramírez  
233 Introducción  
234 Epidemiología  
234 Factores de riesgo  
235 Clasificación de la alergia alimentaria  
236 Cuadro clínico  
237 Fisiopatología  
238 Diagnóstico  
238 *Prick to prick* (punción con alimento fresco)  
239 Diagnóstico en alergia alimentaria no mediada por inmunoglobulina E  
239 Diagnósticos diferenciales  
239 Estrategias de tratamientos

XX

- 243 Asma**  
Marlen Barreto Alcalá  
245 Factores de riesgo  
245 Fisiopatología  
246 Diagnóstico de asma  
247 Tratamiento  
248 Experiencia de medicación biológica en el asma en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente

XXI

- 249 Dermatitis atópica**  
Héctor Hugo Campos Téllez  
251 Epidemiología  
251 Fisiopatología  
252 Diagnóstico  
254 Tratamiento

XXII

- 257 Errores innatos de la inmunidad en pediatría**  
Ana Paola Macías Robles, Hilda Lillian Carvajal Alonso  
259 Introducción  
259 Epidemiología  
259 Fisiopatología  
259 Clasificación  
260 Cuadro clínico  
261 Tratamiento  
262 Criterios de derivación a tercer nivel de atención  
262 Conclusión



<b>Experiencia en el manejo de pectus excavatum en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente</b>	<b>265</b>	<b>XXIII</b>
Gabriela Ambríz González, Araceli Hernández Hernández, Magaly Elizabeth Torres de Anda		
Introducción	267	
Historia	267	
Epidemiología	268	
Características clínicas	268	
Diagnóstico	268	
Tratamiento	270	
Resultados y experiencia en el hospital de pediatría	271	
<b>Osteosarcoma, rescate con prótesis tumorales</b>	<b>275</b>	<b>XXIV</b>
Mario Edgar Tena Sanabria, Gabriela Fuentes Herrera, Félix Alejandro Álvarez Martínez, Mariana Ortiz Azpilcueta, Nayeli Suárez Reyes, José Carlos Castañeda Reséndiz		
Introducción	277	
Fisiopatología	278	
Manifestaciones clínicas	279	
Diagnóstico	281	
Tratamiento	285	
<b>Retos en la formación de médicos residentes en la época actual</b>	<b>293</b>	<b>XXV</b>
Rosa Ortega Cortés		
Introducción	295	
Desarrollo	295	
Conclusiones	299	
<b>Índice alfabético</b>	<b>303</b>	



# INTRODUCCIÓN

## HISTORIA DE LA PEDIATRÍA EN EL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

### Antecedentes históricos

La salud infantil es un área que conjunta no sólo a la medicina, sino también los aspectos sociodemográficos, culturales, políticos y económicos. Se conjuntan en un crisol de disciplinas que nos dan razón de los cambios epidemiológicos en cuanto al proceso salud-enfermedad que se han dado a lo largo del tiempo en este grupo etario.

En el mundo hay referencias en el *Código de Hammurabi* (2250 a.C.) de la primera legislación para la infancia y la protección de los huérfanos, y en los *Vedas* (textos más antiguos de la India) hay capítulos orientados a la higiene y el cuidado de los niños; para los egipcios los niños eran de suma importancia, lo que se denota en el *Papiro de Ebers*.<sup>1</sup>

Los curanderos y los brujos han tenido un papel en la historia en la atención de la salud también de los niños, y en algunas culturas esto aún sigue vigente.

Fue hasta el siglo XVIII que se reconoció que lactantes, niños y adolescentes tienen características fisiológicas, psicológicas y patológicas muy distintas de las de los adultos.

A principios del siglo XIX el primer hospital especializado en pediatría en el mundo fue el *Hôpital des Enfants Malades*.

Hay evidencia de que en México, en los mexicas, los *ixtlcoteohuas* o sacerdotes del Dios de los niños “*Ixtlion*” o “*Tlaltecuin*”, realizaban tratamientos mágico-religiosos y vigilaban la alimentación de los niños aztecas. Se conoce que se realizaba la profilaxis neonatal y técnicas específicas de baño para el recién nacido; también como en otras culturas están documentadas las circuncisiones rituales. Las primeras atenciones en la Colonia estaban a cargo de los religiosos, y en esas épocas se consideraba a los niños como adultos pequeños, concepto que desgraciadamente aún no logra erradicarse en algunos núcleos de la medicina; la gravedad de este aspecto es que se descuidó la atención de los menores.<sup>2</sup>

En 1917, siendo presidente Venustiano Carranza, se declaró la implantación legal de un régimen de seguridad social en las instituciones políticas de México, las que cumplirían su cometido de atender las necesidades de la población desamparada. El presidente Álvaro Obregón, quien gozaba

de gran aceptación entre los obreros, elaboró a fines de 1921 el primer proyecto de la Ley de Seguridad Social, que no fue aprobado. Cuando se redactó la Ley Federal del Trabajo el Derecho Mexicano reconoció el principio de que corresponde a los patrones la responsabilidad por los riesgos profesionales y el deber de asegurar a sus trabajadores contra estos riesgos.<sup>3,4</sup>

El periodo comprendido entre 1928 y 1934, conocido como “el Maximato”, constituyó una época de transición; en este lapso estuvieron al frente de la presidencia de la República Emilio Portes Gil, Pascual Ortiz Rubio y Abelardo Rodríguez. La inestabilidad política del país impidió resolver problemas urgentes, como la seguridad social de nuestro país.<sup>3,4</sup>

En 1935, 1938 y 1940 el presidente Lázaro Cárdenas pugró por implantar el régimen del seguro social. Durante los dos primeros años del gobierno del presidente Manuel Ávila Camacho la Secretaría del Trabajo se dedicó a estudiar el problema de la seguridad, integrándose con representantes obreros, patronales y delegados oficiales la Comisión Redactora de la Ley del Seguro Social por decreto del 2 de junio de 1941.<sup>3,4</sup>

El IMSS fue creado el 10 de diciembre de 1942 mediante la promulgación de la Ley del Seguro Social, publicándose la misma en el Diario Oficial el 19 de enero de 1942. Los servicios médicos se iniciaron en enero de 1944 en México y Monterrey. Dos años más tarde se inician las labores en Jalisco en seis locales rentados.<sup>3,4</sup>

La pediatría de México inicia el 18 de enero de 1930 por iniciativa del Dr. Isidro Espinosa y de los Reyes, reconocido ginecoobstetra y puericultor, quien congregó a distinguidos pediatras mexicanos para firmar el acta constitutiva de la Sociedad Mexicana de Puericultura, la que más tarde y hasta la fecha se conoce como Sociedad Mexicana de Pediatría. En el año 1925 el Dr. Mario A. Torroella fundó la cátedra de Pediatría en la Escuela Nacional de Medicina. En 1932 la denominada Casa Cuna se transformó en el Hospital para Niños Enfermos gracias a los doctores Manuel Cárdenas de la Vega y Federico Gómez.

Del grupo de médicos integrantes de la Sociedad Mexicana de Pediatría surgió la propuesta de creación de un hospital infantil, hecho que se consolidó en 1936 con la aprobación del entonces presidente de la República, general Abelardo L. Rodríguez, inaugurándose el Hospital Infantil de México el 30 de abril de 1943, motivo por el cual celebramos en nuestro país en esa fecha el Día del Niño.<sup>4</sup>

De este enorme hospital han surgido hombres y mujeres que se incorporaron posteriormente a los dos hospitales de atención pediátrica del IMSS, el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” y el Hospital de Pediatría del Centro Médico de Occidente, quienes se esfuerzan día a día para dar continuidad a la gran escuela pediátrica mexicana, honrando con su esfuerzo a otra gran entidad, que es el Instituto Mexicano del Seguro Social.

El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional (CMN) se fundó en marzo de 1963; fue el primer hospital para niños en el IMSS, enfocado a la atención de la pediatría general y 12 especialidades pediátricas; en ese entonces el edificio era de 10 pisos y 395 camas, consolidado como una de las escuelas pediátricas más reconocidas en Latinoamérica. La investigación fue también una de las preocupaciones principales de aquellos grandes profesionistas. Las instalaciones se ubicaron en un gran complejo hospitalario que incluía al Hospital de Especialidades, Hospital de Cardio-Neumología, Hospital de Ginecoobstetricia y Hospital de Traumatología y Ortopedia, áreas de investigación, Bioterio, Centro de Documentación y los edificios de las Academias de Medicina y Cirugía, así como la reconocida Unidad de Congresos, Centro de Radiocirugía, Centro de Investigación Educativa, Banco de Sangre, Coordinación Nacional de Educación e Investigación en Salud y diversas oficinas administrativas.

La función del Hospital de Pediatría del CMN es brindar medicina pediátrica de alta especialidad preferentemente para los estados del sur y el sureste de la Ciudad de México y en apoyo del resto del país.

Cuatro años después, en Guadalajara, tras las gestiones del Dr. Joaquín Bernal Navarro, Jefe de los Servicios Médicos, y el entonces Delegado, licenciado Carlos Ramírez Ladewig, en 1967 se generó en la ciudad de Guadalajara, Jalisco, el Centro Médico Nacional de Occidente. En este año se fundaron las Unidades Médicas de Alta Especialidad correspondientes al Hospital de Pediatría y al Hospital de Gineco-Obstetricia.<sup>5</sup> Además, el complejo médico se compone del Hospital de Especialidades, el Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), la Unidad de Medicina Familiar N° 3 (UMF N° 3), el edificio administrativo de la Delegación en Jalisco del IMSS, el Servicio Nacional de Radioneurocirugía y el Centro de Investigación Educativa y Formación Docente (CIEFD). La función de este complejo hospitalario es brindar atención médica de alta especialidad a los afiliados al IMSS que habitan en los estados mexicanos de Jalisco, Nayarit, Colima y Michoacán, aunque en ocasiones también atiende a habitantes del noroeste del país.<sup>4</sup>

Este es un breve recorrido por el tiempo, en que se ha desarrollado la pediatría bajo el amparo de la noble misión de la seguridad social y en beneficio de los niños y adolescentes de este gran país, México.

ROCÍO CÁRDENAS NAVARRETE

## REFERENCIAS

1. Guerra FL, Reina GE, de la Rosas Santana JD, Vázquez PJ, Vázquez GG: Historia de la pediatría. *Rev Cient Est* 2020;3(1):e40.
2. Zamorano JCA, Chirino BYA: Desafíos de la pediatría mexicana desde sus orígenes a la docencia, la clínica y la investigación. *An Méd ABC* 2022;67(2):162-166.
3. Instituto Mexicano del Seguro Social: *El Seguro Social, sus luchas y sus realizaciones*. México: IMSS, 1944.
4. Historia de la Asociación Mexicana de Pediatría. <https://amp.org.mx/historia-de-la-amp/#:~:text=El%20nacimiento%20de%20la%20Pediatr%C3%ADa,que%20por%20iniciativa%20del%20Dr.>
5. Almanzar CA, Valadez GLR, Castillero MMS, Acosta RCA, Alcántar LE *et al.*: Historia del CMN de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS): 30 años de historia. <https://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/1812/2/Historia-Del-Centro-Medico-nacional-de-Occidente-%28CMN%29-del-Instituto-Mexicano-del-Seguro-Social%28IMSS%293A-30-a-%F1os-de-Historia.>





**IMSS**

# **CAPÍTULO I**

**Escala de valoración de alerta temprana en la Unidad  
Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría,  
Centro Médico Nacional “Siglo XXI”**

Graciela Martínez Velasco, Ma. Esperanza Rodríguez Ordóñez, Ma. de Jesús Elizondo Vega





## INTRODUCCIÓN

Una de las principales causas de morbimortalidad en niños y adolescentes de todo el mundo es el cáncer. Según las últimas estimaciones del GLOBOCAN 2018, cada año se diagnostican aproximadamente 18 millones de casos nuevos de cáncer en todo el mundo, de los cuales más de 200,000 ocurren en niños y adolescentes. Aunque el cáncer en la infancia y la adolescencia es poco frecuente, es un problema de salud pública, ya que es una de las principales causas de mortalidad por enfermedad en este grupo etario y tiene un gran impacto físico, social, psicológico y económico para el paciente y para sus familiares. Entre el primero y el cuarto años de vida predominan los tumores del sistema nervioso simpático, el retinoblastoma, los tumores renales y los tumores hepáticos. De los 10 y a los 19 años (adolescencia) los tipos de cáncer que ocurren con mayor frecuencia son similares a los que se presentan en la edad adulta, pero como el cáncer en las personas adolescentes suele ser más agresivo, el tratamiento condiciona un mayor riesgo de inmunosupresión e infección, que puede desencadenar la muerte.<sup>1</sup>

En México la sobrevida nacional en las poblaciones infantil y adolescente registrada en el Registro de Cáncer de Niños y Adolescentes es de 57%, en comparación con la de los países con altos ingresos, donde la probabilidad de que un infante o adolescente con cáncer sobreviva es de 90%.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social se considera que el cáncer es la segunda causa de mortalidad en la población pediátrica entre los 5 y los 14 años de edad, con dos picos muy importantes de afectación: leucemias entre los 2 y los 10 años, y tumores cerebrales entre los 6 y los 10 años; el cáncer de hueso se presenta entre los 10 y los 15 años de edad.

Los niños con cáncer durante los periodos de hospitalización presentan un alto riesgo de deterioro e inestabilidad clínica, progresando de manera súbita hacia el estado crítico, por lo que son más susceptibles a sufrir un paro cardiopulmonar. El paro cardiopulmonar pediátrico ocurre entre 2 y 6% de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos, y en 0.7 a 2% de los pacientes en sala de hospitalización, sin dejar de lado la baja supervivencia que presentan después del alta hospitalaria, que oscila entre 16 y 40%. Los pacientes hospitalizados en el Servicios de Oncohematología tienen mayor riesgo de sufrir un paro cardiopulmonar y menos probabilidad de sobrevida que cualquier otro paciente hospitalizado en otro servicio. No obstante, con frecuencia estos niños muestran señales de deterioro clínico antes de su detección real por parte del grupo de atención



médica. El reconocimiento temprano de esas señales es un objetivo importante en la atención pediátrica de los pacientes hospitalizados, pues la evidencia sugiere que el reconocimiento precoz y la intervención oportuna disminuyen significativamente el riesgo de morir. Con base en este concepto, los hospitales a nivel mundial han desarrollado e implementado escalas de valoración y alerta temprana (EVAT) que permiten la identificación de pacientes con riesgo de muerte, mediante la puntuación y la clasificación de signos vitales tomados por el personal de enfermería durante la atención de rutina. Las EVAT son herramientas útiles que evalúan periódicamente las variables vitales en los pacientes en quienes se aplica, permitiendo el reconocimiento temprano del deterioro clínico, clasificándolos en grupos de riesgo mediante un sistema de puntuación y sugiriendo un algoritmo de intervenciones encaminadas a revertir la tendencia al deterioro, disminuir las complicaciones, anticipar la admisión en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y reducir la probabilidad de paro cardiorrespiratorio durante la hospitalización. Esta herramienta ha sido acogida y desarrollada por muchos hospitales del mundo y se ha validado en distintos grupos poblacionales, comprobándose su correlación con el deterioro clínico de los pacientes pediátricos en general y de los pacientes con patologías oncohematológicas.<sup>2</sup>

En Guatemala la enfermera educadora para la Unidad Nacional Dora Judith Soberanis Vásquez propuso la escala y habló acerca de cómo identificar e informar el deterioro temprano de los pacientes hospitalizados y cómo realizar correctamente el examen físico para obtener el puntaje de advertencia, derivado de la EVAT, que permitiera el tratamiento del deterioro mediante una atención temprana.

## IMPLEMENTACIÓN DE UN PROYECTO DE MEJORA


En 2014 el *St. Jude Children's Research Hospital*, de Boston, difundió la EVAT para su implementación fundamentalmente en los hospitales pediátricos con atención a pacientes con cáncer, y se implementó en países del Caribe y Sudamérica, como México y Perú, así como en España e Italia.

La escala mide cinco parámetros: tres fisiológicos, que son los estados neurológico, respiratorio y cardiovascular, y dos parámetros que califican la preocupación del personal de enfermería y la preocupación del familiar. Al sumar los cinco parámetros se asigna la calificación obtenida y se da el color según el algoritmo; la semaforización incluye los pasos que deben seguir el personal de enfermería y el médico.

El Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, fue el primer nosocomio para niños del Instituto Mexicano del Seguro Social que inició como un hospital para atender problemas de pediatría en general, y contaba con 12 especialidades; actualmente ofrece atención de alta especialización al paciente pediátrico y al paciente pediátrico con enfermedades complejas, entre las que se encuentran las hematooncológicas; el hospital es centro de referencia nacional para pacientes con tumores del sistema nervioso central. La complejidad de las enfermedades y la demanda de atención han propiciado que continuamente se busque mejorar la calidad y la oportunidad de la atención brindada a los pequeños pacientes. Como ha sido referido, las complicaciones que estos pacientes presentan pueden ser tan graves que la falta de atención inmediata y oportuna puede generar un resultado catastrófico; de aquí la importancia de la detección oportuna del deterioro del paciente a través de la vigilancia de los signos vitales.

En 2018, a través de la dirección de la unidad, se firmó una alianza colaborativa con *St. Jude Children's Research Hospital* para la implementación de la EVAT, con la finalidad de detectar oportunamente el deterioro clínico del paciente e implementar medidas para revertirlo.

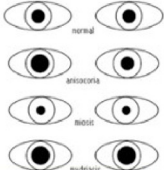
Para la implementación de este proyecto fue determinante la participación del personal de enfermería, por lo que la Dirección de Enfermería, consciente de esta responsabilidad, asumió el liderazgo del proyecto en coordinación con el área médica.


**Instituto Mexicano del Seguro Social**  
 Unidad Médica de Alta Especialidad  
 Hospital de Pediatría C.M.N. S XXI  
 Dirección de Enfermería

**HOJA DE EVALUACIÓN DE ALERTA TEMPRANA (EVAT)**

NOMBRE DEL PACIENTE \_\_\_\_\_ NSS \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ NO. CAMA \_\_\_\_\_  
 Diagnóstico \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

Frecuencia cardíaca: Normal (0) \_\_\_\_\_ Leve(1) \_\_\_\_\_ Moderado(2) \_\_\_\_\_ Severo(3) \_\_\_\_\_  
 Frecuencia respiratoria: Normal (0) \_\_\_\_\_ Leve(1) \_\_\_\_\_ Moderado(2) \_\_\_\_\_ Severa(3) \_\_\_\_\_



	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	01	02	03	04	05	06	07
Frec. Cardíaca																								
Frec. Respiratoria																								
Presión Arterial																								
Saturación de O2																								
Temperatura																								
Llenado Capilar																								
PUPILAS <small>(R. Reacción, M.O. Anisocoria, M.I. Infracción, M.A. Anisocoria, M.C. Miosis, M.E. Miosis)</small>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
RITMO CARDIACO <small>(R. Ritmo, A. Aritmia)</small>																								
Oxígeno Dia positivo <small>(PROMEDIOS/PRO/VAL)</small>																								
NEUROLÓGICO																								
CARDIO-VASCULAR																								
RESPIRATORIO																								
PREOCCUPACION DE LA ENFERMERA																								
PREOCCUPACION DE LA FAMILIA																								
TOTAL																								
COLOR <small>(V-VERDE, A-AMARILLO, R-ROJO)</small>																								
MÉDICO QUE SE NOTIFICA (nombre y cargo)																								
INTERCONSULTAS																								

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

Enfermería \_\_\_\_\_

Figura I-1. Hoja de evaluación de la escala de valoración y alerta temprana.

Para darle cumplimiento al compromiso adquirido se integró un equipo multidisciplinario cuya primera tarea fue identificar los recursos materiales que se requerían, entre ellos un instrumento administrativo que permitiera evaluar y otro en el que se consignaran los resultados de la evaluación (figura I-1); también se diseñaron las tablas de signos vitales y el algoritmo a seguir de acuerdo con el resultado de la evaluación. Era momento de trabajar directamente con el personal operativo.

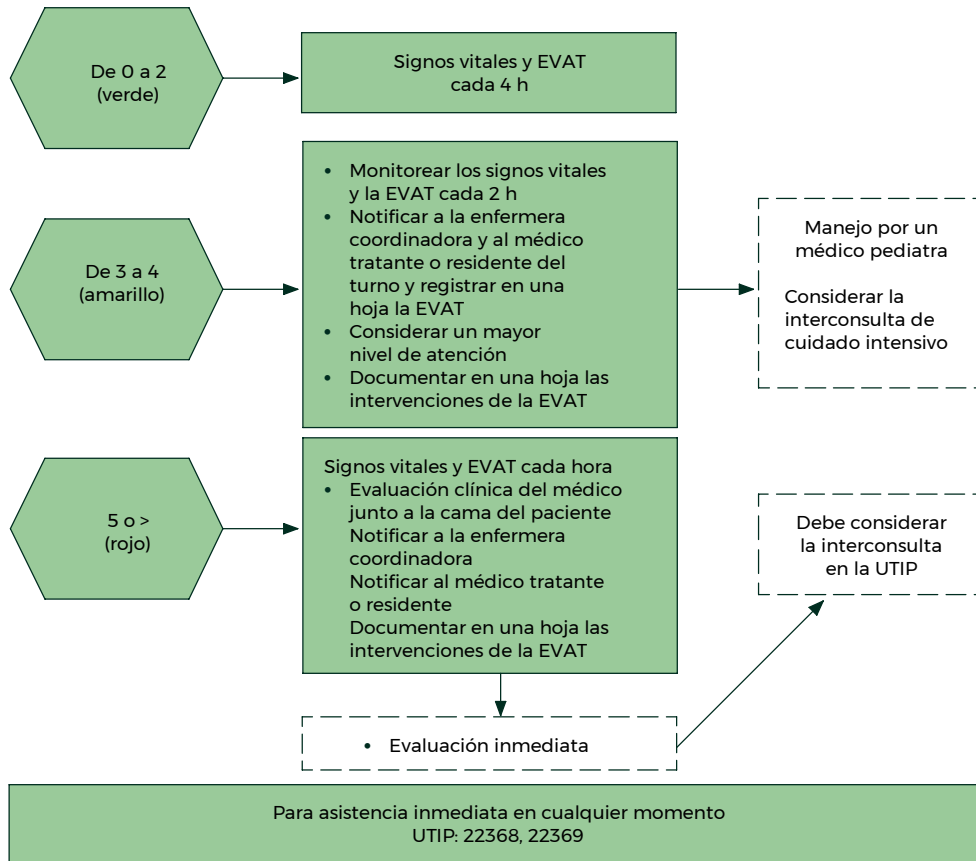
El equipo de trabajo consideró de manera inicial la implementación de la EVAT en el Servicio de Oncología-Hematología, ubicado en el quinto piso de la unidad, que cuenta con 20 camas. La capacitación se realizó durante los meses de mayo y junio, y finalmente se inició la prueba piloto en el periodo de julio a agosto de 2019.

En la metodología de la EVAT la evaluación se realiza en cada medición de los signos vitales; la frecuencia de la evaluación depende del puntaje obtenido en cada evaluación; un resultado rojo determina que los signos vitales se evalúen cada hora; el código amarillo indica que cada dos horas y el código verde que cada cuatro horas. Además de la medición de los signos vitales, el personal de enfermería es responsable de que el algoritmo de atención se lleve a cabo, solicitando la valoración médica del servicio cuando el resultado de la evaluación de los signos vitales es código amarillo, y del médico intensivista cuando el código es rojo.

Una vez concluida la prueba piloto se continúa con la implementación del proyecto, que se realizó en el mismo Servicio de Oncología-Hematología en el que se realizó la prueba piloto.

Durante la implementación se llevaron a cabo 2,447 evaluaciones, se observó un promedio de cumplimiento de 98% y se identificó a seis pacientes en código rojo, los cuales recibieron atención inmediata de acuerdo con el algoritmo; sólo dos pacientes requirieron traslado a la unidad de tera-





**Figura I-2.** Algoritmo de atención de acuerdo con la escala de valoración y alerta temprana. EVAT: escala de valoración y alerta temprana; UTIP: unidad de terapia intensiva pediátrica.

pia intensiva, y un paciente falleció; 7% de las evaluaciones no fueron realizadas, y se detectó un promedio de 7% de errores de evaluación y de 3% de errores del algoritmo (figura I-2).

Es importante señalar que, además de la identificación temprana del deterioro del paciente, la semaforización permite la atención del paciente y evita su traslado a la unidad de terapia intensiva o bien planear el traslado, ya que permite identificar al paciente hasta con 24 h de anticipación. De esta manera se reduce el número de eventos de paro cardiorrespiratorio en los servicios de hospitalización, así como la mortalidad hospitalaria.

Los resultados obtenidos durante la implementación del proyecto fueron muy positivos, por lo que los líderes del proyecto decidieron implementarlo en todos los servicios de hospitalización que integran la unidad, en beneficio de los pacientes. Para lograr la implementación del proyecto en todos los servicios fue necesario realizar la capacitación de 700 enfermeras y 40 médicos.

En la II Reunión multicéntrica, realizada en Vidawasi, Perú, en 2020, los líderes del proyecto EVAT del *St. Jude Children's Research Hospital* validaron la implementación exitosa del proyecto en esta unidad, dando inicio a la etapa de sostenibilidad del mismo.

En febrero de 2020 el equipo líder de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) se planteó concretar la estandarización del proyecto EVAT en la unidad e institucionalizarlo, es decir, replicar el proyecto EVAT en los hospitales del Instituto que atendieran a pacientes pediátricos con cáncer,

lo cual parecía inalcanzable, pero con la creación de la Coordinación Técnica de Oncología, que ocurrió en el último trimestre de 2020, esta UMAE tuvo la posibilidad de que el proyecto que se implementó en esta unidad fuera proyectado a las unidades especializadas en la atención del paciente pediátrico con cáncer.

La Dirección de Enfermería asumió la gran responsabilidad de capacitar en la metodología de la EVAT al personal de enfermería de los 35 Centros de Referencia Estatal de Atención Pediátrica (OncoCREAN) que se encuentran distribuidos en el país. Las capacitaciones se realizaron de manera organizada con la Coordinación de Oncología y la Coordinación Técnica de Enfermería en el transcurso de 2021 e inicios de 2022. El esfuerzo realizado para la capacitación de las enfermeras estaba limitado, ya que se debían trasladar a la ciudad de México desde el interior de la República Mexicana y los grupos eran limitados. Debido al tránsito de la pandemia por COVID-19, para facilitar la capacitación de un mayor número de enfermeras se realizó una microlección que se encuentra disponible para todo el personal; se encuentra en línea, en la página EDIMSS y fue realizada por la Lic. Ma. Esperanza Rodríguez Ordóñez, quien es la facilitadora del proyecto dentro de dicha UMAE.

De esta manera, los objetivos que los líderes del proyecto EVAT de la UMAE establecieron al inicio de 2020 fueron logrados en beneficio de la población infantil que es atendida en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

## **CONCLUSIONES**

La atención que se brinda en las unidades de atención médica debe estar fundamentada en conocimientos que propicien la calidad de la misma; en ese tenor, el Hospital de Pediatría siempre ha buscado que la atención que se brinda a los pacientes pediátricos sea resolutoria, integradora, oportuna, de calidad y segura; el equipo multidisciplinario debe coordinarse e innovar en el proceso de atención médica en busca de la mejora continua. La colaboración interdisciplinaria es indispensable para la concreción de los objetivos; debe de ser privilegiada por la comunicación y la coordinación. El liderazgo también es un factor indispensable en la implementación de nuevos proyectos, ya que de él dependen el avance y el éxito; el liderazgo junto con el conocimiento propician la participación del personal operativo, bajo el entendimiento de la relevancia del trabajo realizado. Finalmente, el reconocimiento al trabajo realizado es un elemento que se debe considerar.

## **REFERENCIAS**

1. Instituto Mexicano del Seguro Social. Gobierno de México.
2. Página oficial del Instituto Mexicano del Seguro Social. Disponible en <http://www.imss.gob.mx/>. Último acceso: 28 de octubre de 2022.







**IMSS**

## **CAPÍTULO II**

**Ginecología pediátrica y de la  
adolescente. Experiencia de 26 años**

*Abigaíl Hernández Cabezza, Nora Elena Quiroz Valencia*





## DESARROLLO Y EVOLUCIÓN DE LA GINECOLOGÍA PEDIÁTRICA Y DE LA ADOLESCENTE

La ginecología en las poblaciones pediátrica y adolescente, o ginecología infantojuvenil, es una especialidad que se encuentra en fase de desarrollo en todo el mundo, especialmente en Latinoamérica, en países como Argentina, Chile, Cuba, Colombia y México.<sup>1</sup>

Su historia tiene sus orígenes en 1790, cuando se hizo referencia a las necesidades médicas que tienen las personas adolescentes, lo cual representa —sin duda— el antecedente más importante que facilitó la creación y el reconocimiento de la subespecialidad de ginecología pediátrica y de la mujer adolescente en el mundo; pero hasta mediados del siglo XIX se introdujo el concepto integral de adolescencia y se conformaron los servicios de salud para la población adolescente en los internados para varones en 1884. Después, en la Universidad de Stanford, EUA, a principios del siglo XX se estableció un servicio especial para adolescentes.<sup>1</sup>

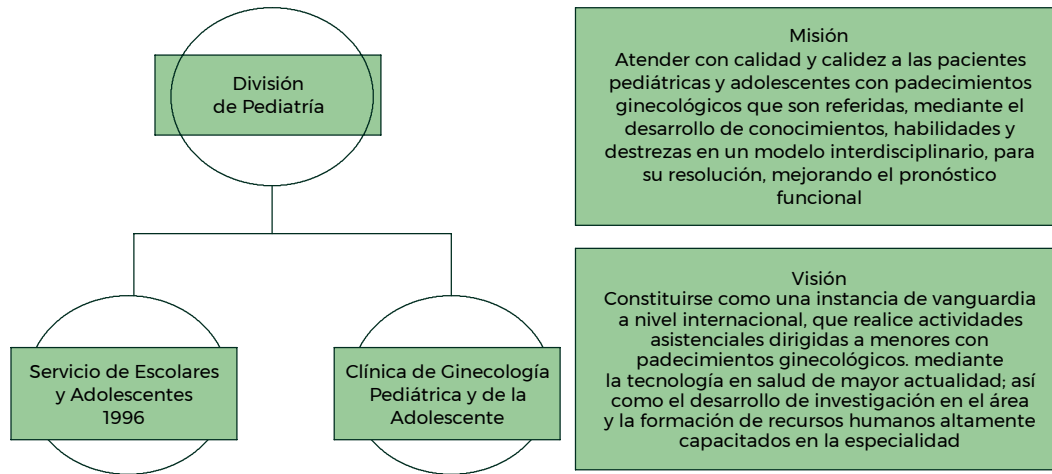
Los primeros médicos que reconocieron la necesidad y la importancia de una atención especializada de niñas y adolescentes fueron los ginecoobstetras europeos. En Checoslovaquia, en 1940, el Dr. Peter estableció el primer servicio ginecológico para niñas y adolescentes, y escribió uno de los primeros tratados sobre esta materia en 1966. Es decir, esta disciplina surgió de dos especialidades médicas: la pediatría (clínica de adolescentes) y la ginecología (GINECOLOGÍA infantojuvenil).<sup>2</sup>

Hacia 1951 se creó una unidad para adolescentes en Boston, que fue el primer lugar en el que se inició un entrenamiento clínico formal; hacia 1990 la medicina del adolescente se encontraba ya ocupando un lugar sólido en el ámbito médico estadounidense y actualmente está aprobada como subespecialidad, reconociendo formalmente la necesidad específica de atención de este grupo etario, lo cual ha mostrado un crecimiento importante a través de la investigación y los programas de entrenamiento.<sup>3</sup>

En Latinoamérica el primer Servicio de Adolescencia fue creado por el Dr. Dulanto Gutiérrez en la Ciudad de México. Fue el pionero en impulsar la formación de profesionales en esta área, con un enfoque integrador y humanístico. Progresivamente se fueron sumando otros servicios similares en el resto de los países de Latinoamérica, donde el común denominador era la perspectiva interdisciplinaria como el modelo de atención para los adolescentes.<sup>4</sup>

En 1986 se conformó la Sociedad Norteamericana de Ginecología Pediátrica y de la Adolescente, cuya actividad principal ha sido la difusión de los conocimientos en el área, de modo que cada año





**Figura II-1.** Organigrama, misión y visión de la clínica. Tomado del *Manual de organización de la clínica de ginecopediatría*.

se llevan a cabo cursos de posgrado y se edita la revista *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, de la cual el Dr. Sanfilippo es uno de los líderes.<sup>3</sup>

Inicialmente, en Europa se integraron los especialistas en este campo para formar la Federación Internacional de Ginecología Infantojuvenil en 1971, en Suiza. Esta Federación cuenta con socios grupales o individuales en casi todos los países del mundo y concentra a médicos dedicados a la ginecología pediátrica, dando reconocimiento a los profesionales capacitados en esta área.<sup>3</sup>

En Latinoamérica resalta como evento importante el desarrollo del Primer Congreso Latinoamericano de Ginecología Infantojuvenil en Argentina, país líder en esta región mundial en el desarrollo de la especialidad; con ello se logró fundar la Asociación Latinoamericana de Obstetricia y Ginecología Infantil y de la Adolescencia, que agrupa a todos los profesionales de la región de las Américas en esta disciplina, de la cual México forma parte.<sup>2,3</sup>

## SEMBLANZA DE LA CLÍNICA DE GINECOLOGÍA PEDIÁTRICA EN LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

Después del terremoto de 1985, en México se llevó a cabo la reconstrucción del Hospital de Pediatría, por lo que se iniciaron las labores en el Hospital Anexo del Centro Médico el 23 de febrero de 1989 y después en el nuevo edificio desde el 27 de abril de 1992.

Para esta nueva etapa del hospital se planteó como propósito fundamental otorgar servicios con el concepto de atención médica integral y la visión de alta especialidad, brindando atención a la salud de los niños y los adolescentes bajo un conjunto de acciones de prevención secundaria y terciaria encaminadas a la atención holística. Fue así como el Servicio de Población Escolar y Adolescente concretó en 1996 un programa planeado desde 1989: la Clínica de Ginecología Pediátrica. Para ello se visualizó conjuntar el trabajo interdisciplinario en la atención de las niñas y las adolescentes de este hospital, enriqueciéndola con actividades de investigación, educación y la generación de conductas normativas en el área de la especialidad dirigidas al hospital mismo y a otros niveles de atención; inclusive fue referente para otras instituciones del Sector Salud, cumpliendo así con la misión y la visión (figura II-1)

Es así como en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” se comenzó a brindar atención ginecológica a la población pediátrica desde 1994, bajo el liderazgo de la Dra. Mar-

tha Elvia Morales Castillo; la atención como equipo multidisciplinario se consolidó a partir de 1996, cuando se integró, ya con la capacitación específica, la Dra. Juana Serret Montoya, fungiendo como titular desde entonces y hasta que asumió la jefatura del Servicio en 2012. Continuó con la atención la Dra. Abigaíl Hernández Cabeza, quien se integró desde 2005 y asumió la titularidad hasta 2020. A partir de la pandemia quedó a cargo la Dra. Nora Elena Quiroz Valencia. En la actualidad esta clínica está conformada por pediatras con formación en medicina del adolescente, así como especialistas en ginecología infantojuvenil, cirujanos pediátricos con formación en tumores, urólogos pediátricos (destacándose la participación del Dr. Edgar Morales Juvera, elemento fundamental en la resolución de casos complejos), endocrinólogos, infectólogos, radiólogos, genetistas y psiquiatras. Desde entonces hasta hoy la clínica ha brindado atención a pacientes de todas las edades pediátricas con problemas ginecológicos, logrando conjuntar los siguientes aspectos para el logro de las metas planteadas desde su fundación:

- Prevenir, identificar, tratar y rehabilitar con calidad la patología ginecológica que se presente en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.
- Normar criterios de referencia y contrarreferencia en las diversas patologías ginecológicas de la niñez y la adolescencia.
- Participar del conocimiento médico científico, integrando los conocimientos, las habilidades y las destrezas que permitan proponer y llevar a la práctica modelos de asistencia ginecológica en pediatría.
- Realizar trabajos de investigación relacionados con los aspectos ginecológicos de la población referida.
- Difundir las experiencias obtenidas en los diferentes niveles de la Clínica de Ginecología.

A partir 1998 se realizó la gestión de Hospitales Generales de Zona correspondientes al área de influencia del Hospital de Pediatría y se establecieron los criterios de referencia para la atención de las pacientes con padecimientos ginecológicos vigentes en su manual de organización (cuadro II-1)

## **VEINTISÉIS AÑOS DE ATENCIÓN GINECOLÓGICA PEDIÁTRICA A LA POBLACIÓN DERECHOHABIENTE**

La experiencia en la atención de las niñas y las adolescentes en la Clínica de Ginecología del Hospital de Pediatría ha sido muy enriquecedora, además de que se ha logrado conocer de propia mano cada uno de los aspectos relacionados con esta disciplina. Durante 26 años de aprendizaje continuo, a partir de los diferentes retos enfrentados en la atención de estas pacientes, ha sido posible brindar atención y resolver de manera favorable prácticamente todos los casos que se presentan. Por ser un centro de referencia para pacientes de diferentes estados de la República Mexicana, principalmente con enfermedades crónicas y complejas, ha podido brindar atención oportuna, con un impacto positivo en la Clínica de Ginecología, a pacientes que presentan una gran diversidad de patologías, que por su curso evolutivo repercuten en el complicado equilibrio del desarrollo puberal y la madurez sexual. A la Clínica de Ginecología son referidas las pacientes de los Hospitales Generales de Zona cuyo motivo de consulta es la sospecha de algún trastorno ginecológico, o bien de las diferentes subespecialidades pediátricas del propio hospital, que envían a las pacientes con padecimientos crónicos y de alta complejidad, como cáncer y enfermedades renales, hematológicas, neurológicas o reumatológicas con alguna complicación ginecológica, generalmente relacionada con la enfermedad de fondo, para evaluar su impacto en el desarrollo y la progresión puberal y la posible repercusión en el pronóstico reproductivo y funcional.

En 2012 se realizó un estudio con el propósito de describir los motivos de consulta en el periodo comprendido de 1996 a 2011 en la Clínica de Ginecología Pediátrica del Hospital de Pediatría, para



Cuadro II-1. Criterios de referencia a la Clínica de Ginecopediatría

Infancia (etapa prepuberal)	Adolescencia
<p><b>Vulvovaginitis</b>                      Crónicas con refractariedad al tratamiento                      Alergias de difícil control                      Complicación: impetiginización                      Liquen escleroatrófico y plano                      Dermatitis vulvar psoriásica                      Infecciosas; bacterianas, micóticas y parasitarias, inespecíficas                      Poxvirus, papilomavirus, virus del herpes y citomegalovirus                      Asociada a cuerpo extraño</p>	<p><b>Alteraciones menstruales (sangrado uterino anormal).</b> En pacientes con comorbilidades asociadas, como:                      Discrasias sanguíneas                      Enfermedad renal crónica                      Trasplante renal y hepático                      Hematooncológicas                      Reumatológicas                      Citotoxicidad asociada al intervalo QT                      Neuropsiquiátricas (epilepsia)                      Endocrinopatías                      Trastornos de la conducta alimentaria                      Sangrado prolongado, abundante y activo &gt; 10 días de duración con datos de descompensación hemodinámica y Hb &lt; 10 g/dL                      Concentración de Hb ≤ 7 g/dL o &lt; 10 g/dL en presencia de sangrado activo severo                      Anemia sintomática                      Refractariedad al manejo con sangrado activo abundante luego de 24 a 48 h de tratamiento con agentes hormonales combinados en dosis referidas                      Necesidad de revisión bajo anestesia (histeroscopia)</p>
<p><b>Adherencia o sinequia vulvar:</b> sin respuesta al tratamiento conservador habitual</p>	<p><b>Amenorrea</b>                      Primaria: asociada a malformaciones müllerianas y otras del tracto genital obstructivas, como síndrome de Rockitansky, síndrome de Wunderlich, útero didelfo no comunicado, tabique vaginal. Hiperplasia suprarrenal congénita de origen tardío                      Secundaria: estados hiperandrogénicos ováricos, ovario poliquístico, asociada a enfermedades crónicas y sistémicas, falla ovárica prematura o disfunción hipotalámico-hipofisarias</p>
<p><b>Traumatismo genital:</b> hematoma vulvar, laceración o desgarro, o todos ellos, con extensión a estructuras pélicas y anal</p>	<p><b>Dismenorrea</b>                      Primaria: funcional (prostaglandinas) refractaria a manejo o asociada a síndrome de tensión premenstrual                      Secundaria: malformaciones obstructivas, endometriosis, infección de transmisión sexual/enfermedad pélvica inflamatoria                      Salud sexual, consejería contraceptiva y elección de métodos: temporal, de emergencia y definitivo</p>
<p><b>Abuso sexual infantil</b></p>	<p><b>Vigilancia del desarrollo puberal</b>                      Vigilancia de la secuencia puberal normal (sano y enfermo)</p>
<p><b>Himen imperforado, malformaciones del tracto urogenital: anorrectal, cloaca, trastornos de diferenciación sexual/genitales ambiguos</b></p>	

**Cuadro II-1 (continuación). Criterios de referencia a la Clínica de Ginecopediatría**

<b>Infancia (etapa prepuberal)</b>	<b>Adolescencia</b>
<b>Himen imperforado, malformaciones del tracto urogenital: anorrectal, cloaca, trastornos de diferenciación sexual/genitales ambiguos</b>	Vigilancia de la pubertad postratamiento por pubertad precoz
<b>Himen imperforado, malformaciones del tracto urogenital: anorrectal, cloaca, trastornos de diferenciación sexual/genitales ambiguos</b>	Pubertad retrasada
<b>Enfermedades crónicas con repercusión en el desarrollo puberal</b>	<b>Tumores de ovario</b>
Pubertad precoz	Quiste simple y complejo
	Teratoma de ovario
	Disgerminoma
	Tumor de senos endodérmicos
	Cistadenoma de ovario
<b>Hemorragia genital</b>	<b>Enfermedades mamarias</b>
	Fibroadenomas
	Condición fibroquística mamaria
	Galactorrea
	Hipertrofia, hiperplasia virginal, asimetría, politelia, polimastia, amastia
	Mamas supernumerarias o ectópicas
	Quiste retroareolar
	Ectasia ductal
	Mastitis infecciosas
	Alteraciones inflamatorias del pezón: eccema
	Cistosarcoma <i>phylloides</i>
	Papiloma intraductal

Hb: hemoglobina. Tomado del *Manual de organización de la Clínica de Ginecopediatría*.

lo cual se realizó una revisión de los registros de consulta externa, y de las interconsultas otorgadas para la identificación de los diferentes diagnósticos y las edades de las pacientes en el momento de la atención.

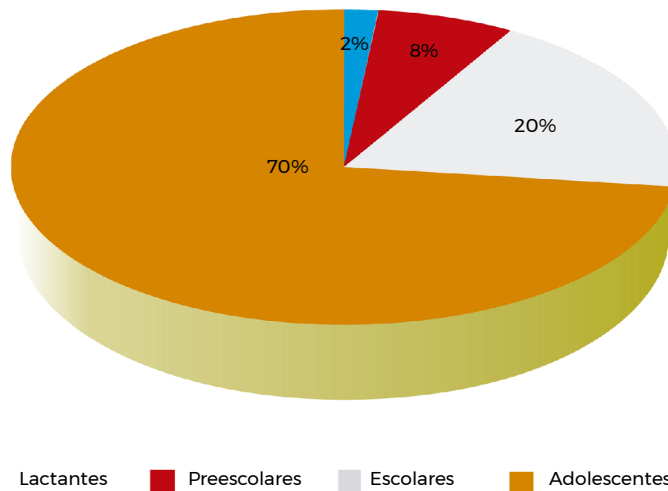
Se determinó que fueron otorgadas más 3,200 consultas, con un promedio de 226 por año. Noventa por ciento ( $n \sim 2,800$ ) de las consultas fueron para pacientes propias del hospital con alguna enfermedad crónica, y el restante 10% correspondió a pacientes sin otra enfermedad de fondo derivadas de una clínica de segundo nivel de atención. Durante este periodo se atendieron pacientes desde recién nacidas hasta los 17 años de edad (figura II-2).

En el análisis por grupos etarios el porcentaje mayor correspondió a las adolescentes (70%), seguidas del grupo de escolares (20%) y finalmente del de preescolares y lactantes (10%).

Actualmente la Clínica de Ginecología Pediátrica otorga cada año un promedio de 308 consultas y 104 interconsultas, de las cuales cerca de 90% son para pacientes procedentes del propio hospital; 34% corresponden a consultas de primera vez y sólo 17% son egresos, dado que no se cuenta con apoyo de segundo nivel en esta área para pacientes pediátricos.

Se debe precisar que, como resultado de la pandemia por COVID-19, durante 2020 y 2021 la actividad de la clínica se vio modificada y se suspendió la consulta externa para atender exclusivamente los padecimientos urgentes. Actualmente se incluyó esta área como parte de la estrategia que la Dirección de Prestaciones Médicas implementó para la recuperación de los servicios de salud, de modo que se otorgan consultas tres días a la semana, incluido el sábado, con lo cual se ha logrado un incremento gradual de la productividad.





**Figura II-2.** Grupo etario de atención en la Clínica de Ginecología Pediátrica. Tomada de *Bol Med Hosp Infant Méx* 2012;69(5):391-396.

En el cuadro II-2 se describen los principales padecimientos atendidos, que debido a su gran diversidad han sido agrupados describiendo la entidad nosológica más frecuente y su porcentaje.

### Trastornos menstruales

Esta condición es frecuente en la adolescencia, por lo que representa el principal motivo de consulta ginecológica y está relacionada con los procesos involucrados en el desarrollo puberal, hasta alcanzar la madurez funcional del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, lo cual es progresivo y puede llevar entre dos y cinco años a partir de que se establece la menarca. En América Latina la prevalencia de sangrado uterino anormal en la adolescencia se estima que va de 37 a 50% en el primer año ginecológico (tiempo transcurrido desde la menarca) y desciende hasta 20% en el segundo año, manteniéndose

**Cuadro II-2. Tipo de padecimientos atendidos en la Clínica de Ginecología Pediátrica. Registro epidemiológico de servicios de escolares y adolescentes**

Grupo de enfermedades	Diagnóstico nosológico	n =%
Trastornos menstruales	Disfunción ovárica, hemorragia uterina anormal, amenorrea primaria y secundaria, dismenorrea primaria, síndrome de tensión menstrual, endometriosis, hiperplasia endometrial, síndrome de ovarios poliquísticos, insuficiencia ovárica prematura	54
Padecimientos vulvovaginales	Vulvovaginitis, sinequia vulvar, condilomatosis, bartolinitis, liquen plano y atrófico	12
Trastornos del desarrollo puberal	Pubertad retrasada, pubertad precoz	10
Tumores de ovario y útero	Tumores benignos, quistes simples, tumores germinales, sarcomas, linfomas	9
Enfermedad mamaria	Fibroadenoma mamario, galactorrea, eccema del pezón	7
Salud sexual y anticoncepción	Consejería anticonceptiva	6
Malformaciones congénitas del aparato urogenital	Malformaciones uterinas	2

dose en porcentajes similares los años siguientes, para disminuir hasta 14.8% a los seis años posmenarca.<sup>5,6</sup>

Los informes en el país relativos a los servicios clínicos de primero y segundo niveles del Programa Nacional de Adolescentes de la Secretaría de Salud mencionan los trastornos menstruales como la primera causa de consulta no obstétrica en las mujeres adolescentes. Asimismo, reportan una elevada frecuencia de anemia clínica o bioquímica entre las mujeres adolescentes que consultan estos servicios por diferentes causas y a largo plazo; las patologías del sangrado menstrual que se inician en la adolescencia, no diagnosticadas y tratadas adecuada y oportunamente, pueden repercutir en la fertilidad futura de la mujer; en un mayor riesgo de osteoporosis por adquisición inadecuada de masa ósea pico, en un aumento del riesgo cardiovascular y metabólico, y en un incremento del riesgo de ciertas patologías neoplásicas (endometrio y mama).<sup>5</sup> En la consulta las principales alteraciones menstruales se relacionan con enfermedades crónicas sistémicas, en particular con alguna enfermedad hematológica.<sup>7</sup> En este grupo de adolescentes el motivo principal de envío es la supresión menstrual hormonal ante el riesgo de sangrado uterino grave durante el periodo de aplasia medular por toxicidad con trombocitopenia grave. Los tipos de trastornos hematológicos presentados en estas pacientes que han ameritado intervención son la anemia aplásica adquirida, la enfermedad de von Willebrand, la trombostenia de Glanzmann o leucemia, y el sangrado prolongado y abundante. En ellos la administración de fármacos para la inhibición menstrual ha sido exitosa en casos de anemia moderada o grave, para evitar una descompensación hemodinámica y reducir los requerimientos transfusionales. En este grupo también se han detectado, con menor frecuencia, problemas de amenorrea secundaria, como manifestación de hipogonadismo hipergonadotrófico por toxicidad ovárica relacionada con quimioterapia (principalmente por fármacos alquilantes) o radioterapia subdiafragmática.<sup>5,6</sup>

Otras pacientes que con frecuencia presentan alteraciones menstruales son las que tienen enfermedad renal crónica, por lo que han representado alrededor de 14% del total de la consulta. En estas pacientes el espectro clínico de presentación es amplio, desde incremento de la cantidad y la frecuencia de los ciclos, secundarios a uremia y disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO), hasta disminución o ausencia, o ambos, de los ciclos por hiperprolactinemia o disfunción tiroidea.

En particular, el seguimiento de estas pacientes ha sido prolongado incluso después del trasplante renal, ya que con frecuencia continúan con irregularidad menstrual.<sup>8,9</sup> También los trastornos menstruales en las pacientes con enfermedades neurológicas (como secuelas de hipoxia-isquemia, tumores del sistema nervioso central, hidrocefalia y epilepsia, entre otras) han sido motivo de consulta ginecológica, principalmente porque las mujeres adolescentes pueden cursar con incremento de la cantidad y la frecuencia de los ciclos menstruales o epilepsia catamenial.<sup>10</sup> Por lo general en estas pacientes los trastornos menstruales son secundarios a la disfunción del eje HHO por disfunción tiroidea o bien por síndrome de ovarios poliquísticos o hiperprolactinemia relacionados con el uso de fármacos antiepilépticos (como ácido valproico) o antipsicóticos.<sup>11,12</sup> Se incluyen también los trastornos por disfunción del eje HHO o por disfunción tiroidea, así como estados hiperandrogénicos, hiperprolactinemia, sangrado uterino por insuficiencia lútea (disfunción ovulatoria), hemorragia uterina anormal de origen estructural y dismenorrea.

### **Padecimientos vulvovaginales**

Las enfermedades vulvares en las niñas y las mujeres adolescentes representan la segunda causa de consulta ginecológica pediátrica, por lo que es necesario que el pediatra, como parte de su formación integral, posea los conocimientos básicos para realizar el correcto abordaje de estas pacientes, lo cual incluirá desde una adecuada anamnesis y un examen físico hasta los planteamientos diagnósticos que permitan determinar la pertinencia de los estudios auxiliares y la mejor terapéutica.





En la primera y la segunda infancias las patologías genitales más frecuentes van desde las vulvovaginitis, cuya etiología contempla primordialmente situaciones de hábitos e higiene, hasta los procesos infecciosos bacterianos y parasitarios. Otras son las lesiones dermatológicas de la vulva, los traumatismos vulvares, la coalescencia de los labios menores, los pólipos, los traumatismos, los tumores y la sospecha o la confirmación de abuso sexual.<sup>13,14</sup>

La condición anatómica y fisiológica propia de la etapa prepuberal genera mayor susceptibilidad a las infecciones y los procesos inflamatorios, resaltando entre los más importantes una región cubierta por piel y mucosa delgada, sin estímulo estrogénico trófico ni vello —que realice la función de protección específica, como en la etapa pospuberal—, pH neutro y un rafé anovular más corto que implica mayor cercanía ano-introito vaginal y, desde luego, factores propios de la crisis del desarrollo, como la autoexploración y un mayor riesgo de introducción de cuerpos extraños, que se debe considerar como diagnóstico diferencial ante la persistencia o la refractariedad, o ambas, a las medidas terapéuticas iniciales. En segundo lugar se consideran los procesos inflamatorios.

Esto hace realmente fascinante el estudio de este aspecto de la atención pediátrica que con mayor frecuencia es una demanda de consulta para el pediatra y el médico de primer contacto, haciendo un especial énfasis en la condilomatosis vulvar y el abuso sexual, debido a las implicaciones médicas y legales que ello representa.<sup>15</sup>

Entre los problemas vulvovaginales destacan algunos de condilomas vulvovaginales en las pacientes prepúberes. En las pacientes que fueron detectadas en la consulta de ginecología ha sido necesario descartar el abuso sexual como parte de su evaluación integral. A pesar del tratamiento local, esta condición tiende a la cronicidad, con repercusión en la vida adulta por el riesgo de problemas sexuales y, en el caso de embarazo, por la transmisión vertical al producto, con la posibilidad de desarrollar papilomatosis laríngea.<sup>16</sup>

En este grupo destacan los procesos inflamatorios sistémicos con manifestaciones locales vulvares, como varicela, trauma genital, abuso sexual, malformaciones congénitas, sinequias de labios y dermatosis de diversas etiologías.<sup>16,17</sup>

### **Tumores de ovario y útero**

Entre la patología tumoral atendida se han detectado pacientes con tumores de ovario, principalmente lesiones benignas, como quistes simples, cistadenomas y teratomas maduros. En el caso de los tumores malignos, la primera causa la representan los tumores germinales. La mayoría se han identificado como parte del escrutinio de alteraciones menstruales, en el que el estudio ultrasonográfico ha jugado un papel importante. Debido a la probabilidad de que puedan existir lesiones malignas, como el adenocarcinoma, los linfomas y los sarcomas uterinos, todas las pacientes son sometidas a un estudio integral que incluye marcadores tumorales, estudios de imagen, como tomografía y resonancia magnética, y el abordaje y manejo multidisciplinarios, con la participación del cirujano pediátrico de tumores, y desde luego son referidas al Servicio de Oncología Pediátrica.<sup>18</sup>

Por otro lado, se han diagnosticado casos aislados de tumor botrioides confinado a la vagina, así como enfermedad trofoblástica gestacional dentro del grupo de pacientes con tumores, en quienes la principal manifestación es el sangrado transvaginal anormal.<sup>19</sup>

### **Trastornos del desarrollo puberal**

En el grupo de adolescentes se incluyen pacientes que son referidas por sospecha de alteración en el desarrollo normal, como pubertad precoz central y periférica (asociada a quistes luteínicos funcionales), y las variantes normales de la pubertad, así como pacientes con pubertad retrasada asociada a padecimientos sistémicos que tienen un impacto en la activación del eje HHO e hipogonadismo asociado a enfermedades genéticas. La clínica recibe, estudia y refiere al Servicio de Endocrinología Pediátrica a estas pacientes para su manejo y seguimiento conjunto.<sup>20</sup>



## Salud sexual y anticoncepción

Se otorga atención para consejería acerca de los métodos anticonceptivos, los factores que rigen su elección y adherencia en el marco del desarrollo psicosocial, y las conductas de riesgo que se detectan. En los últimos dos años se ha incrementado la solicitud de participación de la clínica en la evaluación de menores con sospecha de abuso sexual e infecciones de transmisión sexual, mediante un abordaje interdisciplinario, así como consejería en salud sexual y reproductiva tanto a pacientes sanas como a pacientes con enfermedades crónicas y complejas, como obesidad, diabetes mellitus, cardiopatías, enfermedades autoinmunitarias, trasplantes, padecimientos hematooncológicos, neurológicos y psiquiátricos, y VIH. Es importante resaltar que desde 2007 la Academia Americana de Pediatría reconoció el papel del pediatra en la prevención del embarazo adolescente, por lo que emitió recomendaciones, entre las que destacan integrar la educación sexual en su práctica clínica habitual y ofrecer consejería específica, confidencial, sensible a las diferencias culturales y sin prejuicios sobre cuestiones clave de la sexualidad. Se resalta que el especialista pediatra debe facilitar la atención ginecológica a las adolescentes con una vida sexual activa e informar los riesgos y la conveniencia de la prevención a través de la vacuna contra el virus del papiloma humano, participando en el acceso a los métodos anticonceptivos. Destaca la educación respecto a los métodos anticonceptivos de larga duración, incluyendo el implante de progestina y los dispositivos intrauterinos. Por su eficacia, seguridad y facilidad de uso, estos métodos se reconocen ya como la primera línea de opción de anticoncepción en las mujeres adolescentes, sumando el uso correcto y consistente del condón como segundo método, con el fin de prevenir las infecciones de transmisión sexual. Los pediatras deben estar capacitados para atender y referir a las pacientes a la consulta especializada oportuna en el marco legal regulador actual que privilegia los derechos sexuales y reproductivos de la población adolescente.<sup>21,22</sup>

Es importante considerar también que las mujeres adolescentes con enfermedades crónicas y discapacidades, entre las cuales resalta la intelectual, tienen derecho a una salud sexual y necesidades de anticoncepción similares a las de las mujeres adolescentes sanas, bajo la premisa de conocer los criterios médicos de elegibilidad para la prescripción individualizada y eficiente de forma individualizada.<sup>23,24</sup>

En los últimos dos años se ha incrementado la solicitud de participación de la clínica en la evaluación de menores con sospecha de abuso sexual e infecciones de transmisión sexual, por lo que se brinda un abordaje interdisciplinario, así como consejería en salud sexual y reproductiva.

## Malformaciones congénitas del aparato urogenital

Un grupo de pacientes atendidas con relativa frecuencia en los hospitales pediátricos es el de las que tienen malformaciones de las vías urinarias y anorrectales. En ellas existe una mayor probabilidad de cursar con alteraciones müllerianas, como útero bicorne, útero didelfo o hemivagina. Si bien la atención de estas pacientes representa sólo alrededor de 2 a 5% de los casos, se requiere investigar en forma intencionada a partir de la etapa prepuberal.<sup>25</sup> Lo anterior tiene el fin de evitar su diagnóstico en la etapa puberal o en la vida adulta, cuando las pacientes presentan dismenorrea grave, hematócolpos, hematómetra, embarazos ectópicos o infertilidad, condiciones que en ocasiones son prevenibles.<sup>26</sup>

## Enfermedad mamaria

La patología mamaria en la edad pediátrica es una entidad poco frecuente en la consulta ginecológica infantil, pero se incrementa al llegar a la pubertad. Su presencia es motivo de preocupación y ansiedad en los padres, y desafortunadamente también de decisiones terapéuticas erróneas, estudios y procedimientos quirúrgicos innecesarios que pueden poner en riesgo el desarrollo futuro de la glándula. El estudio de las enfermedades de la glándula mamaria en la infancia y la adolescencia



se ha subestimado, y no forma parte de los programas curriculares en las especializaciones de pediatría y ginecología, por lo que la comprensión del desarrollo normal, las variaciones anatómicas y fisiológicas y los cambios biológicos de acuerdo con la edad es esencial para realizar un adecuado abordaje diagnóstico-terapéutico y mejorar el pronóstico anatomofuncional en estas entidades.<sup>27,28</sup> En la UMAE se realizó un estudio con la finalidad de describir las características clínicas y la evolución de las pacientes con patología mamaria que fueron referidas a la Clínica de Ginecología Pediátrica durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2019, así como describir el proceso diagnóstico-terapéutico y la evolución. Se incluyeron un total de 22 pacientes entre 5 y 16 años ( $12.3 \pm 2.6$  años) de edad con diagnóstico de referencia de patología mamaria o variante normal de desarrollo, definida como telarca prematura; 21 tenían desarrollo puberal y progresión acorde a la edad, la mayoría (61.9%) con escala mamaria de Tanner IV; una paciente de cinco años se encontraba en etapa prepuberal, pero con cambios compatibles con activación del eje HHO (pubertad precoz), cuya primera manifestación fue la telarca. La patología tumoral benigna fue la entidad más frecuente en 11 pacientes (50%), destacando en este grupo como primera causa el fibroadenoma juvenil en siete pacientes (63.6%), la tumoración mamaria ectópica (mama supernumeraria) en dos (18.1%), el tumor *phylloides* en una y el quiste retroareolar en una. La segunda entidad más frecuente fue la condición fibroquística mamaria (22.7%); con menos frecuencia se observaron alteraciones anatómicas, hiperplasia virginal, eccema de pezón, adipomastia y telarca asociada a pubertad precoz. El estudio diagnóstico no invasivo más realizado fue el ultrasonido mamario y el más invasivo fue la biopsia. Todas las pacientes tuvieron una evolución favorable con control o remisión, o ambos, de la patología. Se puede concluir que la patología mamaria en la edad pediátrica y la adolescencia es de etiología benigna y curso clínico favorable en más de 80% de los casos.

Las entidades más frecuentes en el estudio fueron el fibroadenoma mamario, la mastopatía fibroquística y la hiperplasia virginal.

Los signos clínicos de telarca son falsamente interpretados como tumoración o como dato patológico, o ambos, en las pacientes mayores de ocho años de edad, lo cual hace imprescindible mejorar la capacitación de los pediatras de primer contacto para reconocer el desarrollo puberal normal y sus variantes.

En aproximadamente la mitad de las pacientes (54.5%) existió concordancia entre el diagnóstico de referencia y el diagnóstico final; el abordaje diagnóstico requiere un examen físico por parte de profesionales con formación y experiencia en esta disciplina.

## **PRODUCTIVIDAD CIENTÍFICA Y PARTICIPACIÓN EN LA DIVULGACIÓN DEL CONOCIMIENTO MÉDICO**

En relación con las actividades de investigación, la Clínica inició su participación a nivel internacional en 2001, con la presentación de trabajos en el XIII Congreso Mundial de Ginecología Infantojuvenil, sin descuidar su participación en eventos nacionales como el Foro Nacional de Investigación en Salud, las Jornadas de Investigación del Hospital de Pediatría y las Reuniones Nacionales de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

También ha participado en diversos foros nacionales e internacionales, y ha presentado el trabajo realizado en representación de la UMAE y del Instituto en Reuniones Interinstitucionales de Investigación (Instituto Mexicano del Seguro Social-Hospital Infantil de México-Instituto Nacional de Perinatología-Instituto Nacional de Pediatría); Congreso Nacional de Pediatría (2012, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019); Congreso Interamericano de Pediatría (2017); Cursos de Actualización en Pediatría; Sociedad Mexicana de Pediatría; Jornadas de Investigación de la UMAE del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI"; Curso Internacional de Ginecología Endocrina (2017); congresos nacionales de salud adolescente; cursos de educación médica continua en pediatría y

adolescencia; cursos para padres en escuelas y sociedades pediátricas; cursos de ginecología y andrología pediátrica desde 2000; congresos de ginecología de adolescencia (Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, 2016); jornadas conmemorativas y congresos en sociedades y colegios médicos en hospitales pediátricos en diversos estados de la República Mexicana, como Sinaloa (2014), Querétaro (2015), Puebla (2018) y Oaxaca (2019); diplomados de actualización en urgencias en pediatría; Academia Mexicana de Medicina de Primer Contacto (2017); y Curso de Ginecología Pediátrica del Hospital Infantil de México (2018, 2019).

Es importante resaltar que las médicas pediatras adscritas y titulares de la Clínica de Ginecología Pediátrica acreditaron su formación y experiencia en la disciplina, y obtuvieron la certificación de la Federación Internacional de Ginecología Pediátrica, siendo miembros activos y representantes de México ante la Asamblea de la Asociación Latinoamericana de Ginecología de la Infancia y Adolescencia en Perú (2013), Costa Rica (2015) y Montevideo (2017).

Asimismo, se han realizado investigaciones a través de las cuales varias generaciones de médicos residentes de pediatría han obtenido su tesis de grado, las cuales obran en archivos del Centro de Documentación en Salud para su consulta, y se citan:

1. Características de las niñas con malformaciones müllerianas atendidas en un hospital pediátrico (2011).
2. Características del patrón menstrual en adolescentes con epilepsia atendidas en un hospital pediátrico de tercer nivel (2007).
3. Características del patrón menstrual en adolescentes con epilepsia (2012).
4. Frecuencia y tipo de las alteraciones menstruales en adolescentes con enfermedad renal crónica (2012).
5. Frecuencia de alteraciones menstruales en pacientes con leucemia que se encuentran en periodo de vigilancia (2013).
6. Frecuencia de alteraciones menstruales en pacientes con cáncer infantil que se encuentran en periodo de vigilancia (2013).
7. Percepción de la menstruación por adolescentes atendidas en un hospital de tercer nivel (2014).
8. Percepción de la menstruación en adolescentes premenarcas y posmenarcas (2016).
9. Experiencia en el uso de tratamiento hormonal en adolescentes con sangrado uterino anormal atendidas en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" (2017).
10. Conocimiento de métodos anticonceptivos en los adolescentes con VIH-SIDA (2018).
11. Cuál es la efectividad del dispositivo intrauterino tipo hormonal para el manejo del sangrado uterino anormal en adolescentes con enfermedad crónica (2019).
12. Características clínicas y evolución de patología mamaria en niñas y adolescentes (2019).

De igual forma, para pronta referencia, se comparten las contribuciones de la especialidad en revistas científicas y las participaciones en libros:

1. Alteraciones menstruales en adolescentes. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 2012;69: 63-76.
2. Experiencia de 15 años en ginecología pediátrica y de la adolescente en un hospital pediátrico de tercer nivel. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 2012;69(5).
3. Características del patrón menstrual en adolescentes con epilepsia. *Rev Méd Inst Mex Seguro Soc* 2014;52(Supl 2):114-119.
4. Experiencia en el tratamiento de la hemorragia uterina anormal en adolescentes con enfermedad renal crónica. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 2018;75(5).
5. Hiperprolactinemia as a prognostic factor for menstrual disorders in female adolescents with advanced chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2020;3 5(6):1041-1049.
6. *Violación, VIH y SIDA: adolescencia y medicina*. Segunda parte. 2016.



7. *Uso de anticonceptivos en pediatría: Programa de actualización en pediatría.* Asociación Mexicana de Pediatría, 2017.
8. Enfermedades ginecológicas en la infancia y en la adolescencia. *Clínicas Mexicanas de Pediatría.* 2018.
9. Anticonceptivos. *Clínicas Mexicanas de Pediatría.* 2018.
10. Vulvovaginitis en niñas y adolescentes. *Clínicas Mexicanas de Pediatría.* 2018.
11. Trastornos de la glándula mamaria en la adolescencia. *Clínicas Mexicanas de Pediatría.* 2018.
12. Embarazo adolescente y anticoncepción. *Introducción a la pediatría de Games.* 2020.
13. Sangrado uterino anormal. *Introducción a la pediatría de Games.* 2020.
14. Infecciones de transmisión sexual en pediatría. *Introducción a la pediatría de Games.* 2020.

La Clínica ha tenido presencia también mediante actividades docentes en el Área de Ginecología Pediátrica del Curso de Posgrado de Pediatría Médica, así como en el Módulo de Pediatría de los diversos cursos de pregrado de la licenciatura en medicina de universidades públicas y privadas. Asimismo, ha colaborado en talleres de educación sexual y anticoncepción dirigidos al grupo de trasplante renal, nefrología y endocrinología pediátricas.

## RETOS

Entre los principales retos está el de poder incluir la criopreservación en las pacientes que son sometidas a tratamientos de quimioterapia y radioterapia con toxicidad gonadal de moderada a alta, lo cual tiene un impacto en el pronóstico reproductivo al superar el padecimiento oncológico. Esto ha sido corroborado mediante la participación en el seguimiento de las pacientes supervivientes de cáncer de la UMAE.

## CONCLUSIONES

La Clínica de Ginecología ha permitido mejorar la calidad de la atención de las niñas y las mujeres adolescentes, en particular de las que padecen una enfermedad crónica. Es importante la detección oportuna de los padecimientos ginecológicos durante la infancia y la adolescencia, pues esta etapa no está exenta de esta necesidad de atención. Se debe considerar la valoración ginecológica desde la etapa neonatal y conocer para su abordaje los aspectos fisiológicos, de crecimiento, desarrollo y psicológicos en cada etapa etaria.

La responsabilidad del médico pediatra de primer contacto en este campo de atención no es sólo identificar un problema y derivarlo, sino que implica un cambio de actitud para adquirir los conocimientos, las habilidades, las destrezas y la sensibilidad para otorgar una atención médica integral, como parte de su quehacer médico, considerando al especialista idóneo para tratar a estas pacientes con la gentileza que requieren, pues es bien sabido que una exploración ginecológica realizada de forma inadecuada en una paciente pediátrica puede ocasionar secuelas físicas y emocionales.

En conclusión, la revisión del presente texto permite visualizar lo complejo que puede ser el espectro de la atención de los aspectos ginecológicos en cualquiera de las edades pediátricas, por lo que esperamos que esta publicación contribuya para que el médico de primer contacto, sea el médico general o el pediatra, identifique, estudie y canalice de manera oportuna a las pacientes con alguna de las alteraciones mencionadas, con la finalidad de mejorar su atención y pronóstico.

## REFERENCIAS

1. **Figueroa HR, Casanova AM, Cortiza AG, Águila AI, Ocaña GMA:** Ginecología infanto-juvenil. Desarrollo alcanzado en la provincia de Cienfuegos. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2001;27:191-198.

2. **Kramarosky C:** Ginecología y obstetricia de la infancia y adolescencia: hechos más importantes en su desarrollo. *Rev Soc Chil Obstet Ginecol Infant Adolesc* 1994;1:9-11.
3. **Barbosa G:** Historia de las publicaciones médicas y de los eventos académicos que facilitaron el desarrollo de la ginecología pediátrica y adolescente. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2007;58:158-165.
4. **Dulanto GE:** *El adolescente*. México, Asociación Mexicana de Pediatría, McGraw-Hill, 1989.
5. **Serret MJ, Hernández CA, Mendoza RO, Cárdenas NR, Villasis KMA:** Alteraciones menstruales en adolescentes. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 2012;69:63-76.
6. **Sellin E, Zehra A:** Abnormal uterine bleeding in adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018;10(3):191-197.
7. **Diller L, Chow EJ, Gurney JG, Hudson MM, Kadin LNS et al.:** Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol* 2009;27:2339-2355.
8. **Kawashima R, Douchi T, Oki T, Yoshinaga M, Nagata Y:** Menstrual disorders in patients undergoing chronic hemodialysis. *J Obstet Gynaecol Res* 1998;24:367-373.
9. **Lane PH:** Puberty and chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12:372-377.
10. **Hu X, Wang J, Dong W, Fang Q, Hu L et al.:** A meta-analysis of polycystic ovary syndrome in women taking valproate for epilepsy. *Epilepsy Res* 2011;97:73-82.
11. **Zupanc ML:** Antiepileptic drugs and hormonal contraceptives in adolescent women with epilepsy. *Neurology* 2006;66(6 Suppl 3):S37-S45.
12. **Verrotti A, Laus M, Coppola G, Parisi P, Mohn A et al.:** Catamenial epilepsy: hormonal aspects. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:783-790.
13. **Van EN, Allen L, Giesbrecht E, Jamieson MA, Kives S et al.:** Pediatric vulvovaginal disorders: a diagnostic approach and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:850-862.
14. **Emans JS, Laufer MR:** Overview of vulvovaginal complaints in the prepubertal child. *Up to Date* 2020.
15. **Jayasinghe Y, Garland SM:** Genital warts in children: what do they mean? *Arch Dis Child* 2006;91:696-700.
16. **Bastarrachea SIRG, Mendoza RMO:** Valoración médica del abuso sexual infanto-juvenil. En: *Clinicas Mexicanas de Pediatría. Ginecología de la niña y la adolescente*. México, PyDESA, 2018:179-196.
17. **Pereyra MI:** Abuso sexual y violación: abordaje, manejo y atención médica. En: *Ginecología infantojuvenil. Un abordaje interdisciplinario*. Argentina, Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil, 2015:710-714.
18. **Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Yosue R, Kohashi K et al.:** Surgical intervention strategies for pediatric ovarian tumors: experience with 60 cases at one institution. *Pediatr Surg Int* 2012;28:27-31.
19. **Fernández PI, Spunt SL, Parida L, Krasin MJ, Davidoff AM et al.:** Vaginal tumors in childhood: the experience of St. Jude Children's Research Hospital. *J Pediatr Surg* 2011;46:2071-2075.
20. Precocious puberty: a clinical review. *J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2018;7(3):771-777.
21. Opciones anticonceptivas para las adolescentes. *Ginecol Obstet Méx* 2020;88(Supl 1):S74-S87.
22. **Adams JA, Kellogg ND, Farst KJ et al.:** Updated guidelines for the medical assessment and care of children who may have been sexually abused. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016;29(2):81-87.
23. Secretaría de Salud: NOM-005-SSA2-1993 (modificada), De los servicios de planificación familiar. *DOF* 2004.
24. Secretaría de Salud: NOM-047-SSA2-2015, Para la atención a la Salud del grupo etario de 10 a 19 años. *DOF* 2015.
25. **Mérida NN, Serret MJ, Villasis KMA, Hernández CA:** *Características de las niñas con malformaciones müllerianas en un hospital pediátrico*. Tesis de especialidad de pediatría. México, UNAM, 2011.
26. **Mazouni C, Girard G, Deter R, Haumonte JB, Blanc B et al.:** Diagnosis of müllerian anomalies in adults: evaluation of practice. *Fertil Steril* 2008;89:219-222.
27. **Rodríguez VA, Toro GJA, López CE, Perezpeña DC, Valencia MP:** Patología mamaria en niños: casuística de tres hospitales pediátricos de concentración. *Patología* 2010;48:160-168.
28. **Ruano AJM, Duarte VJC, Calderón ECA, Cuevas EP, Palafox SR:** Masas de la glándula mamaria en pediatría. *Acta Med Grupo Ángeles* 2005;3:165-177.





**IMSS**

## **CAPÍTULO III**

**Prótesis biliares y pancreáticas colocadas  
por vía endoscópica en pacientes pediátricos**

David Espinosa Saavedra, Ana Carolina Ogaz Campos, Beatriz González Ortiz





## INTRODUCCIÓN

**E**n la actualidad existe una creciente incidencia de patología biliopancreática pediátrica en todo el mundo, por lo que cada vez es mayor la necesidad de un manejo endoscópico avanzado. Aunque la etiología, la presentación clínica, la gravedad y los resultados del tratamiento en los pacientes pediátricos varían respecto a los pacientes adultos, la comprensión y el enfoque actuales para el manejo de las enfermedades biliopancreáticas pediátricas se basan principalmente en estudios en adultos, debido a la escasa literatura disponible en la población infantil.<sup>1</sup>

Los procedimientos endoscópicos avanzados, como la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y el ultrasonido endoscópico (USE), constituyen la piedra angular del tratamiento de las enfermedades pancreáticas en las personas adultas. Dichos procedimientos actualmente se utilizan cada vez más en niños, pero sigue existiendo una gran brecha de conocimiento a la que contribuyen factores limitantes, como menos cantidad de casos en el grupo de edad pediátrica, falta de disponibilidad de equipos endoscópicos de un tamaño adecuado para pacientes pequeños, menor cantidad de endoscopistas pediatras especializados en vía biliar y pancreática y una conciencia limitada entre los pediatras acerca de la utilidad de la CPRE y el USE tanto diagnóstica como terapéutica.<sup>1,2</sup>

Las prótesis biliares y pancreáticas son dispositivos hechos de plástico o metal que se usan principalmente para restablecer la permeabilidad de un conducto (biliar o pancreático). En 1989 se informó por primera vez la inserción endoscópica de una prótesis biliar en un lactante por ictericia obstructiva maligna. Desde entonces la colocación de prótesis endoscópicas se ha utilizado como técnica de mínima invasión que ofrece tratamiento a diversas patologías del sistema pancreatobiliar en los pacientes pediátricos.<sup>1-3</sup>

En el presente capítulo el objetivo es describir las afecciones biliopancreáticas pediátricas en las que la CPRE y el USE contribuyen sustancialmente a su óptimo tratamiento y fue necesario el uso de prótesis biliares (plásticas o metálicas) y pancreáticas para el tratamiento. Se dividen en patología biliar (benigna/maligna) y pancreática (benigna/maligna). También se revisan los resultados y los eventos adversos relacionados con estas modalidades endoscópicas avanzadas en relación con la literatura pediátrica publicada. Finalmente, se mencionan los resultados obtenidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, del Instituto Mexicano del Seguro Social.<sup>2,3</sup>



## PATOLOGÍA BILIAR BENIGNA

### Estenosis biliares benignas

Las estenosis biliares benignas (EBB) pueden ser causadas por lesión posoperatoria de la vía biliar, lesión anastomótica después de un trasplante hepático, colangitis esclerosante primaria, esfinterotomía posendoscópica y otras condiciones menos frecuentes, como el uso de radioterapia y la biliopatía portal.<sup>2-4</sup>

La elección del tipo y el número de prótesis depende principalmente de la etiología de la estenosis biliar. Un protocolo de rehabilitación en los pacientes con EBB poscolecistectomía consistió en la colocación de dos prótesis plásticas (PP) de 10 Fr durante un año con intercambio cada tres meses a lo largo del seguimiento de nueve años, con una tasa de éxito clínico de 80%. En otro protocolo se colocó el número máximo posible de PP (hasta cuatro PP de 10 Fr en la primera CPRE) durante un año con recambios cada tres meses, y durante cuatro años de seguimiento se observó un éxito clínico de 97.5%. Estos buenos resultados se confirmaron después de un seguimiento a largo plazo (media de 13 años) con una tasa de recurrencia de 11%, siendo posible el retratamiento exitoso por vía endoscópica.<sup>5</sup>

Este enfoque de dilatación progresiva con un número creciente de PP se ha llevado a cabo en pacientes con trasplante de hígado con EBB o estenosis posesfinterotomía. Una limitación importante de esta estrategia es la necesidad de tres a cuatro sesiones de CPRE durante un año. Se informan resultados favorables con la colocación de prótesis plástica para EBB operatorias (poscolecistectomía y postrasplante hepático) con una tasa de recurrencia de 20 a 30%.<sup>3</sup>

Por lo anterior, el uso de prótesis metálicas autoexpandibles (PMAE) es una alternativa atractiva; se recomienda el uso de prótesis metálicas parcialmente cubiertas o totalmente cubiertas. El uso de PMAE totalmente cubiertas mostró buenos resultados, con un éxito técnico de 100% y tasas de éxito clínico de 75 a 90%. Una sola prótesis metálica se expande a un diámetro que equivale a tres PP de 10 Fr y puede permanecer colocada durante un periodo prolongado antes de retirarla.<sup>1-4</sup>

Las PP tienen una permeabilidad limitada y requieren cambios frecuentes para prevenir o controlar la oclusión de la luz. Las PMAE pueden permitir la dilatación de una estenosis benigna sin necesidad de aumentar progresivamente el tamaño de la prótesis, lo que reduce el número de CPRE necesarias. La migración de las PMAE totalmente cubiertas oscila entre 4 y 40%.<sup>3-5</sup>

### Cálculos biliares

La inserción de una prótesis plástica biliar para librar el cálculo es una alternativa útil cuando falla la extracción endoscópica de los cálculos del colédoco. Se han utilizado PP de 7 y 10 Fr rectas o de doble cola de cerdo para drenar el colédoco en los pacientes con cálculos de difícil extracción. La colocación de una PP biliar no sólo proporciona un conducto temporal para un adecuado drenaje, sino que también puede permitir que la extracción del cálculo sea más exitosa en el próximo intento endoscópico, debido a que existe fricción mecánica de la prótesis, que junto con los movimientos corporales e intestinales reduce el tamaño del cálculo y aumenta su fragmentación. La tasa de éxito técnico es de casi 100% y la tasa de extracción exitosa de cálculos oscila entre 44 y 92%. La colangitis es la complicación más frecuente entre (3.5 y 40%), debido a la oclusión de la prótesis. Se sugiere el recambio de la prótesis cada tres meses hasta lograr la limpieza adecuada del colédoco.<sup>3-4,6</sup>

### Fugas o lesiones biliares

Las fugas biliares son generalmente una complicación posquirúrgica (colecistectomía abierta o laparoscópica, trasplante hepático, resección hepática o traumatismos después de la toma de la biopsia hepática y de una colangiografía transhepática percutánea). Se han utilizado una variedad de técnicas endoscópicas para manejar las fugas biliares, como la esfinterotomía única o la colocación de PP con o sin esfinterotomía. El objetivo del tratamiento endoscópico es reducir el gradiente

de presión entre el árbol biliar y el duodeno, permitiendo el flujo preferencial biliar hacia el duodeno y así evitar o disminuir la salida a través de la lesión o fuga. Se sugiere una esfinterotomía única sólo para fugas de bajo gasto o mínimas (< 200 mL/24 h), con la inserción de una o varias PP durante cuatro a seis semanas para fugas de alto gasto o severas, en presencia de estenosis o si existe contraindicación para esfinterotomía o un drenaje inadecuado después de la esfinterotomía. Esta estrategia proporciona resultados satisfactorios en más de 90% de los pacientes. Otro abordaje es la colocación de una PP de 7 Fr o 10 Fr con o sin esfinterotomía durante cuatro a seis semanas, con un éxito clínico de 90 a 100%.<sup>3-5</sup>

Se han usado PMAE parcial o totalmente cubiertas para tratar las fugas biliares complejas que no responden al tratamiento convencional y también como terapia endoscópica de primer paso, con una tasa de éxito clínico que va de 70 a 100%.<sup>3-6</sup>

### **Sangrado**

Generalmente la hemorragia biliar posterior a una esfinterotomía se trataba con técnicas hemostáticas endoscópicas, como inyección de adrenalina, terapia térmica, taponamiento con balón, *clips* y colocación de PP de gran calibre (> 10 Fr). Se pueden usar PMAE cubiertas, las cuales funcionan taponando el sitio del sangrado y al mismo tiempo drenando el conducto biliar, especialmente cuando está ocluido por coágulos. Su colocación se recomienda únicamente por dos semanas.<sup>3</sup>

### **Perforaciones**

Tradicionalmente las perforaciones relacionadas con la CPRE son tratadas quirúrgicamente; sin embargo, actualmente sólo se operan las perforaciones de la pared duodenal libre, por lo que las lesiones del colédoco distal, o perforaciones periféricas a la ampolla de Vater, pueden ser tratadas con un enfoque conservador con antibióticos intravenosos, hidratación, control de dolor y colocación de PP para prevenir una fuga biliar y la formación de colecciones en los espacios peritoneal o retroperitoneal. También se pueden usar PMAE totalmente cubiertas para sellar perforaciones (en especial si son grandes) y evitar la fuga biliar; se sugiere una colocación de cuatro a seis semanas.<sup>3,4</sup>

### **Patología biliar maligna**

La colocación endoscópica de una prótesis es la modalidad terapéutica de elección para descomprimir el sistema biliar en las neoplasias biliares malignas. La obstrucción biliar distal maligna (OBDM) es causada principalmente por tumores periampulares, como el carcinoma de la papila de Vater, el cáncer de páncreas, el colangiocarcinoma distal y, con menos frecuencia, el carcinoma de vesícula biliar, la infiltración (leucemia o linfoma) y las enfermedades metastásicas. La colocación de prótesis biliares es una técnica de tipo paliativo en este tipo de pacientes, y tanto las PP como las PMAE se utilizan de forma rutinaria. Las PP de 10 Fr tienen tasas de permeabilidad aproximada de tres meses; sin embargo, la corta duración de la permeabilidad sigue siendo un inconveniente. Como se mencionó, las PMAE tienen un diámetro luminal de tres a cuatro veces mayor que las PP, así como una permeabilidad significativamente mayor. Por lo tanto, en los pacientes con OBDM se deben considerar éstas cuando la expectativa de vida sea mayor de tres a cuatro meses.<sup>3,4</sup>

## **ENFERMEDADES PANCREÁTICAS BENIGNAS**

### **Obstrucción benigna del conducto pancreático**

La obstrucción benigna del conducto pancreático puede ser resultado de varios procesos inflamatorios con la formación de estenosis, como pancreatitis aguda grave con lesión del conducto principal, pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica (PC). Se ha utilizado la colocación endoscópica de PP y PMAE totalmente cubiertas. En el caso de la pancreatitis crónica la obstrucción del



conducto puede ser causada por estenosis, cálculos o ambos; la colocación temporal de PP se ha convertido en la regla de oro de la atención. Se han utilizado diferentes protocolos de tratamiento; las PP pancreáticas pueden permanecer en intervalos fijos o intercambiarse sólo cuando los síntomas reaparecen o en caso de estenosis del conducto pancreático principal en los pacientes con PC mediante la inserción de una PP de 10 Fr, con recambio planificado cada 12 meses, incluso en los pacientes asintomáticos, para prevenir eventos adversos relacionados con la oclusión. La colocación de PP en el conducto pancreático es técnicamente un éxito en más de 90% de los casos y es seguida de un alivio del dolor inmediato en 80% y a largo plazo en 50% de los pacientes. Cuando falla el tratamiento endoscópico con una PP única se puede recurrir a la colocación de varias prótesis durante 6 a 12 meses; se colocan múltiples prótesis plásticas de 8.5 a 11.5 Fr, con 84% de los pacientes asintomáticos durante el periodo de seguimiento de tres años. Se cree que el líquido pancreático puede drenar entre las prótesis hacia el duodeno incluso cuando están ocluidas.<sup>6,7</sup>

Cuando no se logra una dilatación adecuada con PP la colocación de PMAE totalmente cubiertas en el conducto pancreático principal durante dos a tres meses es otra opción. Sin embargo, en una revisión sistemática reciente no se observaron diferencias significativas entre los dos métodos de tratamiento.

La tasa de éxito técnico fue de 100% en ambos grupos, con un éxito clínico inmediato de 100% con PMAE totalmente cubiertas y de 94.7% con PP; la tasa de migración de las PMAE fue de 8.2 vs. 10.5% en las PP.<sup>8</sup>

La colocación de una o más PP también se realiza para la descompresión temporal en los pacientes con obstrucción benigna del conducto pancreático debido a cálculos, antes de la litotricia o durante la CPRE para permitir el paso de fragmentos de cálculos adicionales y permitir la descompresión ductal con la prevención de pancreatitis pos-CPRE. También se utiliza la colocación temporal de PMAE totalmente cubierta para ayudar a la extracción de los cálculos grandes.<sup>3,5,8</sup>

El drenaje del conducto pancreático por USE es una opción de tratamiento cuando la colocación de prótesis falla o no es posible.

Esta técnica es un procedimiento desafiante con una tasa de éxito técnico que oscila entre 58 y 100%, un éxito clínico entre 53 y 100%, y una tasa media de eventos adversos de 20%. Sólo se utilizan PP para este propósito.<sup>3,9</sup>

### **Fugas/fístulas pancreáticas**

La fístula pancreática se define como una fuga de líquido pancreático secundaria a la disrupción del conducto pancreático principal. Las disrupciones ductales pueden ser resultado de una pancreatitis aguda, recurrente o crónica, un traumatismo abdominal, una cirugía abdominal y una cirugía pancreática. Las manifestaciones de la fuga del conducto pancreático incluyen colecciones pancreáticas, ascitis pancreática, derrames pleurales y fístulas pancreáticas internas y externas. El tratamiento endoscópico de la fístula pancreática se realiza usando PP colocadas a través de la papila mayor o menor. La colocación de una prótesis promueve la cicatrización del conducto pancreático al desviar el flujo a través del sitio de la fuga y atravesar las estenosis y el esfínter pancreático hacia el duodeno. El drenaje transpapilar endoscópico es preferible para las colecciones pancreáticas comunicantes pequeñas (< 6 cm) sin restos sólidos y para el tratamiento de la ascitis pancreática, el derrame pleural y la fístula externa cuando hay disrupción ductal. La tasa de éxito del drenaje transpapilar endoscópico para las colecciones pancreáticas varía de 48 a 100%. Las disrupciones ductales refractarias a la colocación de PP pueden ser tratadas con PMAE cubiertas. Cuando falla la colocación de prótesis transpapilar, especialmente en casos de síndrome de conducto desconectado (fuga del conducto con la sección completa de éste, que resulta en un segmento aislado de la porción proximal del páncreas), el drenaje del conducto pancreático por USE es una buena alternativa.<sup>1,3,8,9</sup>

### **Páncreas *divisum* y unión pancreatobiliar anómala**

En los pacientes con páncreas *divisum* sintomático (pancreatitis aguda recurrente, PC o dolor abdominal crónico) y unión pancreatobiliar anómala sintomática la terapia endoscópica es una opción segura y eficaz. La colocación de una prótesis en el conducto dorsal disminuyó el nivel de los síntomas (dolor, náusea, vómito), el uso de analgésicos y el número de ingresos hospitalarios por año. Se coloca una PP en el conducto dorsal de 5, 7 o 10 Fr con o sin esfinterotomía de la papila menor, o con dilatación de la papila menor con balón, con una tasa de éxito clínico de 54 y 90%. Aunque la colocación de PP llega a disminuir el número de episodios de pancreatitis, puede resultar en cambios a nivel del conducto pancreático principal (similar en la PC). Las PMAE totalmente cubiertas se han utilizado para aliviar el dolor abdominal persistente a pesar de la implantación de PP pancreáticas.<sup>3,11,12</sup>

### **Prevención de pancreatitis después de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica**

La colocación de endoprótesis en el conducto pancreático se utiliza para la prevención de pancreatitis pos-CPRE. Se reducen la incidencia y la gravedad de la pancreatitis al facilitar el drenaje ductal, aliviando la hipertensión ductal de la estenosis transitoria del orificio pancreático inducida por el procedimiento o la inyección excesiva de contraste. Hay varios estudios que confirman su eficacia, especialmente en los pacientes con alto riesgo, en los que se logró prevenir la pancreatitis después de la CPRE en 7%, en comparación con 19% cuando no se colocó prótesis. Además, se demostró que es eficaz para prevenir la progresión de pancreatitis pos-CPRE de moderada a grave. Las prótesis de 3 o 5 Fr, cortas y blandas, son las más utilizadas debido a su facilidad de colocación y su mayor tasa de migración espontánea, en comparación con las prótesis largas. Se recomienda la colocación de una prótesis pancreática en los pacientes con canulación difícil, incluida la canulación con doble guía, precorte, esfinterotomía pancreática (mayor o menor), endoterapia pancreática, disfunción presunta o confirmada del esfínter de Oddi, antecedente de pancreatitis después de la CPRE, dilatación con balón del esfínter biliar y ampulectomía endoscópica.<sup>3,13</sup>

### **Colecciones pancreáticas**

Las indicaciones para el drenaje de las colecciones pancreáticas incluyen el desarrollo de síntomas persistentes o de complicaciones (infección, sangrado, obstrucción de la salida biliar o gástrica). Para el drenaje de las colecciones la decisión del abordaje endoscópico se basa en la relación anatómica del conducto pancreático con el tubo digestivo, la presencia o ausencia de comunicación del sistema ductal, y el tamaño de la colección. Se puede considerar la colocación de prótesis transpapilar en caso de comunicación de la colección con el sistema ductal pancreático si la colección pancreática es menor de 6 cm o si la colocación de una prótesis transmural no es factible (debido a la distancia > 1 cm de ambas paredes) o está contraindicada. En los casos de colecciones grandes con compresión evidente el drenaje transmural debe ser el primer abordaje y se utilizan técnicas guiadas o no guiadas por USE. El drenaje del conducto pancreático guiado por USE mostró tasas mayores de éxito técnico (94%), de tratamiento y de perfiles de seguridad más favorables que los enfoques sin USE (72%). Los principales eventos adversos potenciales son el sangrado, la sobreinfección, la migración de la prótesis, la perforación y el neumoperitoneo. La tasa media global de eventos adversos fue de 17% y la tasa media global de recurrencia fue de 8%. Para las colecciones pancreáticas de contenido líquido (seudoquistes) las tasas de éxito del tratamiento son muy altas, y para las colecciones que contienen material sólido compatible con tejido necrótico, como abscesos o necrosis pancreática amurallada, la resolución clínica es menor.<sup>3,9,14</sup>

Se usan PP de doble cola de cerdo para el drenaje de las colecciones pancreáticas, las cuales proporcionan un drenaje seguro que evita la dislocación y la migración. Sin embargo, debido a su tama-



ño limitado (10 Fr) son propensas a la oclusión y no es posible el acceso endoscópico a la cavidad de la colección a través de la fistula. En caso de colecciones que contengan abundantes *debritus* se sugiere colocación de PP más grandes o múltiples junto con un catéter de drenaje nasocístico con sistema de irrigación, lo que facilitará su resolución.<sup>3,14</sup>

Una PMAE totalmente cubierta puede ser una alternativa al drenaje convencional, ya que ofrece la opción de una fistula de mayor diámetro para el drenaje y puede aumentar la tasa de éxito final mientras reduce el tiempo de resolución de la colección. No hubo diferencias en el éxito general del tratamiento entre los pacientes tratados con PP y PMAE totalmente cubiertas (81 vs. 82%) tanto para los pseudoquistes (85 vs. 83%) como para la necrosis amurallada (70 vs. 78%), sin diferencias en las tasas de eventos adversos (16 vs. 23%) y las tasas de recurrencia (10 vs. 9%).<sup>9,14</sup>

Se han desarrollado prótesis metálicas de aposición luminal para el drenaje de las colecciones pancreáticas guiadas por USE, las cuales tienen un gran diámetro, un diseño en forma de silla de montar, con copas bilaterales, y una longitud corta entre las copas. Los rebordes están diseñados para brindar estabilidad con un efecto de anclaje lumen a lumen (para distribuir la presión uniformemente en la pared luminal y anclar de forma segura), lo que reduce el riesgo de migración o fuga, y están completamente cubiertos para evitar el crecimiento interno de tejido y permitir una fácil extracción. La tasa de éxito técnico oscila entre 89 y 100%, y el éxito clínico entre 77 y 100%, con tasas de eventos adversos de 9 a 25%. El gran diámetro de las prótesis metálicas de aposición luminal permite la inserción directa de un endoscopio a través del lumen de la prótesis para realizar la necrosectomía.<sup>3,15</sup>

## ENFERMEDADES PANCREÁTICAS MALIGNAS

La obstrucción maligna del conducto pancreático se observa comúnmente en el cáncer de páncreas y puede causar dilatación del conducto pancreático y dolor de tipo obstructivo. Tanto las PP (de 5 a 11.5 Fr) como las PMAE se han utilizado para la descompresión del conducto pancreático, con tasas de éxito técnico que oscilan entre 81 y 100%, con mejoría del dolor entre 61 y 100% y una mejora de la calidad de vida en la mayoría de los pacientes. Cuando no se logra el acceso durante la CPRE se puede realizar el drenaje del conducto pancreático guiado por USE.<sup>3,9</sup>

### Experiencia en el Centro

En el Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” se cuenta con CPRE desde 2015 y hasta el momento se han realizado 54 procedimientos en 35 pacientes; pero 2022 fue el año en el que se realizaron la mayor cantidad de procedimientos.

Los pacientes tienen una edad media de 12.9 años, con un rango entre 1 y 17 años de edad. El procedimiento se realizó sobre todo en las mujeres, con un total de 24 pacientes (69%), y en 11 pacientes (31%) del sexo masculino.

Para la realización de los procedimientos endoscópicos se utilizó un duodenoscopio Fujifilm ED 530XT, de 13.1 mm de diámetro distal, con un canal de trabajo de 4.2 mm. En este hospital no se cuenta con duodenoscopio pediátrico, pero sí con un ecoendoscopio lineal Pentax EG-3870, con un diámetro distal de 12.8 mm y un canal de trabajo de 3.8 mm. El material utilizado (prótesis, guías, precorte, globos, etcétera) fue el que se emplea habitualmente en los adultos. En 100% de los pacientes se utilizó anestesia general para el procedimiento.

La indicación de la CPRE en la mayoría de los casos (59%) fue por patología pancreática, como la pancreatitis aguda recurrente y la pancreatitis crónica. Por otro lado, el resto de los estudios (41%) se realizaron por patología biliar, con mayor frecuencia por ictericia obstructiva.

Del total de los estudios, en 25 procedimientos (44.4%) se colocó una prótesis endoscópica, en 22 se utilizaron prótesis plásticas pancreáticas y en tres casos se emplearon prótesis biliares. Las



**Cuadro III-1. Diagnósticos en pacientes con colocación de prótesis pancreática**

Diagnóstico	Frecuencia (n =)	Porcentaje (%)
Páncreas <i>divisum</i>	3	23%
Pancreatitis aguda recurrente	5	38%
Pancreatitis crónica	4	31%
Fractura del conducto pancreático	1	8%
Total	13	100%

prótesis pancreáticas que se colocan en el hospital son de polietileno de diferentes calibres y longitudes, pero de inicio se utilizan prótesis de 5 Fr x 5 cm de longitud; dependiendo de la patología y del paciente se pueden colocar prótesis de mayores calibres y longitudes.

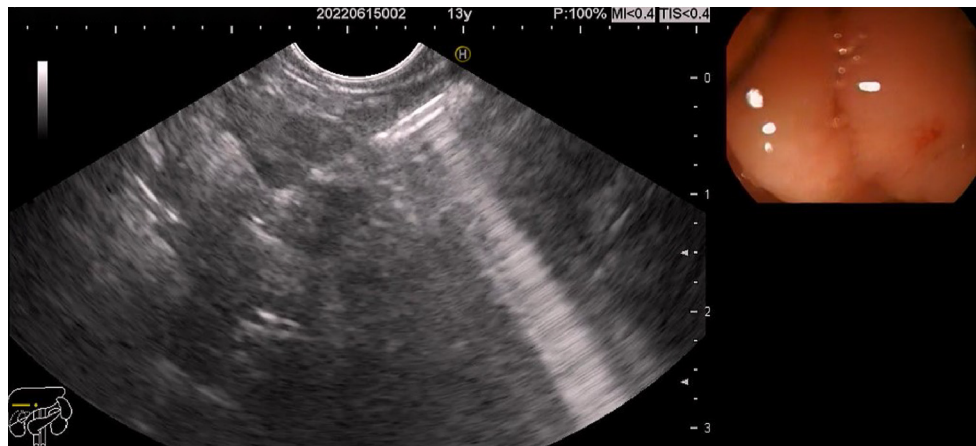
Los diagnósticos de los pacientes a quienes se les colocaron prótesis pancreáticas se mencionan en el cuadro III-1.

Cabe mencionar que de los tres pacientes con páncreas *divisum* dos de ellos requirieron drenaje del conducto pancreático común guiado por USE (figura III-1).

A estos pacientes se les han realizado varios procedimientos para el recambio de la prótesis, incrementando de manera paulatina el calibre de ésta, con lo que se busca favorecer el drenaje del conducto pancreático y evitar nuevos eventos de pancreatitis (figura III-2).

El pseudoquiste y las colecciones pancreáticas son complicaciones de pancreatitis aguda grave. En el hospital se ha realizado el drenaje de ellas mediante ultrasonido endoscópico y la colocación de prótesis. El primer paciente fue un niño de nueve años de edad que cursó con pancreatitis aguda grave secundaria a hiperparatiroidismo y desarrolló una colección pancreática amurallada, la cual fue drenada a través de la guía del USE con la colocación de una prótesis de aposición intraluminal, que se retiró tres meses después de su colocación. El segundo caso fue una paciente de 15 años de edad que desarrolló pseudoquiste pancreático; se le realizó el drenaje mediante la colocación de una prótesis cola de cerdo guiada por ultrasonido endoscópico.

Las prótesis en la vía biliar que se han colocado en el centro hospitalario han sido escasas, debido a que la mayoría de los casos se resuelven durante la CPRE con esfinterotomía y extracción de litos



**Figura III-1.** Imagen de ultrasonido endoscópico de un paciente con páncreas *divisum* completo. Se observa la punción con aguja del conducto pancreático principal para la colocación de prótesis plástica.





**Figura III-2.** Imagen radiológica después de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Se observa la colocación de dos prótesis plásticas en el conducto pancreático principal en un paciente con pancreatitis crónica.

con balón. Los pacientes que se benefician de la colocación de prótesis biliares son generalmente secundarios a estenosis de la vía biliar posterior a cirugía y malignidad, lo cual es poco frecuente en la edad pediátrica.

Las prótesis biliares colocadas en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional “Siglo XXI” (tres pacientes), han sido de dos diferentes tipos: plásticas y metálicas autoexpandibles totalmente cubiertas; la principal diferencia es que las segundas tienen un diámetro mayor y pueden permanecer en el sitio de colocación sin necesidad de retiro o recambio.

A continuación se presentan los tres casos de pacientes que se beneficiaron de la colocación de prótesis biliares. El primero se trató de un paciente de 10 años de edad con diagnóstico de insulinooma pancreático, sometido a varias cirugías pancreáticas tras lo cual desarrolló como complicación estenosis de la vía biliar, por lo que se decidió colocar una prótesis de tipo metálica autoexpandible totalmente cubierta de 8 x 60 mm, logrando el drenaje definitivo.

El segundo caso fue otro paciente de 10 años con estenosis de colédoco posquirúrgica secundaria a trasplante hepático de donante cadavérico; se le colocó una prótesis biliar tipo metálica autoexpandible totalmente cubierta de 8 x 60 mm, con una resolución adecuada.

El tercer caso se trató de una paciente de 13 años que debutó con ictericia. Se encontró una estenosis extrínseca de la vía biliar secundaria a infiltración de leucemia linfoblástica aguda, por lo que se colocaron dos prótesis biliares plásticas de 10 Fr x 5 cm y de 10 Fr x 10 cm, que favorecieron el drenaje biliar para el tratamiento paliativo.

## CONCLUSIÓN

La CPRE y el USE han establecido claramente su seguridad y eficacia en los niños, principalmente por los resultados publicados de los estudios retrospectivos. Los avances en el diseño de prótesis han llevado a un aumento sustancial de su uso para una variedad de enfermedades pancreaticobiliares benignas y malignas. La colocación de prótesis por vía endoscópica ha reemplazado en gran medida a la cirugía y al manejo radiológico intervencionista de la mayoría de las enfermedades pan-



creaticobiliares malignas (paliación de estenosis biliares) y benignas (tratamiento de estenosis, fugas y colecciones). El advenimiento de las prótesis metálicas ha revolucionado el abordaje de estas enfermedades, mostrando resultados prometedores incluso para el tratamiento de patologías benignas. La colocación de prótesis temporales se puede lograr con seguridad y éxito, por lo que sirve como puente para restablecer el drenaje y liberar el proceso obstructivo, mientras se espera la intervención quirúrgica. Los niños con trastornos postraumáticos o idiopáticos con frecuencia pueden ser tratados de manera definitiva sólo con la colocación de prótesis; de ellos requieren una sola inserción. Los médicos que atienden a este grupo de pacientes deben ser conscientes de la heterogeneidad de patologías y considerar la colocación de prótesis endoscópica como un enriquecimiento del arsenal para estas enfermedades.

## REFERENCIAS

1. **Bettina L, Rüdiger A, Georg K, Lucas MW, Rainer K:** Experience with stent placement for benign pancreaticobiliary disorders in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2019;29(6):839-844.
2. **Felux J, Sturm E, Busch A et al.:** ERCP in infants, children and adolescents is feasible and safe: results from a tertiary care center. *United Eur Gastroenterol J* 2017;5:1024-1029.
3. **Mangiavillano B, Pagano N, Baron TH, Luigiano C:** Outcome of stenting in biliary and pancreatic benign and malignant diseases: a comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2015;21 (30):9038-9054.
4. **Agarwal J:** Pancreatobiliary endoscopic interventions for pediatric pancreatic pathology. *Dig Dis Sci* 2020; 65(11):3091-3101.
5. **Rosenfeld EH, Vogel AM, Klinkner DB et al.:** The utility of ERCP in pediatric pancreatic trauma. *J Pediatr Surg* 2017;53:146-151.
6. **Agarwal J, Nageshwar RD, Talukdar R et al.:** ERCP in the management of pancreatic diseases in children. *Gastrointest Endosc* 2014;79:271-278.
7. **Krishnamoorthi R, Jayaraj M, Kozarek R:** Endoscopic stents for the biliary tree and pancreas. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2017;15:397-415.
8. **Troendle DM, Fishman DS, Barth BA et al.:** Therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pediatric patients with acute recurrent and chronic pancreatitis: data from the INSPPIRE (International Study Group of Pediatric Pancreatitis: in Search for a Cure) study. *Pancreas* 2017;46:764-769.
9. **Singh SK, Srivastava A, Rai P, Yachha SK, Poddar U:** Yield of endoscopic ultrasound in children and adolescent with acute recurrent pancreatitis. *JPGN* 2018;66:461-465.
10. **Wen J, Li T, Liu L, Bie LK, Gong B:** Long-term outcomes of therapeutic ERCP in pediatric patients with pancreas *divisum* presenting with acute recurrent or chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2019;19:834-841.
11. **Jeong IS, Lee SH, Oh SH, Park DH, Kim KM:** Metal stents placement for refractory pancreatic duct stricture in children. *World J Gastroenterol* 2018;24:408-414.
12. **Zeng JQ, Deng ZH, Yang KH et al.:** Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children with symptomatic pancreaticobiliary maljunction: a retrospective multicenter study. *World J Gastroenterol* 2019;25:6107-6115.
13. **Troendle DM, Abraham O, Huang R, Barth BA:** Factors associated with post-ERCP pancreatitis and the effect of pancreatic duct stenting in a pediatric population. *Gastrointest Endosc* 2015;81:1408-1416.
14. **Nabi Z, Lakhtakia S, Basha J et al.:** Endoscopic drainage of pancreatic fluid collections: long-term outcomes in children. *Dig Endosc* 2017;29:790-797.
15. **Giefer MJ, Balmadrid BL:** Pediatric application of the lumen apposing metal stent for pancreatic fluid collections. *Gastrointest Endosc* 2016;84:188-189.





**IMSS**

## **CAPÍTULO IV**

### **Atención integral del paciente pediátrico con fibrosis quística, Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”**

Laura Patricia Thomé Ortiz, Adriana del Carmen Luna Castañeda, Brenda Aguilar Viveros, Blanca Estela Martínez Martínez, Juan Carlos Marín Santana, José Raúl Meléndez Navarro



## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades como la fibrosis quística (FQ), que son multisistémicas, hereditarias, de alta complejidad para su diagnóstico y seguimiento, que afectan a la población vulnerable, como la población derechohabiente infantil, y que hasta hoy no son susceptibles de curación, plantean un reto importante para la atención en salud y motivan a buscar la oportunidad, la eficiencia y un gran sentido de empatía y humanismo para con los pacientes y sus familiares. El Departamento Clínico de Neumología e Inhaloterapia de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional (CMN) “Siglo XXI” está muy orgulloso y comprometido con la oportunidad de poder participar en su atención. Para centrarse en el contexto de la fibrosis quística se hará una breve revisión de los aspectos significativos de esta patología.

## REVISIÓN DE LA LITERATURA

La FQ es una enfermedad que se hereda con patrón autosómico recesivo, cuya afección es multisistémica y origina manifestaciones clínicas en etapas muy tempranas de la vida. Los criterios clínicos clásicos para su diagnóstico son la elevación de los niveles de cloro en el sudor, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la insuficiencia pancreática exocrina.<sup>1-4</sup>

En México la tasa de prevalencia es de 16 por cada 100,000 nacidos tamizados, lo cual permite estimar una incidencia de 1:6,273 recién nacidos. Según lo reportado por la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística, la incidencia en México es de 1:8,000 nacidos vivos.<sup>5,6</sup> En el país sólo 27% de los pacientes alcanzan la vida adulta, según la información registrada por dicha asociación. Acorde con lo reportado por la Dra. Bustamante y col., que siguieron una cohorte de pacientes de 2000 a 2020, la supervivencia fue de 21.3 años.<sup>7</sup>

En 1989 el Dr. Lap Chee Tsui y su equipo descubrieron el gen responsable de la fibrosis quística, que se localiza en el brazo largo del cromosoma 7, *locus* 31.2; que codifica para la proteína reguladora de conductancia transmembrana;<sup>8,9</sup> se han descrito más de 2,000 mutaciones hasta la fecha, con diferentes efectos en la síntesis, la función y la estabilidad de la proteína CFTR; sin embargo, a nivel mundial la mutación más frecuente está dada por la delección de una fenilalanina en la posición p.Phe508del.<sup>10-13</sup> Esta proteína se expresa en la luz del epitelio y regula la secreción de electrolitos



activada por adenosín monofosfato cíclico y calcio intracelular, siendo así la vía de salida del cloro intraluminal; también juega un rol en el control de la actividad del canal de sodio epitelial y en el transporte del bicarbonato, y se le reconoce un papel en el metabolismo de los lípidos de las membranas celulares.<sup>14,15</sup>

Los efectos de las mutaciones más comunes se han clasificado en seis grupos, pero para fines de este capítulo sólo se describe como ejemplo el grupo II, que es al que pertenece la mutación p.Phe508del. En este grupo se contemplan las mutaciones que generan un defecto en el procesamiento de la proteína CFTR, provocándole un mal plegamiento y una falla en la maduración y el transporte hacia la superficie celular, conduciéndola así a una degradación del proteosoma.

Continuar el estudio que permita comprender a profundidad el proceso de síntesis de este canal transmembrana conlleva al encuentro de nuevos tratamientos para la enfermedad.<sup>16,17</sup>

Las pautas internacionales para establecer el diagnóstico de FQ son el tamizaje neonatal más la demostración de la disfunción de CFTR, sea a través de la medición alterada de los niveles de cloro en el sudor o bien de la determinación de la proteína asociada a pancreatina; también se puede documentar alguna de las mutaciones que causan la enfermedad.

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) tiene un lineamiento técnico-médico para la detección y la atención integral de las enfermedades metabólicas congénitas, que en su edición 2020 contempla a la fibrosis quística. En este documento se plasma la logística para lograr el tamizaje neonatal y se contemplan dos mediciones de tripsinógeno inmunorreactivo antes del trigésimo día de vida extrauterina.

Idealmente, la primera muestra de sangre del talón se toma entre el tercero y el quinto días de vida. En el lineamiento institucional se contempla que un valor de corte mayor al percentil 99 es positivo para sospecha de FQ, ya que esta elevación traduce bloqueo parcial o completo de los canales pancreáticos y redirección hacia la circulación sanguínea de la enzima. El IMSS contempla valores  $\geq 57.8$  ng/mL por fluorimetría y valores  $\geq 90.8$  mg/L cuando se mide a través de la técnica de microElisa o ensayos colorimétricos. En el caso de una primera muestra con resultado positivo, se debe proceder a la toma de una segunda muestra, que deberá ser tomada entre los días 15 y 30 de vida; el valor de corte considerado como positivo en esta medición es el del percentil 95  $\geq 37.7$  mg/mL y  $\geq 70.1$  mg/L, respectivamente.<sup>18</sup>

En este punto, con dos mediciones positivas de tripsinógeno inmunorreactivo a principios del segundo mes de vida extrauterina se llega a la definición de caso probable de fibrosis quística, de modo que el paciente debe ser referido a un centro de diagnóstico para realizar la medición de cloro en el sudor por iontoforesis con pilocarpina. Ante un resultado  $\geq 60$  mmol/L lo conducente es iniciar el tratamiento, darle seguimiento a este paciente con FQ y realizar un estudio de biología molecular para tratar de identificar las mutaciones responsables de la enfermedad. El resultado de cloro en sudor entre 30 y 59 mmol/L se debe interpretar como un resultado dudoso; la sugerencia en esta circunstancia es repetir la medición y realizar un estudio molecular para intentar corroborar el diagnóstico de FQ. Con mediciones  $\leq 29$  mmol/L es improbable que el niño tenga tal patología.

Los mexicanos tienen una estructura genética compleja. En el estudio de Chávez Saldaña y col. se identificaron las mutaciones más frecuentes en la población; la p.Phe508del ocupa el primer lugar, seguida de p.G542X, p.N1303K, p. R553X y p.G551D; es muy importante intentar identificar alguna de ellas para la confirmación del diagnóstico.<sup>19</sup>

Se plantea como objetivo realizar todo lo anterior en un lapso de 60 días. La importancia del tamizaje neonatal es cumplir la encomienda de hacer diagnósticos oportunos y brindarles a los pacientes la oportunidad de un manejo inicial preventivo de comorbilidades, un mejor crecimiento, un apegado monitoreo microbiológico y una disminución de las complicaciones potenciales.

Las manifestaciones clínicas de la FQ son variadas y multisistémicas; se pueden identificar diferencias de acuerdo con la edad; por ejemplo, en la etapa de recién nacido son frecuentes el íleo

meconial, la ictericia prolongada y la enfermedad hemorrágica. En las etapas posteriores predominan las manifestaciones respiratorias, la diarrea, la malabsorción y las alteraciones del crecimiento y el desarrollo.

Específicamente hablando de las manifestaciones respiratorias, hay tos crónica, sinusitis crónica, poliposis nasal y congestión, neumonías recurrentes, bronquiectasias, atelectasias, infección crónica por *Pseudomonas*, hemoptisis, insuficiencia respiratoria crónica, hipertensión pulmonar y neumotórax, entre otras.

La fisiopatogenia de la enfermedad pulmonar relacionada con la FQ está dada porque la disfunción del canal de cloro modifica las propiedades reológicas del moco, confiriéndole un alto contenido de mucina y DNA, lo cual disminuye la hidratación de la capa superficial del moco de la vía aérea, dificultando su depuración por parte del aparato mucociliar. En este moco espeso pueden quedar embebidos microorganismos y varias partículas, aumentando aún más la viscosidad del moco, lo cual genera una respuesta inflamatoria persistente y nociva, con niveles altos de interleucinas 6 y 8, y factor de necrosis tumoral alfa, que a su vez estimulan a los neutrófilos, favoreciendo la producción de mucina y elastasa, que a su vez desencadena daño estructural de la pared bronquial. En el escenario clínico de la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, la activación neutrofílica que conduce a la liberación de radicales libres de oxígeno modifica la actividad y el efecto de algunos antibióticos, favoreciendo la producción de alginato por parte de cepas mucoides.<sup>20</sup>

Otras alteraciones fisiopatogénicas pulmonares se identifican en la disfunción de los macrófagos alveolares, ya que el aumento de la elastasa y los radicales libres disminuye su actividad bactericida secundaria a alteraciones de la señalización y la internalización de bacterias, y altera la maduración lisosómica.<sup>21-23</sup> El deterioro progresivo de la función pulmonar y la colonización crónica de la vía aérea son las principales causas de complicaciones y mortalidad de los pacientes con FQ.

A nivel digestivo se observa prolapso rectal, insuficiencia pancreática exocrina, esteatorrea, pancreatitis, diabetes relacionada, cirrosis biliar focal, colestasis y falla hepática. Existen muchas y variadas manifestaciones de esta enfermedad, pero sólo se pretende dar algunos ejemplos de las más reportadas y relacionadas con una mayor morbilidad.

El seguimiento de estos pacientes requiere varias segundas especialidades pediátricas. Idealmente la atención se debe otorgar cada dos meses, y se debe llevar un apegado control de su crecimiento y desarrollo, la medición y el monitoreo de los parámetros nutricionales clínicos y de laboratorio, el conocimiento de la colonización microbiológica de la vía aérea para una toma de decisiones congruente con el aislamiento identificado y el seguimiento de la función pulmonar, la exploración torácica y el monitoreo imagenológico del tórax para estadificación. De igual forma, se requiere vigilar el apego al cumplimiento de los esquemas de vacunación propios para cada grupo etario y solicitar interconsultas complementarias cuando sea necesario, por ejemplo, de cardiología para conocer las cifras de presión pulmonar y los índices de funcionalidad del ventrículo derecho, de otorrinolaringología cuando se sospecha poliposis nasal, de endocrinología en el caso de alteraciones de la glucemia, entre otras medidas y abordajes que de acuerdo con la evolución personalizada de cada paciente resulten necesarios.

La piedra angular del manejo neumológico incluye la aerosolterapia y la fisioterapia, las cuales son complementarias para lograr el objetivo de mantener la vía aérea libre de secreciones. La terapia con aerosoles comprende la nebulización con alfadornasa, una enzima capaz de romper las cadenas de DNA liberadas por los neutrófilos y las bacterias responsables del incremento de la viscosidad del moco, que se aplica a razón de 2.5 mg sin diluir; a permanencia se ha identificado una mejoría en los parámetros de función pulmonar (VEF<sub>1</sub>).<sup>24</sup> Al nebulizar agentes osmolares, como la solución salina hipertónica a 7%, se busca restaurar la superficie líquida de la luz de la vía aérea, mejorando el aclaramiento mucociliar; se recomienda aplicar dos veces al día. La fisioterapia respiratoria debe



ser constante dos veces al día y más frecuente en los eventos de exacerbación pulmonar; se debería iniciar en etapas tempranas de la vida y ser constante durante toda la vida de los pacientes.<sup>25,26</sup>

La terapia antibiótica tiene el objetivo primordial de prevenir la infección crónica de la vía aérea o bien intentar erradicarla o controlarla, lo cual lleva a una mayor sobrevida de la niñez con FQ. Las pautas necesarias para su uso indican que las dosis y los tiempos de administración requeridos son mayores en estos pacientes, y que las vías de administración son variadas y dependen del microorganismo identificado, así como del estado clínico del paciente. La vía inhalada ofrece la ventaja de alcanzar un mayor depósito local y, por lo tanto, menos riesgos de toxicidad a otros niveles.<sup>27-29</sup>

Aún no existe la disponibilidad de terapia génica sistemática para los individuos portadores de FQ en el país.

La revisión de la literatura acerca de la FQ brinda la oportunidad de ubicarse en el contexto complejo que viven los pacientes afectados y sus familiares cercanos por los múltiples y constantes cuidados a los que deben ser sometidos estos niños. Para lograr mejores calidad y esperanza de vida se puede dar paso a la crónica de la instauración de la clínica de manejo integral para la atención de niños con FQ.

## **INSTAURACIÓN DE LA CLÍNICA DE FIBROSIS QUÍSTICA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL “SIGLO XXI”**

Como antecedente histórico importante, el sismo de 1985 causó grandes y desafortunadas afectaciones en la infraestructura y el personal del CMN “Siglo XXI” de aquel tiempo, por lo que se hizo necesaria su reconstrucción y un periodo de readaptación hasta que finalmente se logró reiniciar las labores asistenciales con formalidad en el nuevo edificio del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” el 27 de abril de 1992.

Para esta nueva etapa, la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) se planteó como propósito fundamental otorgar servicios con el concepto de atención médica integral con un enfoque holístico, es decir, atención a la salud de la niñez y la adolescencia a manera de un conjunto de acciones de prevención secundaria y terciaria encaminadas a la mejoría de la calidad de vida.

Como es de esperarse, en la medida en que cada servicio de la División de Especialidades Médicas ha ido evolucionando y se ha consolidado han surgido nuevos enfoques de mejora continua y se ha hecho necesaria la puesta en marcha de programas específicos de atención en respuesta a problemas particulares de salud.

A partir de 1998 se realizó la integración de Hospitales Generales de Zona correspondientes al área de influencia del Hospital de Pediatría, estableciéndose los criterios de referencia y contrarreferencia para la atención de los pacientes con padecimientos complejos, entre ellos la fibrosis quística.

Ha sido necesaria la actualización de dichos criterios de referencia y contrarreferencia que vinculen a las patologías complejas que padece la población derechohabiente pediátrica y a los diferentes niveles de atención que ofrece el IMSS para la oferta de servicios integrados y articulados. Un claro ejemplo es el advenimiento del tamiz neonatal para FQ que contempla la medición de la tripsina inmunorreactiva en una muestra de sangre de talón de los recién nacidos sobre papel filtro, con la finalidad de llevar a cabo un diagnóstico temprano y oportuno de la FQ; también se requiere la medición de cloruros en sudor y un estudio genético. El principal motivo de consulta para envío a tercer nivel de atención por clínica son la tos crónica y las neumonías recurrentes, acompañadas con frecuencia de diarrea crónica y distintos grados de desnutrición, y en pocas ocasiones por íleo meconial e hiperbilirrubinemia.

De acuerdo con la patología específica, se va identificando al coordinador del grupo médico interdisciplinario que atenderá al paciente, además de la intervención necesaria del médico pediatra y de los segundos especialistas en pediatría. En el caso de la fibrosis quística se considera que



la figura médica que tiene la responsabilidad de integrar todas las opiniones de los diferentes profesionales de salud es el neumólogo pediatra, quien es la figura encargada de coordinar las intervenciones médicas y los aspectos relacionados con el padecimiento que motiva la atención en la UMAE.

Desde su fundación, el Departamento de Neumología e Inhaloterapia de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN “Siglo XXI” le ha dado atención y seguimiento a los pacientes pediátricos con sospecha y diagnóstico confirmado de fibrosis quística, pero con el devenir del tiempo y las experiencias generadas con este tipo de patologías se vislumbró como una necesidad la oferta de una atención que favoreciera la comunicación entre los médicos y los paramédicos que los atendían, y se buscó también favorecer una logística más sencilla para que los pacientes y sus familiares pudieran acudir a las múltiples consultas que su seguimiento amerita. De ese modo surgió la iniciativa de formar una Clínica de Atención Integral, mediante reuniones de trabajo y acuerdos entre el equipo de trabajo, que inició labores con un programa piloto de atención en el segundo semestre de 2014; la integración de la Clínica de Fibrosis Quística se formalizó con un acta constitutiva en marzo de 2016.

La clínica de FQ persigue los objetivos de generar recomendaciones acerca de la medicina basada en evidencia acerca del tratamiento integral de los pacientes pediátricos con FQ; realizar trabajos de investigación relacionados con aspectos importantes y frecuentes de la población, en relación con la evolución clínica, microbiológica y de la función pulmonar, las comorbilidades y la rehabilitación pulmonar; difundir las experiencias obtenidas para reproducir un modelo eficiente y mejorarlo; e incidir en las comorbilidades y las complicaciones potenciales para incrementar la sobrevida y lograr conjuntamente una mejor calidad de vida para los pacientes.

La Clínica de Fibrosis Quística del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” trabaja de manera multidisciplinaria en la atención de los pacientes de este hospital, con la participación de los médicos no fumadores de neumología Dra. Adriana del Carmen Luna Castañeda, Dra. Brenda Aguilar Viveros, Dra. Blanca Estela Martínez Martínez, Dr. Juan Carlos Marín Santana, Dr. José Raúl Meléndez Navarro y Dra. Laura Patricia Thomé Ortiz; participan también los gastroenterólogos pediatras Dra. Andrea Huerta Tecanhuey y Dr. Rafael Álvarez González, la Lic. en Nutrición Claudia Mercado Villa, la Dra. en Ciencias y Psic. Índira Judith Arreguín, y la fisioterapeuta Elvia Lizette González Rubio Romero.

En octubre de 2022 en la UMAE se atendían un total de 44 pacientes con FQ, de los cuales 23 son hombres (52.3%); la edad media en el momento del diagnóstico era de 15 meses y la edad promedio del grupo era de 9.5 años (mínima de 13 meses y máxima de 17 años 11 meses).

Cuatro pacientes (9%) llegaron con diagnóstico por tamizaje por tripsinógeno inmunorreactivo, vigente en todo el IMSS a partir de 2020; 89% de los pacientes ya contaban con estudio genético. Congruente con lo reportado, la mutación más frecuente fue p.Phe508del en condición de heterocigotos. Los estados de referencia son Ciudad de México (34%), Veracruz (20%), Querétaro y Puebla (13.6% cada uno), Morelos (11%), Chiapas y Oaxaca (4.4% cada uno).

Respecto al estado nutricional, 23 pacientes tenían un índice de masa corporal menor de 19 que los ponía en riesgo nutricional, dos niños tenían obesidad y el resto de la población mostró un estado nutricional adecuado. La función pulmonar mostró un volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) > 80% en 8 pacientes (18.1%), de 79 a 50% en 11 (25%) y menor de 50% en 7 pacientes (15.9%).

En 72.7% del grupo de niños con FQ había colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*; a partir del ingreso se le otorgó a los pacientes tratamiento supresivo con tobramicina inhalada. Tres pacientes mostraron colonización intermitente por *Pseudomonas aeruginosa*, por lo que se les brindó un esquema de erradicación.

Con la intención de cumplir con el modelo holístico de atención integral y con la visión de la mejora continua, se han realizado diversos ajustes en la organización del trabajo y la logística de



los servicios involucrados para la atención médica de los niños con FQ. Los pacientes con fibrosis quística fueron agrupados para ser atendidos los días lunes de cada semana en el área de neumopediatría del edificio de la consulta externa de la UMAE, organizados por subgrupos de atención en los diferentes lunes de cada semana; las citas se agendaron de acuerdo con el microorganismo identificado por cultivos colonizadores de la vía aérea.

La logística de trabajo propuesta para sistematizar una atención integral del paciente con FQ consiste en brindar atención en dos consultorios y en el Laboratorio de Fisiología Pulmonar.

Se discutirán casos y tomarán decisiones conjuntas y colegiadas cuando sea necesario; los casos serán evaluados de manera interdisciplinaria, y se promoverá la discusión clínica con elaboración de minuta de acuerdos y compromisos.

Actividades específicas de la clínica:

1. Atención bimestral programada de los pacientes, separándolos de acuerdo con el microorganismo responsable de la colonización crónica de la vía aérea y los cultivos negativos.
2. Como parte de la valoración se lleva a cabo lo siguiente:
  - a. Evaluación funcional respiratoria por medio de espirometría, pudiendo extenderse a otras pruebas, dependiendo de cada paciente
  - b. Evaluación nutricional y gastroenterológica: se llevarán a cabo la somatometría, el recordatorio alimenticio, el interrogatorio de hábitos alimenticios y el patrón intestinal, con la finalidad de establecer un diagnóstico nutricional y una intervención personalizada según las características y las necesidades de cada paciente.
  - c. Valoración neumológica: se investigarán los síntomas experimentados por el paciente, así como la percepción del estado clínico del paciente por parte del padre o el tutor, mediante una exploración física completa. Evaluación clínica-radiológica estandarizada.
  - d. Evaluación por parte del personal de psicología y salud mental.

En los casos necesarios se solicitarán interconsultas complementarias y servicios de apoyo para la complementación diagnóstica.

Cuando se decide por máximo beneficio que es necesario el ingreso del paciente a la clínica de cuidados paliativos se hace una reunión informativa para orientar y sensibilizar a los familiares.

Algunas de las condiciones médicas y las comorbilidades que deben hacer contemplar como necesaria la intervención de la clínica de cuidados paliativos en el contexto de los niños con FQ son el neumotórax recurrente y refractario, la hemoptisis recurrente, la  $FEV_1 < 30\%$  del predicho en las pruebas de función pulmonar, la presencia de hipertensión pulmonar severa, la imposibilidad de mantener la compensación metabólica por acidosis respiratoria crónica o bien la ausencia de reversión de la exacerbación pulmonar a pesar del manejo antibiótico apropiado.

## TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN ELABORADOS

Además de las labores asistenciales se realizan actividades académicas y de investigación, con el propósito de generar conductas normativas dirigidas al hospital y de retroalimentación también para los otros niveles de atención.

A continuación se describen algunas tesis y trabajos de investigación que forman parte de la historia de la clínica de FQ, además de que está en proceso de consolidación una línea de investigación con este tópico.

En 2017 se graduó la Dra. Érika Guadalupe Leija López con la tesis “Percepción de la calidad de vida evaluada por un cuestionario de calidad de vida en FQ revisado-R y su relación con el  $FEV_1$  en pacientes pediátricos con diagnóstico de fibrosis quística en un hospital de tercer nivel”, en la que también participaron el Dr. Osvaldo Ramírez Diosdado, la Dra. María Elena Yuriko Furuya Meguro y el Dr. Mario Humberto Vargas Becerra.

Este trabajo, por demás creativo, define la calidad de vida como la percepción personal que tiene un individuo de su situación en la vida, dentro de su contexto cultural y de su marco de valores, y la relación que establece de éstos con sus objetivos, expectativas, valores e intereses. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un constructo que mide el impacto que tiene en la calidad de vida de un paciente su estado de salud y todos los tratamientos que amerita para mantener su salud. La CVRS permite valorar la enfermedad desde la perspectiva del paciente, ya que él aporta la información para su evaluación. El paciente informará cómo se siente, qué es lo que en su percepción puede hacer y qué actividades no, además del valor que tienen para él las posibilidades y las limitaciones con las que vive, además de la manera en la que las afronta y se van modificando en el transcurso del tiempo.

La medición de la CVRS se ha empleado para calcular los costos intangibles de la enfermedad y también para prevenir la supervivencia o la tasa de ingresos hospitalarios; en otra vertiente, puede ayudar a comprender la falta de relación con la percepción de mejoría de los pacientes, a pesar de haber sido objetivada con la medición de parámetros tradicionales.

Para lograr el objetivo de este trabajo de investigación se eligió la aplicación de un cuestionario de calidad de vida en FQ revisado con una variante para niños de 6 a 13 años de edad, que contempla cinco dominios genéricos: síntomas, actividad, psicología o emociones, energía/astenia y dominio social, y se le agregan cuatro dimensiones específicas de FQ: alteraciones alimentarias, imagen corporal, síntomas y carga del tratamiento.

Existe un cuestionario para pacientes y para padres de familia o cuidadores primarios. El cuestionario de calidad de vida en FQ revisado para las personas mayores de 14 años contempla 12 dominios: seis valoran los aspectos generales de la CVRS —capacidad física, limitaciones de rol, vitalidad, percepción de la salud, estado emocional y aislamiento social— y seis evalúan los dominios específicos de la FQ, como son la imagen corporal, los problemas con la alimentación, la carga del tratamiento, los problemas de peso, los síntomas respiratorios y los síntomas digestivos.

También se realizaron espirometrías para obtener la medición del VEF<sub>1</sub>, la capacidad vital forzada y el FEV<sub>1</sub>/capacidad vital forzada, y se compararon los resultados del cuestionario en cada dominio con los resultados de la espirometría para determinar si existía relación entre ellos a través del coeficiente de correlación de Pearson. En este trabajo se incluyeron 18 pacientes; se obtuvieron en total 29 cuestionarios, de los cuales 18 fueron aplicados a pacientes de entre 6 y 16 años de edad, y 11 cuestionarios correspondieron a las respuestas de los padres o los cuidadores primarios de los pacientes de entre 6 y 13 años de edad.

Se obtuvo una correlación significativa del VEF<sub>1</sub> en el dominio de capacidad física, imagen corporal y carga del tratamiento; por otro lado, no hubo una asociación significativa entre el dominio respiratorio y los parámetros de la espirometría. Al comparar los puntajes del cuestionario entre los padres y los pacientes se obtuvo una correlación importante en los dominios objetivos, como el de condición física, el corporal, el respiratoria y el digestivo.

Los resultados obtenidos de la UMAE en esta tesis plantean algunas diferencias respecto a otros estudios de los países desarrollados, que pueden ser achacados a la idiosincrasia diferente de nuestra población, los genotipos y los fenotipos diferentes, y el hecho de que el universo de pacientes con el que se trabajó es pequeño. Se contempla la necesidad de ampliar la muestra en un futuro mediato.

En 2018 se terminó la tesis “Características clínicas, genéticas, radiológicas y microbiológicas de los pacientes atendidos en la clínica de fibrosis quística del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, en la que intervienen la Dra. Margarita Zamora Ramos, la Dra. Brenda Aguilar Viveros, el Dr. Horacio Márquez González y la Dra. Laura Patricia Thomé Ortiz.

El objetivo de este trabajo es hacer una descripción completa de la población blanco de la clínica de FQ. Los objetivos específicos incluyen conocer las características clínicas, epidemiológicas,



genéticas, microbiológicas y respiratorias de los pacientes con fibrosis quística, medir el grado de afectación respiratoria a niveles radiográfico y tomográfico, y mediante pruebas de función respiratoria (FEV<sub>1</sub>) conocer los medicamentos empleados, describir las comorbilidades (insuficiencia pancreática, diabetes mellitus, enfermedad por reflujo gastroesofágico) e identificar las causas más comunes de exacerbación pulmonar mediante resultados de cultivos microbiológicos.

Como parte de lo reportado en los resultados de esta tesis se describieron las características de 51 pacientes que cumplieron con los diagnósticos de inclusión, se identificó una prevalencia de 52.9% en el sexo femenino, la mediana de edad fue de 10 años y la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 15 meses. La entidad federativa que con mayor frecuencia enviaba pacientes portadores de FQ era Veracruz, seguida de la Ciudad de México y Querétaro con 23.5, 19.6 y 15.7%, respectivamente.

La escolaridad predominante de los pacientes fue la educación primaria en el momento de esa intervención, con 31%, seguida de abandono escolar en 23% de la población.

El estado nutricional se determinó de acuerdo con la definición de Federico Gómez para desnutrición aguda y Waterloo para desnutrición crónica; se reportaron desnutrición aguda leve en 27%, desnutrición aguda moderada en 14%, estado nutricional normal en 12%, desnutrición crónica severa en 10% y desnutrición crónica moderada y leve en 8% en cada una, como las más frecuentes.

Se revisó la función respiratoria según los valores obtenidos por espirometría (FEV<sub>1</sub>), la edad y la cooperación; quedaron fuera 19 pacientes. De los pacientes que realizaron la prueba, el grupo más numeroso tuvo afectación respiratoria leve en 20% (n = 7) de los casos, seguido de afectación grave en 16% (n = 8).

Se determinó la presión sistólica en la arteria pulmonar en 24 pacientes (47% del universo de población que se contempló). Entre los hallazgos más representativos se incluye que 27% de la población presentaron una presión sistólica en la arteria pulmonar normal, 14% tuvieron hipertensión arterial pulmonar moderada y 6% mostraron hipertensión arterial pulmonar leve.

En la descripción de la terapéutica otorgada se describió que 100% de la población recibió salbutamol, seguido casi en su totalidad de alfadornasa (50 pacientes) y 82% con solución hipertónica (n = 42). En 57% del total de pacientes no se requirió administrar oxígeno suplementario, y se indicó el suplemento continuo en 17%, seguido del uso nocturno en 14%.

Al analizar la calidad de vida mediante la escala de Shwachman de los pacientes, se encontró que 30% de la población tenían un estado clínico excelente, 20% tenían un buen estado clínico y 18% tenían una afectación severa de su condición clínica.

Respecto al análisis de los estudios tomográficos, mediante la escala de Bhalla se encontró que 35% de la población estaban en excelente estado y 25% estaban en buen estado. Este análisis se complementó mediante una evaluación radiográfica y la medición de la escala de Brasfield; se estudiaron en total 48 radiografías, en las que el puntaje mínimo fue de 3 y el máximo fue de 24 puntos. El análisis de estos resultados ubica los puntajes menos favorecedores en los pacientes de mayor edad o en aquellos con una marcada sintomatología. La gran dispersión encontrada equivale a la heterogeneidad de la población en la presentación de la enfermedad, pues se ha contado con pacientes sin manifestaciones pulmonares y con niños y adolescentes con un marcado daño pulmonar y un alto grado de complicaciones.

La mayoría de los pacientes presentaron colonización crónica en 79% de los casos. De acuerdo con lo reportado en la literatura internacional, en la vía aérea de los pacientes se identificaron *Pseudomonas* en 33 pacientes, seguido de *Staphylococcus aureus* y en tercer lugar *Escherichia coli*.

En el análisis de los resultados y la discusión como puntos muy relevantes se encuentra la necesidad de mejorar las intervenciones nutricionales para impactar en el incremento de la esperanza de vida de los niños con FQ, ya que la combinación de diagnóstico tardío y mal estado nutricional es determinante para las comorbilidades que acompañan a esta enfermedad. También se considera

relevante mencionar que se identificó un deterioro del VEF<sub>1</sub> en etapas más tempranas y más severo que el informado en los países desarrollados; sólo 14% de los niños tenían un FEV<sub>1</sub> > 80%.

La afectación del estado clínico identificada como grave o severa estaba presente en los pacientes que habían fallecido; se caracterizaba por desnutrición, daño pulmonar documentado por imagenología y afección del FEV<sub>1</sub> con obstrucción severa.

En el momento actual, ya con mejores condiciones pospandemia por COVID-19, está pendiente de aceptación por parte de los comités de ética y de investigación de la UMAE la línea de investigación que lleva por título “Pronóstico de los pacientes pediátricos con diagnóstico de FQ atendidos en el Servicio de Neumología Pediátrica del Hospital de Pediatría del CMN “Siglo XXI”. Este trabajo de investigación, igual que la clínica de FQ, son coordinados en el momento actual por la Dra. Adriana del Carmen Luna Castañeda con el trabajo colaborativo y en equipo del resto de los médicos adscritos del Departamento de Neumología e Inhaloterapia.

El diagnóstico oportuno de FQ mediante el tamizaje neonatal disminuye la morbimortalidad y las discapacidades asociadas, así como el costo de la atención médica de estos pacientes. En los últimos 50 años, en los países desarrollados ha evolucionado considerablemente la sistematización del manejo clínico y del seguimiento de estos pacientes; se han consolidado redes de centros especializados en la atención de la FQ, de tal manera que se han ido generando conocimiento y experiencia, y estableciendo protocolos terapéuticos que han tenido un impacto positivo en el pronóstico y la sobrevivencia de los pacientes, lo cual es el objetivo que persigue esta línea de investigación. El diseño del estudio fue el de una cohorte ambispectiva, realizado en una etapa retrospectiva de marzo de 2022 a agosto 2022 y una etapa prospectiva de septiembre de 2022 a septiembre 2027 en el Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del CMN “Siglo XXI”. En este trabajo todos los pacientes menores de 18 años de edad, de ambos géneros con diagnóstico confirmado de fibrosis quística, que eran atendidos desde la fecha de aprobación de este estudio hasta septiembre de 2027 en la clínica de FQ tendrán un seguimiento. La experiencia de esta clínica de manejo integral es ya de ocho años. Se busca medir los protocolos de diagnóstico y tratamiento actuales del servicio, reportar la experiencia del grupo, evaluar áreas de oportunidad y con miras hacia la mejora continua.

Actualmente se considera que la educación y la integración de la familia al cuidado de los niños con fibrosis quística aumenta el impacto positivo de la atención brindada en hospitalización y de forma ambulatoria, ya que las enfermedades como la que nos ocupa son de atención paliativa e incluyen múltiples tratamientos, ejercicios y ajustes en la alimentación, lo cual genera un impacto potencial en las diferentes dinámicas familiares. Su atención requiere un verdadero enfoque holístico, por lo que la propuesta es considerar al paciente en el centro de un diagrama, con su familia a su lado y el personal médico y paramédico en la periferia para contenerlos y orientarlos, ofreciendo una atención empática, creativa, humana e individualizada en cada contexto familiar.

## REFERENCIAS

1. **Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ:** Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005;352(19):1992-2001.
2. **Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V et al.:** An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellany. *J Cyst Fibros* 2011;10(2):71-85.
3. **Bierlaagh MC, Muilwijk D, Beekman JM, van der Ent CK:** A new era for people with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2021;180(9):2731-2739.
4. **Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC:** Cystic fibrosis. *Lancet* 2021;397(10290):2195-2211.
5. **Scotet V, L’Hostis C, Férec C:** The changing epidemiology of cystic fibrosis: incidence, survival and impact of the *CFTR* gene discovery. *Genes (Basel)* 2020;11(6).
6. Asociación Mexicana de Fibrosis Quística: *Sobre fibrosis quística*.
7. **Bustamante AE, Fernández LT, Rivas LC, Mercado LR:** Disparities in cystic fibrosis survival in Mexico:

- impact of socioeconomic status. *Pediatr Pulmonol* 2021;56(6):1566-1572.
8. **Dickinson KM, Collaco JM:** Cystic fibrosis. *Pediatr Rev* 2021;42(2):55-67.
  9. **Lay SG:** Genética y fibrosis quística: desde el gen CFTR a los factores modificadores. *Neum Ped* 2010;5(1):4-9.
  10. **Lezana J:** *Fibrosis quística. Guías para el diagnóstico y tratamiento*. 2ª ed. México, Intersistemas, 2015.
  11. **Orozco L, Salcedo M, Lezana JL, Chávez M, Valdez H et al.:** Frequency of delta F508 in a Mexican sample of cystic fibrosis patients. *J Med Genet* 1993;30(6):501-502.
  12. **Yokoyama E, Lezana JL, Viguera VRM, Rojas CJ, Saldaña ÁY et al.:** Genotype-phenotype correlation in a sample of Mexican patients with cystic fibrosis. *Rev Invest Clin* 2013;65(6):491-499.
  13. **Orozco L, Chávez M, Saldaña Y, Velázquez R, Carnevale A et al.:** Cystic fibrosis: molecular update and clinical implications. *Rev Invest Clin* 2006;58(2):139-152.
  14. **Hanssens LS, Duchateau J, Casimir GJ:** CFTR protein: not just a chloride channel? *Cells* 2021; 10(11).
  15. **Vega L:** CFTR: Más que un canal de cloro. *Neum Ped* 2010;5:10-14.
  16. **Férec C:** Cystic fibrosis: from gene discovery to precision medicine. *Med Sci* 2021;37(6-7):618-624.
  17. **Chen Q, Shen Y, Zheng J:** A review of cystic fibrosis: basic and clinical aspects. *Animal Model Exp Med* 2021;4(3):220-232.
  18. **Lineamiento técnico médico para la detección y atención integral de enfermedades metabólicas congénitas.** IMSS, Dirección de Prestaciones Médicas, Unidad de Atención de Atención Primaria a la Salud, Coordinación de Atención Primaria a la Salud en el Primer Nivel, Unidad de Comunicación Social, 2020.
  19. **Chávez SM, Yokoyama E, Lezana JL, Carnevale A, Macías M et al.:** CFTR allelic heterogeneity in Mexican patients with cystic fibrosis: implications for molecular screening. *Rev Invest Clin* 2010;62(6):546-552.
  20. **Linnane B, Walsh AM, Walsh CJ, Crispie F, O'Sullivan O et al.:** The lung microbiome in young children with cystic fibrosis: a prospective cohort study. *Microorganisms* 2021;9(3).
  21. **Averna M, Melotti P, Sorio C:** Revisiting the role of leukocytes in cystic fibrosis. *Cells* 2021;10(12).
  22. **Lara RS, Holbrook J, Jarosz GHH, Peckham D, McDermott MF:** Dysregulated signalling pathways in innate immune cells with cystic fibrosis mutations. *Cell Mol Life Sci* 2020;77(22):4485-4503.
  23. **Turton KB, Ingram RJ, Valvano MA:** Macrophage dysfunction in cystic fibrosis: nature or nurture? *J Leukoc Biol* 2021;109(3):573-582.
  24. **Yang C, Montgomery M:** Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;3: CD001127.
  25. **Morrison L, Milroy S:** Oscillating devices for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;4:CD006842.
  26. **Wilson LM, Morrison L, Robinson KA:** Airway clearance techniques for cystic fibrosis: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD011231.
  27. **Girón MRM, García CM, Diab CL, Martínez VA, Martínez GM et al.:** Treatment of pulmonary disease of cystic fibrosis: a comprehensive review. *Antibiotics (Basel)* 2021;10(5).
  28. **Hurley MN, Smith S, Forrester DL, Smyth AR:** Antibiotic adjuvant therapy for pulmonary infection in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7:CD008037.
  29. **Cantón R, Máiz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A et al.:** Spanish consensus on the prevention and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bronchial infections in cystic fibrosis patients. *Arch Bronconeumol* 2015;51(3):140-150.





**IMSS**

## **CAPÍTULO V**

### **Clínica de atención integral de diabetes; logros y retos en el control metabólico de la población pediátrica**

Aleida de Jesús Rivera Hernández, Mónica Margarita Madrigal González, Hebert Huerta Martínez, Jéssica Velasco Soto, Elienay García Villanueva, María Elena Hernández Méndez





## INTRODUCCIÓN

**E**l presidente Manuel Ávila Camacho creó en 1943 por decreto el Instituto Mexicano del Seguro Social, concebido desde su nacimiento como un instrumento básico para el ejercicio de la seguridad social, dotado con la Ley Seguro Social, cuyo objetivo primordial es “garantizar el derecho a la salud”. En este tenor, los servicios en cuanto a la atención médica se han volcado a los diferentes grupos etarios y sociales que integran a la sociedad mexicana.

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se ha caracterizado desde su fundación por proteger al trabajador y a su familia a través de la prestación de servicios de seguridad, en particular médicos. Una tarea esencial del IMSS es otorgar atención médica sobre todo a grupos vulnerables, como los ancianos, las mujeres embarazadas y la población pediátrica (PP), que es la semilla en la que se cimienta el futuro del país.

Una de las patologías crónicas más comunes que afectan a la población pediátrica es la diabetes mellitus tipo 1 de origen autoinmunitario, es decir, que el sistema inmunitario destruye las células productoras de insulina. El descontrol glucémico tanto agudo como crónico condiciona un mayor deterioro de la salud del paciente y un impacto negativo en la dinámica familiar y la calidad de vida de la persona que vive con diabetes, por lo que es necesario un trabajo multidisciplinario por parte del sistema de salud, de aquí la importancia de la Clínica de Excelencia en Diabetes (CED), instrumento que permite enfrentar los retos en la atención médica de estos individuos, pues facilita la participación coordinada entre los distintos profesionales del equipo de salud involucrados en el proceso de atención del paciente pediátrico con diabetes, así como una interacción dinámica y constante con la familia (cuidador primario) y el paciente a través de un programa de educación en diabetes que fomenta el empoderamiento de su papel para autogestionar su condición médica y les proporciona las habilidades y destrezas que contribuyen al control de la diabetes. En conjunto, todas las estrategias implementadas en la CED están diseñadas para alcanzar los objetivos del control glucémico y metabólico recomendados para esta población.

## DESARROLLO DEL TEMA

### Transición epidemiológica

A nivel mundial la transición epidemiológica, planteada por primera vez en 1971,<sup>1</sup> ha implicado numerosos cambios en materia de salud-enfermedad, y en México esta transición, aunque paula-



tina, ha condicionado nuevos problemas para el Sistema Nacional de Salud, que tienen como eje una mayor prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas acompañadas de una menor mortalidad infantil por procesos infecciosos y menor fecundidad, lo cual ha condicionado la transformación del Sistema de Salud tanto a nivel mundial como en México.

El IMSS, no ajeno a la realidad de nuestra nación para enfrentar los cambios epidemiológicos del proceso salud-enfermedad y los nuevos retos en la atención médica de pacientes con padecimientos de alta complejidad y crónicos, desarrolló un sistema institucional de unidades médicas de tercer nivel de atención, denominadas Unidades Médicas de Alta Especialidad (UMAE), cuyo objetivo es “otorgar atención médica de alta especialidad con calidad y calidez a los usuarios, con oportunidad de atención y eficiencia, así como fomentar la educación y la investigación en salud, a través de una administración eficiente y transparente de los recursos institucionales”.

La UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, se fundó el 15 de marzo de 1963 con la misión de “otorgar atención médica de alta especialidad en padecimientos complejos a menores de 17 años de edad, con un liderazgo efectivo y un enfoque sistémico de atención sustentado en la investigación y la educación, garantizando la calidad y la seguridad de los pacientes”. El Departamento de Endocrinología Pediátrica, como parte de esta UMAE, y en este tenor, tiene la misión de “Otorgar atención médica de alta especialidad a la población pediátrica con padecimientos endocrinológicos”, entre los que destaca la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), la cual representa hasta el momento más de 90% de los casos de niños y adolescentes que viven con esta enfermedad.<sup>2</sup>

### **Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1**

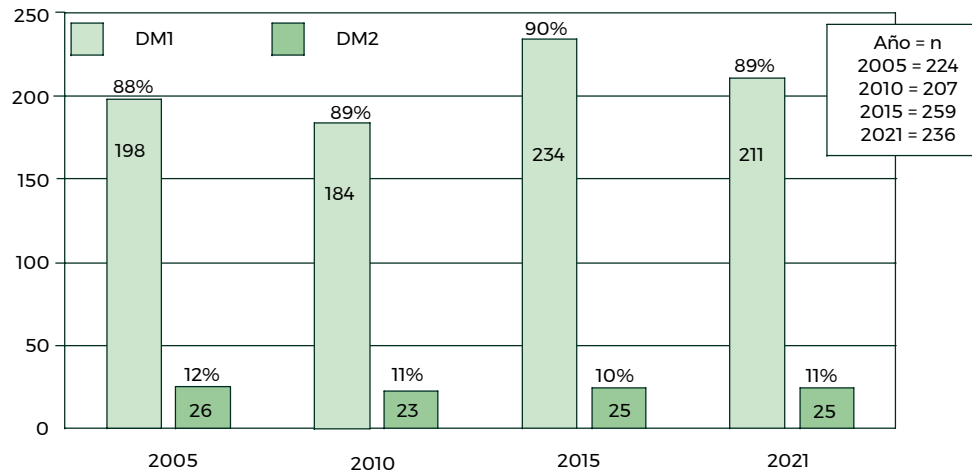
A nivel mundial la tasa de incidencia estandarizada varía de más de 30/100,000 por año en la población pediátrica de 0 a 14 años en lugares como Finlandia y la isla de Cerdeña, entre otros; en México, de acuerdo con los datos publicados por la Federación Internacional de Diabetes es de menos de 5/100,000 año.<sup>3</sup> Además, se ha reportado un incremento continuo de la incidencia de este tipo de diabetes en la población infantil de Europa de 3 a 4% anual,<sup>4</sup> sin diferencias por sexo o grupo etario, es decir, dividiéndolos de 0 a 4 años, de 5 a 9 años o de 10 a 14 años de edad.<sup>5</sup>

En México no existen datos acerca de la incidencia o prevalencia nacional de DM en población infantil. En el Departamento de Endocrinología Pediátrica de la UMAE se determinó la frecuencia anual de DM en los últimos quinquenios, y se observó una frecuencia similar en relación con la DM1 y la DM2 a la reportada en la literatura, con un predominio de DM1, dato que la convierte en la primera causa de atención médica (figura V-1).

Derivado de los datos anteriores, el Hospital de Pediatría, a través del Departamento de Endocrinología Pediátrica, implementó desde hace varias décadas la CED, para otorgar atención médica integral a las poblaciones infantil y adolescente que viven con diabetes, así como a sus familias.

### **Retos y logros en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1**

La DM1 es una enfermedad caracterizada por la destrucción autoinmunitaria de las células  $\beta$  del páncreas.<sup>6</sup> El tratamiento de esta patología, de acuerdo con las recomendaciones de la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*, requiere la aplicación de insulina con un esquema basal-bolo y la determinación de la glucemia capilar por parte del cuidador primario o del paciente al menos antes del desayuno, la comida y la cena; en ocasiones se debe determinar antes de hacer ejercicio, en días de enfermedad, con el objetivo de ajustar el tratamiento con insulina. Asimismo, requiere un plan de alimentación personalizado que permita un crecimiento y un desarrollo similares a los de un niño sano, y un programa de ejercicio estructurado y rutinario, además de un programa de educación en diabetes y apoyo conductual por profesionales de la salud mental, con el objetivo lograr un tratamiento intensivo para alcanzar las metas internacionales de control glucémico.<sup>7</sup> El control intensivo de la glucosa en el paciente pediátrico con DM1 está justificado por los



**Figura V-1.** Frecuencia anual de diabetes mellitus en el Departamento de Endocrinología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”. DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

resultados reportados en 1993 en el *Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)*, en relación con la prevención de las complicaciones crónicas asociadas a la diabetes; en este estudio se demostró que el control intensivo logró una reducción de 76% del riesgo de desarrollar retinopatía, nefropatía (34%) y neuropatía (69%), en comparación con el tratamiento convencional después de 6.5 años de seguimiento en prevención primaria.

Desde finales del decenio de 1960 el Dr. Pérez Pasten Lucio había comprendido la importancia del control glucémico, y en 1970, en colaboración con los médicos adscritos y el personal de enfermería, nutrición y trabajo social, iniciaron el primer “Campamento de Adiestramiento para Diabéticos Juveniles” (CADJ), una actividad cuyo objetivo era que en forma vivencial los padres y los pacientes recibieran educación práctica en aspectos relacionados con la alimentación, la aplicación de insulina y la hipoglucemia, entre otros. El CADJ se realizó de manera anual en el Centro Vacacional del IMSS (Oaxtepec o Metepec) en el verano de cada año a partir de entonces; es loable señalar que incluso en 1985, año del gran temblor que sacudió el Distrito Federal, se llevó a cabo.

Después de la publicación de los resultados del DCCT el manejo del paciente con DM1 cambió a nivel mundial. En el Departamento de Endocrinología del Hospital se inició con los esquemas de insulina basal-bolo intensivos, el monitoreo en el domicilio y la “sala de día”, un espacio en el cual educadoras en diabetes pertenecientes al personal de enfermería iniciaron la educación en diabetes en la consulta externa del Departamento de Endocrinología.

El programa educativo se impartía con base en tres etapas:

1. **Inicial (supervivencia):** aplicación de insulina, sistema de equivalentes, ejercicio, hipoglucemia y monitoreo de glucosa enfocado en habilidades y destrezas.
2. **Intermedia (profundidad):** conocimiento teórico y reforzamiento de habilidades y destrezas de los temas de la etapa inicial y complicaciones crónicas.
3. **Continua (avanzada):** se aprendía de temas como alcoholismo y sexualidad, entre otros.

Este programa se sustentaba en las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Americana de Educadores en Diabetes, y se impartía en forma individual y grupal en el decenio de 1990. Dicho programa, aunado al CADJ, contribuía desde diferentes ángulos a empoderar a la familia y al paciente de la relevancia de su papel en el resultado del control de la DM1.

Sin embargo, en la última década en la Clínica Excelencia de Diabetes del Departamento de Endocrinología, para mantenerse a la vanguardia, se han implementado las recomendaciones emitidas por la *Association of Diabetes Care and Education Specialists*, que propusieron un cambio en el modelo de educación en diabetes, enfocado en siete comportamientos, a través de los cuales se debe fomentar el autocuidado de la diabetes mediante conocimientos, habilidades y destrezas que el paciente con diabetes mellitus y su familia desarrollaran conforme avance el programa.<sup>8</sup> En el modelo actual se abordan los siguientes comportamientos

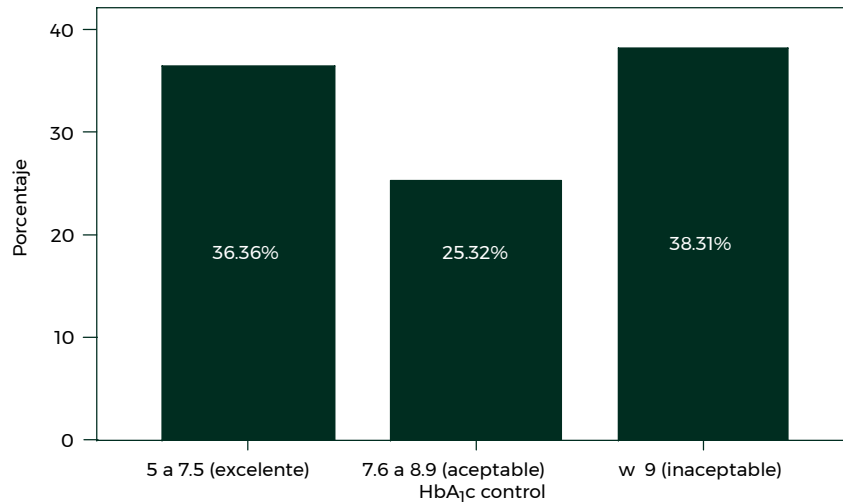
1. Alimentación saludable: al plan de alimentación personalizado del modelo pasado se agrega el registro de la alimentación, saber medir porciones y leer etiquetas, entre otros.<sup>9</sup>
2. Mantenimiento de la actividad, con la consigna de realizar actividad física estructurada con frecuencia, intensidad y duración adecuadas a las características de cada individuo.<sup>10</sup>
3. Toma de medicamentos, que trasciende más allá del conocimiento del tipo y la dosis de los fármacos prescritos hasta el aprendizaje de los mecanismos de acción, los efectos adversos, la preparación, el almacenamiento y las recomendaciones en cuanto al automonitoreo, la frecuencia y el tipo de monitoreo, entre otros.<sup>11</sup>
4. Resolución de problemas, que proporcionará elementos para la solución de problemas prácticos relacionados con el tratamiento de la diabetes y los aspectos relacionados con la reducción de riesgos en cuanto a la prevención de complicaciones asociadas a la diabetes.
5. Afrontamiento saludable de tipo conductual para desarrollar estrategias que mejoren la respuesta psicológica a las emociones negativas y la formación de grupos de respaldo a través de redes de apoyo grupales o de asociaciones, encaminadas a mejorar el apego al tratamiento y detectar necesidades individuales para preservar o mejorar la salud mental.

## CONTROL GLUCÉMICO Y ESTADO NUTRICIONAL DE LA POBLACIÓN INFANTIL QUE VIVE CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

### Control glucémico

En la actualidad el control de la diabetes debe ser intensivo, por lo que es necesario que estos pacientes reciban tratamiento con insulina a través de un esquema multidosis basal-bolo. En la CED se realiza en 98% de los casos con una insulina basal, que puede ser intermedia tipo NPH, o con análogos de acción prolongada, como insulina glargina o degludec, aunado a la aplicación de bolos con un análogo de insulina, denominado lispro, que se inyecta de manera subcutánea antes del desayuno, la comida y la cena con una jeringa para insulina; el resto utilizan microinfusoras subcutánea de insulina. En ambos tipos de tratamiento se indica la corrección con insulina lispro en caso de glucemia capilar fuera de objetivo; es importante señalar que este tipo de esquema es el recomendado a nivel internacional.<sup>12</sup>

Este tipo de tratamiento basal-bolo ha permitido alcanzar un grado de control glucémico de la diabetes similar al recomendado por la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (< 7.5%) en la población pediátrica, ya que 36.3% de los casos del hospital tienen una hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) igual a o menor de 7.5%. En el estudio de los autores del presente capítulo se incluyeron 154 casos con una mediana de edad de 13 años (rango intercuartil 11, 15 años), de los cuales 58.44% eran mujeres; 36.3% presentaron un control metabólico excelente y 38.31 inaceptable, evaluado por la HbA<sub>1c</sub> (figura V-2). Sin embargo, alrededor de 50% alcanzaron una HbA<sub>1c</sub> ≤ 8.1%, porcentaje reportado en el estudio del DCCT en el grupo de adolescentes bajo tratamiento intensivo vs. el convencional de 9.8% ± 0.1. En la década de 1990 este valor de HbA<sub>1c</sub> demostró una reducción del riesgo en prevención primaria en este grupo, en relación con la microalbuminuria (35%), la retinopatía (30%) y su progresión (61%), en comparación con la población adulta, en la cual se documentó una reducción del riesgo de 45, 27 y 63%, respectivamente.<sup>13</sup>



**Figura V-2.** Grado de control de la diabetes mellitus por nivel de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) en la muestra estudiada.

Por otro lado, un estudio danés incluyó a 6,097 niños y adolescentes con DM<sub>1</sub>, con valores de HbA<sub>1c</sub> de 8.1%, similares a los reportados por los autores. Se encontró que 77% de los casos tenían DM<sub>1</sub> en el grupo etario de 5 a 14 años, tratados con insulina subcutánea, de los cuales sólo 30% lograron un objetivo terapéutico < 7.5%, porcentaje similar al encontrado en el estudio de los autores del presente capítulo,<sup>14</sup> cuyos datos son también similares a los reportados por Minuto y col. en Italia en 2021, en un estudio de 107 pacientes menores de 18 años de edad con DM<sub>1</sub>, en el que se reportó una HbA<sub>1c</sub> promedio de 7.7%, la cual fue más alta en el grupo de 14 a 18 años, con una media de 7.95%; 83.2% de la población usaban inyecciones múltiples de insulina subcutánea al día.<sup>15</sup>

Otro estudio publicado por Jordan, Alassaf y col. en 2022 reportó 337 niños con DM<sub>1</sub> con un tiempo de diagnóstico de  $5.2 \pm 2.1$  años de evolución con la enfermedad, con múltiples dosis de insulina subcutánea y un promedio de HbA<sub>1c</sub> a los seis meses del diagnóstico de  $8.1 \pm 1.6\%$ , a los 12 meses de  $8.5 \pm 1.7\%$  y a los 24 meses de  $8.6 \pm 1.5\%$ . Estos autores reportaron que los factores predictores del control metabólico en su población fueron el estado civil de los padres, el cumplimiento en el conteo de carbohidratos y la edad en el momento del diagnóstico.<sup>16</sup> Por lo tanto, estas variables se deben evaluar en la población derechohabiente para corregirlas o al menos modificarlas en forma positiva para mejorar los controles glucémico y metabólico. Se debe puntualizar que los estudios mencionados hacen referencia al control glucémico estimado por la HbA<sub>1c</sub> en diferentes condiciones socioeconómicas, algunas similares a las que imperan en el país; sin embargo, en los países europeos el nivel de este parámetro es menor, con reportes de HbA<sub>1c</sub> de 6.5%, ya que un mayor porcentaje de la población infantil con DM<sub>1</sub> utilizan las tecnologías nuevas, entre las que destacan la aplicación de insulina subcutánea con microinfusora, acompañada de un sistema de monitoreo continuo de glucosa en tiempo real en asa cerrada. La microinfusora contiene un algoritmo a través del cual realiza en forma automática la reducción o el incremento de la tasa basal de infusión de insulina, lo que reduce el riesgo de hipoglucemia o de hiperglucemia en el estado interprandial.

Desde este punto de vista, parece complejo incrementar el porcentaje de pacientes derechohabientes con un control excelente, pues existen diversas barreras que reducen esta posibilidad de éxito, como el temor a punccionarse por dolor, la falta de supervisión parental (ambos padres laboran) y la falta de insumos (tiras reactivas, glucómetro, etcétera), ya que la mayoría de la población

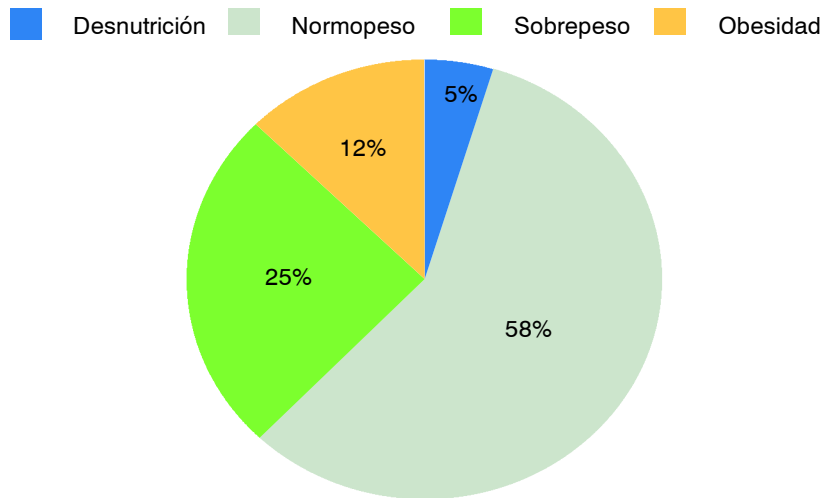


Figura V-3. Estado nutricional.

derechohabiente está integrada por obreros y empleados cuyo salario dificulta la compra de los insumos mencionados para realizar el monitoreo recomendado, que va de seis a ocho determinaciones de la glucosa capilar, y más aún del monitoreo *flash* intermitente o continuo, dado que en la actualidad se recomienda el uso de tecnologías tanto para la aplicación de insulina (microinfusoras portátiles) como para el monitoreo.<sup>17</sup>

Uno de los grandes retos del Instituto para mejorar el control glucémico en la población infantil que vive con DM1 consiste en dotar los insumos necesarios para alcanzar este objetivo, como el medidor de glucosa, las tiras reactivas, las lancetas, etcétera; esta estrategia, aunada a la atención integral proporcionada por la CED, al programa de educación en diabetes y a las intervenciones psicoeducativas y conductuales, podría incrementar la frecuencia de pacientes con metas alcanzadas en cuanto al control glucémico, el control metabólico, el crecimiento y el desarrollo físico y psíquico, para integrar a estos niños y jóvenes a la vida productiva social, con una calidad y expectativa de vida similares a las de la población sana.

### Estado nutricional

Por otro lado, en la población infantil con DM1 alcanzar el control glucémico no es suficiente, ya que se debe favorecer un crecimiento y un desarrollo similares a los de un individuo sano en relación con la edad y el sexo del paciente.

En el estudio mencionado, que incluyó una  $n = 154$  casos, se encontró que el estado nutricional fue normal en 57.62% de los casos y que 37.91% presentaron sobrepeso u obesidad, definidos con base en el percentil para la edad y el sexo del niño evaluado ( $\geq p 85$ , sobrepeso,  $\geq p 95$  obesidad). Esta frecuencia en relación con el estado nutricional se observa en la figura V-3.

Estos datos son similares a los reportados en los niños sin diabetes, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud 2021, en la que se reportó una prevalencia de sobrepeso de 18.8% y de obesidad de 18.6% en los niños de 5 a 11 años, así como una prevalencia de sobrepeso de 24.7% y de obesidad de 18.2% en la población adolescente de 12 a 19 años de edad.<sup>18</sup> Sin embargo, esta frecuencia fue menor que la prevalencia reportada en un estudio, en el que 46.1% de la población latina incluida presentaba obesidad o sobrepeso.<sup>19</sup> Los autores del presente capítulo consideran que la frecuencia reportada es parecida a la de la población pediátrica sana, como resultado del trabajo del equipo

multidisciplinario de profesionales dentro de la Clínica de Excelencia en Diabetes, ya que estas familias y los pacientes reciben educación en diabetes, la cual incluye un programa de ejercicio, un plan de alimentación con cálculo de las kilocalorías basado en la edad, el sexo y el estadio de desarrollo puberal, evaluado mediante la escala de Tanner; el tipo y las características del programa de ejercicio, la accesibilidad al bolsillo de la familia, con la finalidad de lograr y mantener un peso saludable, una concentración de glucosa lo más cercana posible a la normalidad, promover un perfil de lípidos óptimo, prevenir o retrasar el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas, y brindar apoyo psicológico individual y grupal, estrategias que en conjunto promueven la mejora de la calidad de vida del paciente.

Por otro lado, los hallazgos de los autores son similares a los publicados por Medeiros y col. en Brasil, quienes encontraron en la población brasileña 59% de sujetos eutróficos, 30% con sobrepeso, 9.7% con obesidad y 1% con bajo peso, porcentajes parecidos a los reportados en la población de la misma edad y el mismo sexo sin DM1.<sup>20</sup>

## **RIESGO CARDIOVASCULAR DE LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON DIABETES MELLITUS TIPO 1**

El estudio multicéntrico conocido con el acrónimo DCCT fue un hito en el tratamiento de individuos con DM1, ya que demostró que el control glucémico reducía el riesgo de complicaciones crónicas en lo referente a la prevención primaria y secundaria, no así en relación con la reducción del riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares (infarto agudo del miocardio, evento vascular y enfermedad vascular periférica); entre los bemoles a los cuales se atribuyó este aspecto destacaron el corto plazo de seguimiento y la edad en relación con la población pediátrica que participó, entre otros.

Después un estudio de corte epidemiológico derivado del DCCT, denominado *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*, contestaría esta incógnita. En este estudio se extendió el seguimiento adicional de 4.5 años, pero bajo un diseño observacional demostró también una reducción del riesgo cardiovascular en la diabetes tipo 1.<sup>21</sup>

De este estudio se desprendieron otros, de los cuales uno publicado en 2005 hizo referencia a la observación de una reducción del riesgo microvascular de 66% de desarrollar retinopatía; sin embargo, los hallazgos más relevantes fueron en relación con la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular (infarto agudo del miocardio, evento vascular cerebral o muerte de causa cardiovascular) reportada de 42% en los sujetos que pertenecieron al grupo intensivo, en comparación con los del grupo convencional, aun cuando en la actualidad en ambos grupos no hay diferencias estadísticas significativas en cuanto al control glucémico y el control metabólico.<sup>22</sup> De estos resultados se desprendieron el término “memoria metabólica” y la premisa de alcanzar un control glucémico y metabólico dentro de rango desde etapas tempranas en todos sujetos con DM1.<sup>23</sup>

Otros parámetros demostraron asociación al riesgo cardiovascular (CV) después de un seguimiento a 18 años de una  $n = 1,284$  casos (el *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* original tenía una  $n = 1,422$ ); asimismo, que al igual que en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2, los niveles de lípidos, como colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL, por sus siglas en inglés), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL, por sus siglas en inglés) y triglicéridos, en el grupo intensivo de 174.8 mg/dL, 61.9, 96.7, y 81.1 mg/dL, respectivamente, modificaban el riesgo CV, por lo que en la actualidad se agregaron metas de control metabólico en la población pediátrica con DM1 para reducir este riesgo a largo plazo e incrementar no sólo su expectativa de vida, sino también su calidad.<sup>20</sup>

En este tenor, la *American Diabetes Association* publicó un posicionamiento en cuanto a la enfermedad cardiovascular en el contexto del diagnóstico de DM1, en el que hace énfasis en los factores CV específicos, de los cuales los más importantes son la hipertensión arterial, la microalbuminuria



**Cuadro V-1. Porcentaje de casos con niveles de lípidos dentro de rango**

Parámetro	Porcentaje
Triglicéridos	85.7
Colesterol total	68.8
Colesterol de lipoproteínas de baja densidad	67.5
Colesterol de lipoproteínas de alta densidad	92.2

y el escaso control glucémico, seguidos de tabaquismo, estado inflamatorio, nivel alto de C-LDL, nivel bajo de C-HDL no para triglicéridos, pero sí para la resistencia a la insulina, la cual está determinada por la obesidad, los triglicéridos y el perímetro de la cintura.<sup>24</sup> El mecanismo a través del cual el nivel de C-LDL incrementa el riesgo CV podría ser la asociación que se ha observado entre las concentraciones de apolipoproteína B, C-LDL y el incremento de la rigidez vascular en las personas adolescentes con DM1.<sup>25</sup>

Otro estudio realizado en población infantil con DM1 examinó los factores de riesgo modificables y enfermedad CV subclínica establecida a través de un engrosamiento de la íntima media carotídea, un incremento de la rigidez arterial y disfunción endotelial y miocárdica, y encontró que los factores de mayor importancia son la hiperglucemia, la hiperlipidemia, la obesidad, la hipertensión arterial, la depresión y la disfunción autonómica, aunque aún no se ha podido definir cómo modificarlos.<sup>26</sup> Los resultados de múltiples estudios condujeron a que la *American Diabetes Association* recomendará en la población pediátrica con DM1 mantener niveles de C-LDL < 100 mg/dL y de colesterol no HDL < 130 mg/dL, y valorar la intervención de la presión arterial en niños entre el percentil 90 y el 95 para la talla y el sexo.<sup>27</sup>

En relación con la evaluación de algunos de estos factores de riesgo, en el estudio de los autores se encontró que 85.7% de la población pediátrica derechohabiente que recibe atención médica en la unidad médica tiene un nivel adecuado de triglicéridos < 150 mg/dL y que el porcentaje de casos con un nivel de colesterol total adecuado < 180 mg/dL fue de 68.8%, de C-LDL < 100 mg/dL fue de 67.5% y de C-HDL > 35 mg/dL fue de 92% (cuadro V-1).

En este estudio se consideró que el nivel de C-LDL fuera de meta podría estar relacionado con la presencia de obesidad o sobrepeso en ~38% de los casos, aunado a una frecuencia de control glucémico inaceptable evaluado por una HbA<sub>1c</sub> de 38%, hechos biológicos que se han reportado en otros estudios, en los cuales ambos factores de riesgo cardiovascular parecer estar asociados a un nivel de C-LDL fuera de los objetivos.<sup>28</sup> En relación con la reducción del riesgo CV, en estos pacientes los cambios en el estilo de vida son la primera opción, en particular un incremento de la actividad física, pues la realización de 1,000 pasos extra por día, publicada en un artículo, se relacionó con mejoría de la salud cardiovascular en los niños con diabetes tipo 1 en diversos parámetros, como reducción de peso y de las presiones arteriales sistólica y diastólica, e incremento del C-HDL, entre otros.<sup>29</sup>

Por otro lado, al comparar la frecuencia de casos de 67.5% con un nivel de C-LDL por debajo de 100 mg/dL, encontrada en el estudio de los autores, con una de 54% en otro estudio que incluyó a niños > 10 años de edad, es necesario mencionar que la mediana de edad del primero fue de 13 años (rango intercuartil 11, 15 años), edad que corresponde a adolescentes que de forma fisiológica presentan niveles altos de hormonas, como la del crecimiento y las sexuales esteroideas, que podrían contribuir a resistencia a la insulina, descontrol metabólico y dislipidemia secundaria, por lo que esta frecuencia señala el éxito del trabajo realizado en la CED de nuestra unidad médica. Por otro lado, en la población infantil que tiene un nivel > 130 mg/dL, que puede ascender a 15%, se sugiere valorar el tratamiento con estatinas, en particular en los adolescentes, para alcanzar los



objetivos tanto cuantitativos como cualitativos, ya que en estos casos también existe un predominio de moléculas de C-LDL pequeñas y densas, fenotipo que se modifica a uno menos aterogénico con el uso de fármacos hipolipemiantes.<sup>30,31</sup> Este tratamiento también se le brinda a la población derochohabiente si el nivel de C-LDL es > 130 mg/dL.

## ASPECTOS PSICOLÓGICOS

Por último, pero no menos importante, la CED cuenta con profesionales del Departamento de Salud e Higiene Mental, pues el apoyo psicológico es determinante para incrementar la adherencia al tratamiento de las personas con DM1, como lo demuestra un metaanálisis de estudios que evaluó las intervenciones psicológicas, educativas y de telecuidado.<sup>32</sup> En cuanto a la mejoría del control glucémico en los jóvenes con DM1, la psicoeducación basada en la familia fue efectiva para mantener o mejorar la HbA<sub>1c</sub>, a través del compromiso de padres y pacientes con un control subóptimo al inicio del estudio.<sup>33</sup> Los aspectos psicológicos son tan importantes que en un estudio publicado por Hood y col., realizado en adolescentes con DM1, se reportó que los síntomas depresivos podrían predecir cambios en la HbA<sub>1c</sub> y en la adherencia en cuanto al monitoreo de la glucosa.<sup>34</sup> Sin embargo, en algún momento de su vida estas personas pueden requerir tratamiento con fármacos antidepresivos, por lo que la participación de estos profesionales puede contribuir a incrementar no sólo la adherencia al tratamiento, sino también el control glucémico.<sup>35</sup>

## CONCLUSIÓN

La población pediátrica que vive con diabetes mellitus tipo 1 requiere un manejo multidisciplinario, así como la participación activa de la familia y del paciente para alcanzar no sólo las metas relacionadas con el control glucémico y el control metabólico, pues no se debe olvidar propiciar un crecimiento y desarrollo adecuados, así como un equilibrio psicoemocional que le permita al paciente aumentar su expectativa de vida sin detrimento de su calidad.

## REFERENCIAS

1. **Arredondo JL, Carranza N, Vázquez M, Rodríguez MA:** Transición epidemiológica. *Acta Pediatr Méx* 2003;24(1):46-56.
2. **Barat P, Lévy MC:** Épidémiologie des diabètes sucrés chez l'enfant. *Arch Pediatr* 2013;20: S110-S116.
3. International Diabetes Federation: *IDF diabetes atlas*. 10ª ed. 2021:44.
4. **Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A et al.:** Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* 2012;55:2142-2147.
5. **Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O et al.:** Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia* 2018.
6. **Couper JJ, Haller MJ, Green CJ, Zeigler AG, Wherrett DK et al.:** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018;19(Suppl 27): 20-27.
7. **Pihoker C, Forsander G, Fantahun B, Virmani A, Corathers S, et al.:** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: the delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19(Suppl 27):84-104.
8. Association of Diabetes Care and Education Specialists: *De qué manera puede ayudarle un especialista en educación y cuidado de la diabetes*.
9. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2020;31:S61-S78.

10. **Adolfsson P, Ridell MC, Taplin CE, Davis EA, Fournier PA et al.:** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19(Suppl 27):205-226.
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee: Diabetes technology: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl 1):S97-S112.
12. **Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz CP, Saboo B et al.:** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19(Suppl 27):115-135.
13. **Tamborlane WV, Ahern J:** Implications and results of the diabetes control and complications trial. *Clin Pediatr N Am* 1997;2:303-319.
14. **Ibfelt EH, Vistisen D, Falberg RP, Pørksen S, Madsen M et al.:** Association between glycaemic outcome and BMI in Danish children with type 1 diabetes in 2000-2018: a nationwide population-based study. *Diabet Med* 2021;38(3).
15. **Minuto N, Bassi M, Montobbio C, Vinci F, Mercuri C et al.:** The effect of lockdown and physical activity on glycemic control in Italian children and young patients with type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:1-9.
16. **Alassaf A, Gharaibeh L, Odeh R, Ibrahim S, Ajlouni K:** Predictors of glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes at 12 months after diagnosis. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(6):729-775.
17. **Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, De Bock M, Forlenza G et al.:** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: diabetes technologies. *Pediatric Diabetes* 2018;19(Suppl 27):302-325.
18. **Shamah IT, Romero MM, Barrientos GT, Cuevas NL, Bautista AS et al.:** Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre COVID-19. Resultados nacionales. México, Instituto Nacional de Salud Pública, 2022.
19. **Minges KE, Whittemore R, Weinzimer SA, Irwin ML, Redeker NS et al.:** Correlates of overweight and obesity in 5,529 adolescents with type 1 diabetes: the T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;126:68-78.
20. **Da Costa VM, de Carvalho PP, de Lima GCF, Ferreira AA, Luescher JL et al.:** Overweight among children and adolescent with type I diabetes mellitus: prevalence and associated factors. *Diabetol Metab Syndr* 2016;8(1).
21. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). *Diabetes Care* 1999;22:99-111.
22. **Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM et al.,** The Writing Committee: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353(25):2643-2653.
23. **Nathan DM, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi KR et al.,** for the DCCT/EDIC Research Group: Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes* 2013;62:3976-3986.
24. **Dabelea D, D'Agostino RB, Mason CC, West N, Hamman RF et al.:** Development, validation and use of an insulin sensitivity score in youths with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetologia* 2011;54:78-86.
25. **Bjornstad P, Nguyen N, Reinick C, Maahs DM, Bishop FK et al.:** Association of apolipoprotein B, LDL-C and vascular stiffness in adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2015;52(3):611-619.
26. **Gourgari E, Dabela D, Rother K:** Modifiable risk factors for cardiovascular disease in children with type 1 diabetes: can early intervention prevent future cardiovascular events? *Curr Diab Rep* 2017;17:134.
27. **De Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH et al.:** Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes. *Circulation* 2014;37:2843-2863.
28. **Vaid S, Hanks L, Griffin R, Ashraf A:** Body mass index and glycemic control influences lipoproteins in children with type 1 diabetes. *J Clin Lipidol* 2016;10(5):1240-1247.
29. **Anderson J, Couper JJ, Mpundu KC, Giles LC, Gent R et al.:** An extra 1,000 steps per day relates to improved cardiovascular health in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:e108-e109.
30. **Bishop FK, Wadwa RP, Ellis S, Rewers M, Maahs DM:** Lessons learned from a lipid lowering trial in adolescents with type 1 diabetes. *Intern J Pediatr Endocrinol* 2012;2012:24.

31. **Canas JA, Ross JL, Taboada MV, Sikes KM, Damaso LC et al.:** A randomized, double blind, placebo-controlled pilot trial of the safety and efficacy of atorvastatin in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015;16:79-89.
32. **Viana LV, Gomes MB, Zajdenverg L, Pavin EJ, Azevedo MJ et al.,** on behalf of the Brazilian Type 1 Diabetes Study Group (BrazDiab1SG): Interventions to improve patients' compliance with therapies aimed at lowering glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) in type 1 diabetes: systematic review and meta-analyses of randomized controlled clinical trials of psychological, telecare, and educational interventions. *Trials* 2016; 17:94.
33. **Katz ML, Volkening LK, Butler DA, Anderson BJ, Laffel LM:** Family-based psychoeducation and care ambassador intervention to improve glycemic control in youth with type 1 diabetes: a randomized trial. *Pediatr Diabetes* 2014;15(2):142-150.
34. **Hood KK, Rausch JR, Dolan LM:** Depressive symptoms predict change in glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: rates, magnitude, and moderators of change. *Pediatr Diabetes* 2011;12:718-723.
35. **Plener PL, Molz E, Berger G, Schober E, Monkemoller K et al.:** Depression, metabolic control, and antidepressant medication in young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014.







## CAPÍTULO VI

**Proyecto Hora Dorada, minutos que salvan vidas, mayo de 2019.  
Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”,  
Centro Médico Nacional “Siglo XXI”**

Ana Luisa Girón Vargas, Ranferi Aragón Nogales



## INTRODUCCIÓN

**E**l tópico de la contribución es acerca de la aplicación de la ciencia de la mejora en los procesos de atención médica.

Cada año se diagnostican 18 millones de casos nuevos de cáncer, de los cuales 200,000 ocurren en niños y adolescentes (GLOBOCAN 2018). El cáncer es un problema de salud pública, ya que es una de las principales causas de mortalidad por enfermedad en la edad pediátrica con un gran impacto físico, social y financiero. La sobrevivencia nacional en niños y adolescentes es de 57.5%, en comparación con 90% en los países desarrollados. En la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional (CMN) “Siglo XXI”, se atienden 200 casos nuevos de cáncer anualmente.

El Servicio de Admisión Continua o Servicio de Urgencias del Hospital de Pediatría del CMN “Siglo XXI” es un servicio de atención clínica de 24 h, en el que la causa más frecuente de atención por urgencia real de 2017 a la fecha han sido los eventos de fiebre y neutropenia (neutropenia febril) secundarios a la depleción de la médula ósea por efecto adverso de los tratamientos de quimioterapia que reciben los pacientes oncohematológicos pediátricos de dicho hospital. En la literatura internacional se estima que estos eventos ocurren en 10 a 50% de los pacientes con tumores sólidos y hasta en 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas; algunos pacientes lo presentan en más de un ciclo de quimioterapia, con un porcentaje de complicaciones médicas graves entre 21 y 27% y una mortalidad de 4 a 30%.<sup>2,3</sup> Estos eventos deben ser considerados una emergencia médica a identificar de forma temprana tanto por parte del cuidador primario como por parte del personal de salud que brindará la atención inicial.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas ha emitido guías de diagnóstico y tratamiento de estos eventos, y ha definido la neutropenia como el conteo absoluto de neutrófilos menor de 500 cél/mm<sup>3</sup> en sangre o su descenso anticipado menor de 500 cél/mm<sup>3</sup> durante las siguientes 48 h; se considera neutropenia profunda al conteo absoluto de neutrófilos < 100 cél/mm<sup>3</sup>; la fiebre se define como la temperatura axilar  $\geq 38.3$  °C de cualquier duración o  $\geq 38$  °C durante al menos una hora.<sup>4</sup>

La probabilidad de desarrollar un episodio de neutropenia febril en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia depende de varios factores de riesgo, como el tipo de neoplasia (siendo las

leucemias las principales), la actividad o remisión de la enfermedad, la mielotoxicidad de la quimioterapia recibida y la dosis utilizada, y los factores inherentes al paciente, como la edad, el estado nutricional, las comorbilidades asociadas, los días de estancia intrahospitalaria y el uso de dispositivos invasivos.<sup>5,6</sup>

La patogenia de la infección en un episodio de fiebre y neutropenia subyace en los efectos citotóxicos del uso de la quimioterapia; el nadir de los neutrófilos ocurre generalmente de 5 a 10 días desde el inicio de la quimioterapia; por un lado se condiciona un estado de inmunosupresión tras la depleción y por otro lado existe un importante compromiso en la integridad de las mucosas, favoreciendo el paso de microorganismos del lumen intestinal al torrente sanguíneo, ocasionando infecciones bacterianas principalmente por microorganismos gramnegativos. La colonización de dispositivos vasculares favorece la vía de entrada para microorganismos residentes de la piel, como las bacterias grampositivas.<sup>7</sup>

De acuerdo con la bibliografía, de 10 a 25% de los pacientes con fiebre y neutropenia cursarán con bacteremia y un porcentaje similar con infección localizada; el resto no presentan foco clínico infeccioso ni aislamiento microbiológico.<sup>2</sup> En los pacientes con aislamiento en cultivos la frecuencia y el tipo de microorganismos aislados varía de acuerdo con cada centro hospitalario, y el perfil de susceptibilidad antibiótica se ha modificado en las últimas décadas. Los microorganismos aislados con más frecuencia continúan siendo las bacterias grampositivas, especialmente los estafilococos coagulasa negativa.

Se ha reportado un incremento de los aislamientos del grupo de bacterias gramnegativas, en los que predominan las enterobacterias, como *Escherichia coli* y *Klebsiella* sp., y los bacilos no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa*. En cuanto a la mortalidad asociada, es de 18% cuando la bacteremia es secundaria a organismos gramnegativos y de 5% cuando es debida a organismos grampositivos. En cuanto a las infecciones fúngicas invasivas, su probabilidad se incrementa cuanto mayores son la severidad y la duración de la neutropenia, ensombreciéndose el pronóstico de vida para estos pacientes.<sup>2,4,8</sup>

Debido a la morbimortalidad asociada a los eventos de fiebre y neutropenia, se han propuesto factores predictores que determinan si el episodio de neutropenia febril será de alto o bajo riesgo para el desarrollo de complicaciones secundarias a la propia infección, y de acuerdo con esto se definirán el tipo de terapia antibiótica empírica, la vía de administración y la duración.<sup>2,4</sup>

Los criterios de Santolaya identifican factores independientes de riesgo para infección bacteriana invasiva (sensibilidad de 92%, especificidad de 76%, valor predictivo positivo de 82% y valor predictivo negativo de 90%):<sup>9</sup>

1. Niveles séricos de proteína C reactiva  $\geq 90$  mg/L.
2. Hipotensión arterial.
3. Recaída de leucemia.
4. Conteo de plaquetas  $\leq 50,000$  mm<sup>3</sup>.
5. Intervalo  $\leq 7$  días de la última quimioterapia.

Por tal motivo, para la Dra. Ana Luisa Girón, jefa del Servicio de Admisión Continua (de octubre de 2016 a diciembre de 2021), era una necesidad inmediata y prioritaria optimizar el tratamiento para estos pacientes, apegándose a las recomendaciones de las mejores prácticas internacionales enfocadas en el manejo con antibióticos empíricos de acuerdo con la flora prevalente local en los primeros 60 min en que el paciente llega al Servicio de Urgencias, con el fin de disminuir las posibilidades de que evolucione a choque séptico. En este tenor, se dispuso contar con existencias de los fármacos antimicrobianos de primera, segunda y tercera líneas, de acuerdo con guías locales de manejo elaboradas por el Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI", logrando con estas acciones reactivas y sin impacto a largo plazo un tiempo de administración





Nombre	Roles y responsabilidades
Dra. Ana Luisa Girón	Líder
Dr. José Guillermo Vázquez Rosales	Gestor
Dra. Martha Valdes	Experto

**Figura VI-1.** Equipo de mejora en una sesión de aprendizaje presencial.

del antibiótico de 90 min desde la llegada del paciente al *triage* hasta la administración de aquél, en el periodo comprendido de julio de 2018 a abril de 2019, situación que aún no resolvía la necesidad expuesta de hacerlo en los primeros 60 min y sólo lograba atenuar ligeramente el efecto del manejo aún inoportuno.

Para mayo de 2019, gracias a la intervención del entonces director médico de la UMAE Hospital de Pediatría, el Dr. Javier Enrique López Aguilar, actual Coordinador Nacional de Atención Oncológica, quien nos enlaza y compromete a participar en una Colaborativa Internacional México en Alianza con *St. Jude Children’s Research Hospital (MAS)*, se echó a andar formalmente el Proyecto Hora Dorada en el Servicio de Admisión Continua o Urgencias del Hospital de Pediatría del CMN “Siglo XXI”. Este ambicioso proyecto, respaldado por el *Institute for Healthcare Improvement*, que integró la ciencia de la mejora en la práctica y en la gestión de proyectos, nos llevó de la mano en el recorrido de integrar un equipo de mejora de alto rendimiento, conformado por el jefe de Servicio de Infectología Pediátrica, en ese momento el Dr. José Guillermo Vázquez Rosales, la oncóloga Martha Valdés y la Dra. Ana Luisa Girón Vargas, jefa del Servicio de Admisión Continua y líder del proyecto; un año después se unió al equipo el Dr. Ranferi Aragón Nogales, residente de segundo año de la subespecialidad de infectología pediátrica (figura VI-1).

Para la revisión, la actualización y la adaptación de las guías locales de manejo de neutropenia febril en el hospital, construcción de una meta respecto a lo que se quería lograr con el proyecto, establecimiento de una estrategia de medición e indicadores de proceso, resultado y balance para dar seguimiento al desempeño del proyecto, mapeo estrecho del proceso de atención con la herramienta diagrama de bloques para identificar los cuellos de botella en los procesos vinculados con la atención de estos pacientes, a partir de esa identificación se realizó un análisis causa raíz multidisciplinario enfocado en incidir en la mejor opción para el logro de los resultados, y la construcción de un diagrama conductor en el que se fue observando la pertinencia de las ideas de cambio necesarias para optimizar los procesos.

Uno de los puntos críticos del desarrollo del proyecto fue el proceso de motivación, la activación de la agencia, la potenciación de la motivación intrínseca y el involucro de la fuerza de trabajo en el Servicio de Admisión Continua y de un selecto grupo de pediatras (la mayoría de ellos con una segunda especialidad pediátrica) en los tres turnos de atención, lo que finalmente fue el ingrediente clave para llevar a buen puerto el proyecto; en todo momento mostraron ser parte del equipo de pediatría del CMN “Siglo XXI”, pero sobre todo “ser IMSS” y llevar bien puesta la camiseta al compartir su misión, visión y valores, y transformar este constructo teórico ideológico en la oferta de una atención oportuna, eficiente, de calidad, humana y empática al grupo de pacientes oncohematológicos pediátricos. No sólo los médicos mostraron la aceptación, sino que se contó con la participación y el compromiso de un excepcional grupo de enfermeras que desempeñaron un magnífico papel para la obtención de muestras para biometría hemática, acceso venoso y administración inmediata de los fármacos antimicrobianos seleccionados para estos pacientes. En cuanto escuchaban “Hora Dorada” se apresuraban a preparar lo necesario para canalizar al paciente, tomar la muestra de laboratorio y preparar el medicamento antimicrobiano a administrar; su apoyo fue invaluable, especialmente el de la directora del Servicio de Enfermería, la Maestra Graciela Martínez Velasco, y de las jefas de piso de los diferentes turnos. Aportar algo a la vida de los demás y agregar valor al trabajo es como se resumiría la actuación de todo el personal del Servicio de Admisión Continua en los tiempos de implementación de la Hora Dorada.

En la implementación de un proyecto siempre se encontrará resistencia al cambio, y éste no fue la excepción, debido a la intervención de la delegación sindical; sin embargo, el incidente aportó experiencia y aprendizaje enfocados en distribuir el poder y no centralizarlo, y se siguió adelante. El salario económico atrae talento a las organizaciones; sin embargo, el salario emocional lo vuelve exitoso al conectarte con el significado del por qué, el para qué y el para quién se está trabajando; y este proyecto hizo recordar que se forma parte de una gran institución, fielmente comprometida con sus usuarios, en la que es posible llevar a cabo medicina de excelencia y buscar la mejora continua en los procesos que se desempeñan día con día para satisfacer las necesidades puntuales de los pacientes, entendiendo a las instituciones de salud como entes vivos y en constante aprendizaje.

El genuino interés de las autoridades en lograr una mejor atención para estos niños fue uno de los principales interesados en el proyecto, situación que facilitó el sentido de urgencia en el establecimiento de la iniciativa. La autora del presente capítulo agradece enormemente al director médico y a los divisionarios de pediatría médica (Dr. Alfredo Simental Toba), especialidades pediátricas (Dr. Jorge Luis Ramírez Figueroa) y auxiliares de diagnóstico (Dr. Joaquín Robles Ramírez) el enorme apoyo para facilitar en todo momento los recursos humanos, materiales y técnicos necesarios para el proyecto; sólo bastó un mensaje de texto en este gran equipo tan colaborativo para contar con la ejecución de las muestras de laboratorio de los pacientes de forma verdaderamente urgente y poder así tomar la decisión terapéutica pertinente. Todo el personal de laboratorio de todos los turnos colaboraba de forma expedita en el cumplimiento de las peticiones con el sello de Hora Dorada entre tres y cinco minutos, situación que permitió alcanzar de forma muy rápida la meta inicial planteada (manejo oportuno en 50% de los pacientes) para finalmente reajustarla en el tiempo a modo de cumplir con el protocolo de Hora Dorada en 75% de los pacientes que llegaron al servicio con sospecha diagnóstica como parte del enfoque de sistemas para producir valor. Los principales beneficios que el proyecto trajo consigo fueron:

- Favorecer el trabajo en equipo en el Servicio de Admisión Continua o Urgencias del Hospital de Pediatría.
- Estandarizar un proceso crítico de atención, destacar los errores y las deficiencias, y actuar en consecuencia.
- Caminar juntos hacia la mejora de la calidad de la atención de los pacientes.
- Justificar la necesidad de recursos humanos y técnicos para el servicio.

Con el equipo multidisciplinario de la Colaborativa México en Alianza con *St. Jude* se abordaron aspectos de calidad en la atención, la ciencia de la mejora, la psicología del cambio, el trabajo en equipo, la motivación, la medición de la mejora y el control estadístico de los procesos.

A partir de la perspectiva de la Trilogía de Jurán se fue avanzando en el desarrollo del proyecto en las siguientes esferas:

### 1. Planeación.

- a. **Establecer metas:** la inicial (mayo de 2019) fue administrar el antibiótico de forma oportuna (es decir, en los primeros 60 min desde la llegada del paciente al área de *triage*) en 50% de los pacientes que acudieran a urgencias con neutropenia febril para diciembre de 2019; sin embargo, debido al increíble avance inicial en la mejora del proceso fue necesario ajustar la meta de oportunidad en el tratamiento en julio de 2019 de 50 a 75%.
- b. **Identificar y determinar las necesidades del cliente:** la población diana requería una priorización de la atención desde su llegada al *triage* e intervenciones expeditas que establecieran en tiempo y forma si eran candidatos para recibir tratamiento antimicrobiano urgente al definir si cumplían criterios para el protocolo de Hora Dorada (las definiciones operacionales de neutropenia y de fiebre).
- c. **Desarrollar un servicio que responda a las necesidades del cliente:** al establecer que los pacientes cumplían con los criterios de neutropenia febril se administraba el tratamiento de elección en los primeros 60 min de su registro en el área de *triage*.
- d. **Desarrollar un proceso para producir el servicio:** fue definido como política o protocolo de Hora Dorada, se documentó por escrito y se difundió en todos los turnos para que cada uno de los integrantes del servicio supiera qué hacer, cómo hacerlo y cuándo hacerlo, estandarizando el proceso y unificando los criterios de manejo. Esta situación requirió capacitar al personal médico y de enfermería en el tema, establecer equipos de respuesta inmediata con roles específicos para guardias e integrar el *kit* dorado con insumos necesarios para llevar a cabo el protocolo de actuación, con enfoque en la disponibilidad de antibióticos con medicamentos de primera, segunda y tercera líneas, disponibles 24 h los siete días de la semana en el servicio, los cuales eran gestionados por el valioso personal de enfermería.
- e. **Establecer los controles del proceso:** se desarrolló una clara estrategia de medición, con indicadores de proceso (tiempo desde la llegada al área de *triage* hasta la administración del medicamento, tiempo desde la llegada al *triage* hasta la indicación en el expediente, tiempo desde la indicación del medicamento hasta su administración por parte del personal de enfermería, tiempos de la hora de inicio del *triage*, hora de inicio de atención en primer contacto y hora de indicaciones; los capturaba el Sistema Informativo de Gestión Hospitalaria con el que se lleva a cabo la atención médica en el Servicio de Urgencias del hospital), indicadores de resultado (porcentaje de pacientes con neutropenia febril que acuden a urgencias y desarrollan sepsis en las primeras 48 h, porcentaje de pacientes que acuden a urgencias con neutropenia febril y requieren intervenciones críticas en las primeras 48 h, porcentaje de pacientes que acuden a urgencias con neutropenia febril y requieren traslado a UCI en las 48 h posingreso) e indicadores de balance (porcentaje de pacientes que acuden a urgencias con un episodio de neutropenia febril, en quienes se obtiene un hemocultivo en las primeras 24 h de su llegada).

### 2. Control.

- a. **Evaluar el desempeño actual:** supervisión diaria del proceso de atención, actualización diaria de la base de datos de Excel, seguimiento de los pacientes y recolección de datos.
- b. **Comparar el desempeño con las metas,** a través de tableros de control y cortes semanales, quincenales y mensuales.



c. **Destacar las deficiencias y los errores**, favorecido a través del seguimiento de los casos más allá de su estancia en el Servicio de Urgencias y su búsqueda y actualización en los diferentes pisos de hospitalización o en cuidados intensivos.

d. **Actuar sobre la diferencia entre el desempeño y las metas**: cuando se identificaban retrasos en la atención, se realizaba retroalimentación con el personal involucrado, tratando de identificar situaciones que requirieran una solución diferente de las contempladas en el protocolo de actuación.

### 3. Mejoramiento.

a. **Demostrar la necesidad**: que quedó ampliamente justificada, ya que tuvo un impacto positivo en el Servicio de Hospitalización al disminuir los pacientes oncohematológicos graves en piso, ya que el manejo oportuno de los eventos de neutropenia febril en el servicio redujo de manera concomitante los pacientes con choque e intubados en piso, de manera secundaria al desarrollo de choque séptico como complicación de un manejo inoportuno en urgencias. En este punto se trabajó en escribir un método específico de trabajo para institucionalizar la política Hora Dorada en el servicio a manera de garantizar su permanencia y sostenibilidad a largo plazo más allá del cambio del personaje responsable del proyecto en ese momento (jefe del Servicio de Admisión Continua), y que se entregó al divisionario de calidad para la gestión de su aprobación por la normativa institucional, además de registrar el proyecto como práctica competitiva en 2020 para su difusión y replicación en otras unidades que atienden pacientes oncohematológicos pediátricos y que tienen la necesidad de establecer un manejo oportuno de estos eventos clínicos.

b. **Establecer la infraestructura**: se contaba con sala de *triage*, punzocaths, venopack, frascos de hemocultivo, tubos de laboratorio y medicamentos antibióticos. Se invirtió en un par de sellos de Hora Dorada, un buscador venoso infrarrojo y un taladro intraóseo Arrow® EZ IO® para el acceso vascular de niños con choque o paro cardiorrespiratorio, y sus agujas de diferente calibre (consumibles).

c. **Identificar la oportunidad de mejora y establecer el proyecto**: este punto definitivamente comenzó por la frecuente solicitud de la rendición de cuentas de un proceso eficaz para el manejo de este grupo de pacientes del director médico del hospital, el Dr. Javier Enrique López Aguilar, a la Dra. Ana Luisa Girón Vargas.

Una vez establecida la meta se definieron los conductores primarios del proyecto:

1. Asegurar el acceso efectivo y la disponibilidad de medicamentos e insumos las 24 h de los siete días de la semana en el Servicio de Admisión Continua para el protocolo de Hora Dorada.
2. Establecer un sistema de gestión de datos y seguimiento.
3. Mejorar la identificación de la fiebre en los pacientes hematooncológicos pediátricos.
4. Aumentar la confiabilidad de los procesos clínicos y paraclínicos.
5. Promover el trabajo en equipo y la comunicación efectiva (figuras VI-2 y VI-3).

La siguiente fase consistió en probar ciclos de mejora o ciclos de Deming; los más sobresalientes y que fueron priorizados en una matriz de esfuerzo-impacto (resultados esperados de alto impacto y que requirieron poco esfuerzo para llevarse a cabo) se adoptaron localmente para la ejecución sistemática del proceso (figura VI-4):

- Estandarizar el proceso, todo el personal sabía qué se iba a hacer, cuándo y cómo.
- Aplicar el sello de Hora Dorada a la solicitud de laboratorio, lo cual la identificaba como prioridad número 1 para su inmediato procesamiento.
- Usar la lámpara infrarroja para canalizar al paciente.
- Priorizar al paciente para su atención inmediata desde su llegada al área de *triage*. Sólo se otorgaría una clasificación *triage* amarillo si el paciente estaba estable o una clasificación de

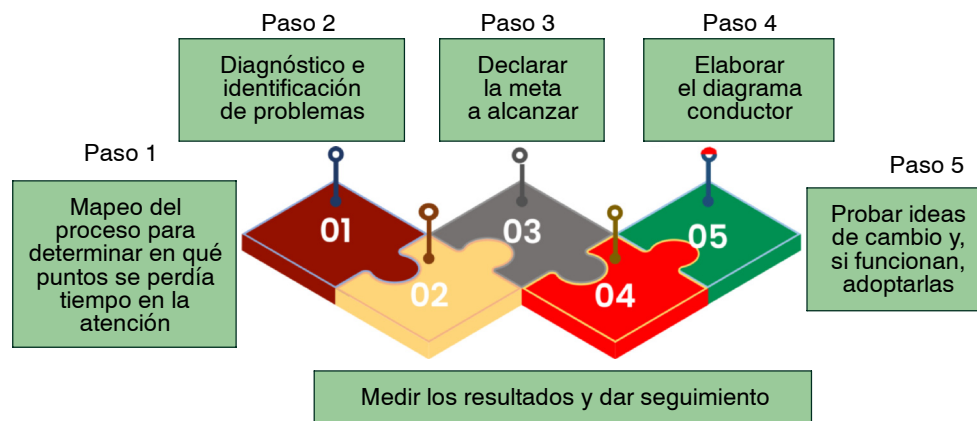


Figura VI-2. Método de mejora. Elaborada por los autores.

*triage* anaranjado o rojo si el paciente estaba descompensado, trasladándolo de manera inmediata al área de choque.

- Existencia de antibióticos en el servicio, con reposición de insumos en cuanto se utilizaban.
- Equipo de respuesta inmediata código dorado para guardias y turnos vespertino o nocturno a modo de optimizar el manejo multidisciplinario e inmediato del paciente con neutropenia febril e inestabilidad.

## RESULTADOS Y DESEMPEÑO DE LOS INDICADORES DE PROCESO DE JUNIO DE 2019 A MAYO DE 2020

El primer año tras la implementación del Proyecto Hora Dorada se atendió a 85 pacientes en el Servicio de Admisión Continua, quienes cumplieron con los criterios de presentar un evento de neutropenia febril (cuadro VI-1).

El turno en el que se atendieron más pacientes con neutropenia febril en urgencias fue el nocturno (36.6%), seguido del vespertino (30.9%) y el matutino (29.5%).

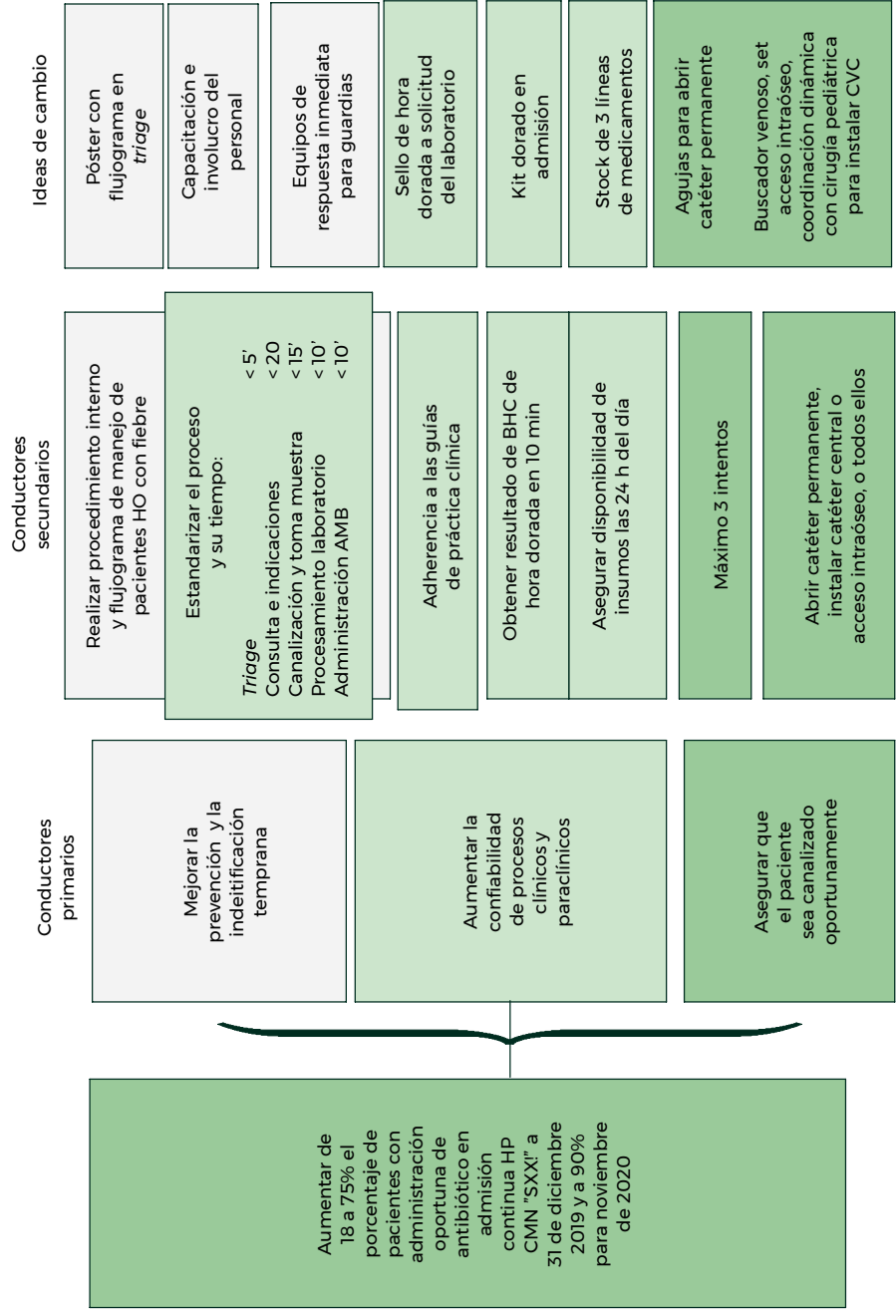
Los padecimientos oncológicos más frecuentes de los pacientes pediátricos que llegan al Servicio de Admisión Continua con eventos de neutropenia y fiebre fueron los tumores sólidos en 47 pacientes (55%), seguidos de las leucemias agudas en 38 pacientes (44%).

El resultado respecto a la oportunidad de atención y el desempeño de los indicadores de proceso se aprecia en el cuadro VI-2.

Se puede observar que fue posible la disminución del tiempo total desde la llegada del paciente al consultorio de clasificación de *triage* hasta la administración de antibiótico parenteral hasta 45 min en promedio, situación completamente oportuna y óptima para el manejo de estos pacientes.

El principal aprendizaje de este proyecto fue aquilatar al extraordinario equipo de trabajo que hizo posible la gestión del cambio con su participación en las actividades que de él emanaron, por lo que, con la ayuda de la Coordinación de Enseñanza y Educación en Salud, se les realizó una ceremonia de reconocimiento en una Sesión General del Hospital por su compromiso, desempeño y participación en el Proyecto Hora Dorada, minutos que salvan vidas (figura VI-5).

Se obtuvo un avance muy significativo al alcanzar la meta fijada del proyecto, siguiendo la metodología de la ciencia de la mejora descrita.



**Figura VI-3.** Diagrama conductor. HP CMN "SXXI": Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional "Siglo XXI"; HO: hospitalizado; BHC: biometría hemática completa. Elaborada por los autores

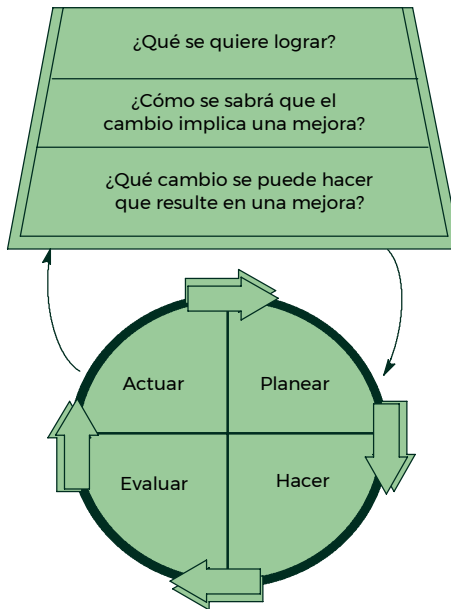


Figura VI-4. Ciclo de mejora de Deming.

## CONCLUSIONES

El enorme reto del personal de salud con funciones y formación en gestión directiva es contribuir a la mejora de la calidad de la atención médica, generar motivación y actitud de compromiso en el personal del equipo de salud, y proporcionar mediante la planeación estratégica entornos viables para que el prestador del servicio logre alcanzar las metas y los objetivos planteados, enfocando el

Cuadro VI-1. Características generales de 85 pacientes con fiebre y neutropenia

Variable	n	%
Sexo		
Masculino	51	60.0
Femenino	34	40.0
Grupo etario		
< 1 año	1	1.2
De 1 a 4 años de edad	21	24.7
De 5 a 9 años	23	27.0
De 10 a 14 años	32	37.6
De 15 a 16 años	8	9.4
Eventos de fiebre y neutropenia		
1	55	64.7
2	17	20.0
3	5	5.8
4	6	7.0
Más de 5	2	2.4



**Cuadro VI-2. Oportunidad en la atención e inicio de antibiótico en el paciente con neutropenia febril en el Servicio de Admisión Continua**

Tiempo en minutos	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Tiempo desde la llegada al área de <i>triage</i> hasta indicación de antibiótico	19	11	30
Tiempo desde la indicación del antibiótico hasta su administración	20	10	35
Tiempo desde la llegada al área de <i>triage</i> hasta la administración de antibiótico	45	30	62
Tiempo desde la llegada al área de <i>triage</i> hasta la entrega de los resultados de laboratorio	37	23	60

desempeño de los procesos al logro de resultados y la satisfacción de las necesidades del paciente. Sumar en la mejoría de la sobrevida de estos pacientes debe continuar siendo la razón de ser del Proyecto Hora Dorada.



**Figura VI-5.** Ceremonia de reconocimiento al personal del Servicio de Admisión Continua o Servicio de Urgencias del Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

El ciclo de mejora o ciclo de Deming es aplicable a todo tipo de organizaciones para proyectos concretos, ya que promueve un proceso de aprendizaje iterativo y un razonamiento inductivo y deductivo con la flexibilidad de adaptar los cambios que sean útiles para hacer eficientes los procesos.

## REFERENCIAS

1. GLOBOCAN. 2018.
2. **Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G et al.:** Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):vii-vii8.
3. **Rivas LR, Best AC, Fernández FYM, Ocejo RA, Batista GB et al.:** Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. *Rev Hematol Méx* 2014; 15(Supl 2):S207-S268
4. **Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI et al.:** Clinical practice guideline for the use of



antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56-e93.

5. **Lyman GH, Abella E, Pettengell R:** Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;90:190-199.
6. **Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA, Aguilar M, Carmona A et al.:** Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2017;35:451-460.
7. **Halfdanarson TR, Hogan WJ, Madsen BE:** Emergencies in hematology and oncology. *Mayo Clin Proc* 2017;92:609-641.
8. **Paganini H, Santolaya PES, Álvarez M, Araña RMJ, Arteaga BR et al.:** Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infect* 2011;28:10-38.
9. **Santolaya ME, Álvarez AM, Becker A, Cofré J, Enriquez N et al.:** Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol* 2001;19:3415-3421.







## CAPÍTULO VII

Calidad de vida en la niñez con enfermedades crónicas

Miguel Ángel Villasís Keever



## INTRODUCCIÓN

**D**isfrutar de un buen estado de salud es un derecho incuestionable de los individuos, cuya garantía requiere emprender acciones en diferentes ámbitos mediante la legislación, la educación, la modificación del medio y el manejo de personas que sufren alguna enfermedad para tratar de llevarlos a un estado de salud óptimo. La esperanza de vida es un indicador de las condiciones de salud de las poblaciones, por lo que se considera que en los países que alcanzan mayor longevidad tienen mejores condiciones de salud.

La misma inferencia se obtiene con otros indicadores, como el índice de natalidad y la prevalencia o incidencia de las enfermedades.

Los indicadores poblacionales, a pesar de que son de mucha utilidad, no reflejan la percepción de manera individual del estado de salud-enfermedad. Esta apreciación se denomina calidad de vida, con lo cual cada persona puede evaluar su estado de bienestar y los factores que la afectan, para ofrecer intervenciones que contribuyan a mejorarla.

La medición de la calidad de vida es más relevante en las personas que padecen alguna enfermedad, particularmente crónica, ya que puede ayudar al equipo médico a medir el impacto de las acciones dirigidas al cuidado de los pacientes.<sup>1</sup>

La calidad de vida es un concepto multidimensional y subjetivo en el que se incluyen aspectos como el estilo de vida o la situación económica y de la familia de las personas, pero en los pacientes con enfermedades se agrega la posibilidad o no de realizar actividades comunes de la vida diaria. Por esto desde hace años la calidad de vida en las personas enfermas se conoce como calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

La Organización Mundial de la Salud define la CVRS como la percepción de los individuos en relación con su posición en la vida, en el contexto de la cultura y el sistema de valores en que viven, relacionado con sus objetivos, normas y preocupaciones. Además, para facilitar su comprensión, la Organización Mundial de la Salud sugiere dividirla en cuatro dominios principales: físico, psicológico, relaciones sociales y relaciones ambientales.<sup>2</sup>

La evaluación de la CVRS se inició en el decenio de 1950, y varias décadas después comenzó a llevarse a cabo en la población pediátrica. A lo largo de todos estos años se ha aprendido mucho acerca de cómo evaluar la CVRS; los puntos más importantes incluyen:



1. La necesidad de que sean los propios pacientes quienes hagan la evaluación.
2. Los instrumentos o escalas que evalúan la CVRS deben incluir todos los dominios.
3. La evaluación puede ser diferente de acuerdo con el tipo de enfermedades, por lo que en la actualidad se dispone de instrumentos genéricos y específicos (por enfermedad).
4. Se requieren instrumentos dirigidos a las poblaciones infantil y adolescente, en los que los dominios se relacionen con las actividades y ambientes que habitualmente desarrollan.<sup>3</sup>

Por otro lado, es sabido que los avances en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes pediátricos con distintas enfermedades han mejorado su supervivencia, por lo que afortunadamente en los últimos años ha habido un número cada vez mayor de niños y adolescentes con cáncer, enfermedad renal crónica (ERC), diabetes mellitus, epilepsia y virus de la inmunodeficiencia humana, entre otras, que requieren atención médica casi de manera permanente en las unidades de atención médica de especialidad en el área de pediatría.

En la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, ante la necesidad de analizar el grado de afectación de los infantes, desde hace varios años se han realizado estudios que evalúan la CVRS en los niños con enfermedades crónicas, por lo que el objetivo principal de este capítulo es sintetizar los hallazgos principales de algunas de esas investigaciones.

## **DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD**

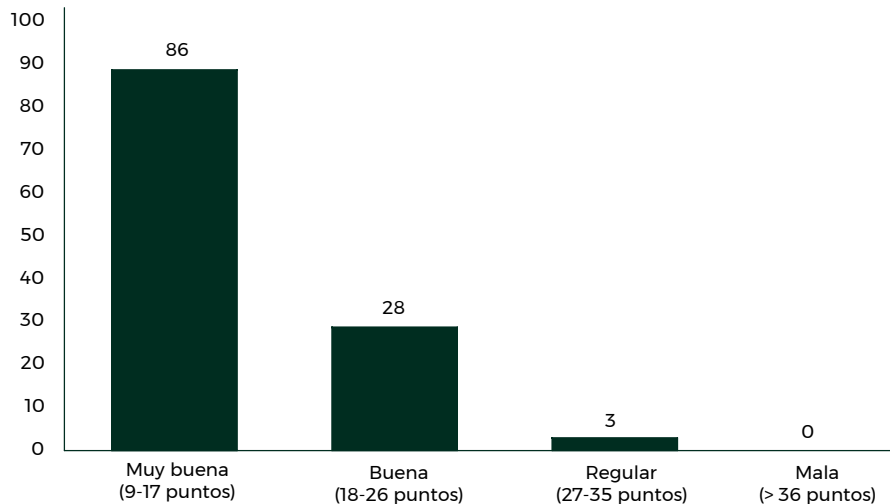
En 1996 la Dra. Araceli López García, en conjunto con otros médicos del Hospital de Pediatría, publicó el primero de los estudios acerca de la calidad de vida. Se trató de una validación de la versión en español del cuestionario COOP-Dartmouth, el cual está dirigido a evaluar la CVRS en la niñez y la adolescencia. Este cuestionario es autoaplicable, y consta de nueve dominios: condición física, condición emocional, labores cotidianas, actividades sociales, dolor, condición general, cambios en la condición física o emocional, apoyo social y calidad de vida. Cada uno se califica de manera ordinal con una escala tipo Likert de 1 a 5, en la que los puntajes más altos corresponden a una evaluación más baja (p. ej., la sumatoria de 9 a 17 puntos corresponde a muy buena calidad de vida, pero el total > 36 indica una mala calidad de vida).

Después de llevar a cabo las diferentes etapas para alcanzar la validez del instrumento se procedió a aplicarlo en 56 pacientes con una edad entre los 6 y los 17 años; la mitad eran mujeres con diferentes enfermedades, pero la mayoría fueron pacientes con cáncer (70%), seguidos de ERC (17%). Veintidós (40.7%) tuvieron una calificación que indicó una muy buena calidad de vida, 24 (40.4%) buena, 50 (9.2%) regular y sólo 3 (5.5%) fueron evaluados con una mala calidad de vida.<sup>4</sup>

El Dr. Jesús Arias Gómez publicó en 1996 un estudio cuyo objetivo fue crear un instrumento para evaluar la calidad de vida en la niñez escolar con leucemia. Mediante un largo proceso que requirió la colaboración de diferentes colegas se logró validar un instrumento con cinco dominios: independencia, desempeño en el núcleo escolar, desempeño escolar, desempeño social y necesidades de atención médica, los cuales estaban integrados por un total de 22 preguntas. La intención es que cada ítem fuera contestado por los padres de los pacientes mediante una escala ordinal de tres opciones. Se consideró que, cuanto menor era la calificación obtenida, mejor era la calidad de vida. De esta forma, al evaluar a 60 pacientes con un promedio de edad de nueve años y 48% de sexo femenino se determinó que la mayoría tenían un buen desempeño o calidad de vida.<sup>5</sup>

## **CALIDAD DE VIDA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON CÁNCER**

En 2012 se evaluó a 117 niños con tumores sólidos, quienes habían concluido exitosamente su tratamiento oncológico. Fueron 62 hombres (52.9%) y 55 mujeres (47.1%) con edades de entre 6 y 17 años.



**Figura VII-1.** Calidad de vida de los 117 pacientes participantes.

Los pacientes con tumores del sistema nervioso central constituyeron el grupo con el mayor número de participantes ( $n = 24$ , 20.5%), seguido de los linfomas ( $n = 23$ , 19.6%) y de los tumores de células germinales ( $n = 18$ , 15.3%). Del total, 108 pacientes (92.3%) recibieron quimioterapia y 46 (39.3%) radioterapia, mientras que el periodo desde el término del tratamiento hasta el momento del estudio fue de 3 meses a 13 años, con una mediana de 3. Los pacientes evaluaron su CVRS de manera personal mediante el cuestionario COOP-Dartmouth; la mayor parte de ellos calificaron su calidad de vida como buena ( $n = 86$ , 73.5%) y ninguno como mala (figura VII-1).

Sin embargo, casi 75% tenían uno o más dominios afectados. El cuadro VII-1 muestra que fueron nueve dominios los que se reportaron con alguna afectación, de los cuales la condición física fue el más frecuente (46%), seguida del dolor (23%) y de la afección en el área emocional (21.7%).<sup>6</sup>

Otro estudio realizado en 2021 evaluó la CVRS en la población adolescente (12 hombres y 10 mujeres) con osteosarcoma en etapa de vigilancia. Se utilizó la escala genérica Peds-QL (*Pediatrics Quality of Life Inventory*) versión 4.0, en español, para comparar a los pacientes sometidos a amputación de la extremidad ( $n = 10$ ) con el grupo con preservación de la extremidad afectada ( $n = 12$ ). La edad en el momento de la aplicación varió de 14 a 21 años, lo cual correspondió a aproximadamente tres años después del diagnóstico.<sup>7</sup>

**Cuadro VII-1. Frecuencia y tipo de dominios afectados en 78 pacientes**

Dominio afectado	n	Porcentaje
Condición física	36	46.1
Condición general	28	35.8
Cambios en la condición	21	26.9
Calidad de vida	21	26.9
Apoyo social	19	24.3
Dolor	18	23.0
Condición emocional	17	21.7
Actividades sociales	12	15.3
Labores cotidianas	7	8.9

**Cuadro VII-2. Calificación de la calidad de vida en pacientes con osteosarcoma en etapa de vigilancia con escala Peds-QL versión 4.0, con preservación de la extremidad y sometidos a amputación**

Dominio	Puntuación [promedio, DE]			p*
	General	PE	Amputación	
Funcionamiento físico	79.1 (14.4)	77 (15.4)	80.7 (15.2)	0.28
Funcionamiento social	79.2 (12.6)	81.2 (12.7)	76.7 (12.6)	0.79
Funcionamiento emocional	75.1 (10.6)	77.3 (12.3)	72.3 (7.9)	0.14
Funcionamiento escolar	79 (12.0)	80.8 (11.3)	76.9 (18.5)	0.72
Calificación global	78.1 (7.3)	79.1 (8.2)	76.6 (6.5)	0.77

p\*: prueba t de Student. DE: desviación estándar; PE: preservación de la extremidad.

En los resultados fue interesante observar que, de acuerdo con el puntaje obtenido de la CVRS, 37% consideraron que tenían una muy buena (puntuación de 80 a 100) o buena (puntuación de 60 a 79) calidad de vida, además de que las calificaciones entre los dos grupos fueron muy similares, tanto de manera global como por dominios (cuadro VII-2).

### **CALIDAD DE VIDA EN LA NIÑEZ Y LA ADOLESCENCIA CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

En 2015 se evaluó la CVRS en pacientes pediátricos con ERC, a fin de determinar si había diferencia entre quienes se encontraban con diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal. Cada una de las tres modalidades de sustitución renal contó con 17 pacientes; en estos tres grupos no hubo diferencia en cuanto al sexo, la edad en el momento de la evaluación (se incluyeron pacientes de 5 a 17 años) ni el tiempo de evolución de la modalidad (variación de cuatro meses a ocho años).

Para este estudio se empleó el cuestionario KINDL en su versión validada en español. Los pacientes en hemodiálisis mostraron los puntajes más bajos y los de diálisis peritoneal obtuvieron mayo-

**Cuadro VII-3. Comparación de la calidad de vida evaluada con el cuestionario KINDL en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica con tres modalidades diferentes de sustitución**

Dominio	Diálisis peritoneal (n = 17)	Hemodiálisis (n = 17)	Trasplante (n = 17)	p
	Mediana (mín-máx)	Mediana (mín-máx)	Mediana (mín-máx)	
Bienestar físico	75 (de 37.50 a 100)	62.5 (de 43.75 a 87.50)	87.5 (de 50 a 100)	0.003
Bienestar emocional	81.25 (de 62.5 a 100)	75 (de 37.5 a 87.5)	75 (de 50 a 100)	0.19
Autoestima	93.75 (de 37.5 a 100)	81.25 (de 62.5 a 100)	87.5 (de 37.5 a 100)	0.63
Familia	81.25 (de 62.5 a 100)	87.5 (de 31.25 a 100)	87.5 (de 50 a 100)	0.67
Amigos	75 (de 43.5 a 100)	75 (de 25 a 100)	75 (de 56.25 a 100)	0.89
Escuela	68.75 (de 43.75 a 100)	62.5 (de 25 a 93.75)	62.5 (de 43.65 a 100)	0.35
Enfermedad	70.83 (de 25 a 91.66)	66.66 (de 37.5 a 83.33)	62.5 (de 29.16 a 91.66)	0.88
Puntaje global	75 (de 57.5 a 94.44)	73.33 (de 50.83 a 90.83)	73.33 (de 51.66 a 94.16)	0.55



res puntajes, exceptuando las dimensiones del dominio de familia, que fue mayor en el grupo de trasplante renal (cuadro VII-3). Como se puede observar, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos, menos para el puntaje del dominio bienestar físico, en el cual el promedio fue mucho más alto en los pacientes de trasplante (87.5) que en los de hemodiálisis (62.5), con una diferencia estadística ( $p = 0.003$ ).

También conviene señalar que los dominios más afectados en todos los grupos fueron los del ámbito escolar y la enfermedad; por el contrario, los dominios con mayores puntajes fueron los de autoestima y familia.<sup>8</sup>

## CONCLUSIONES

De manera habitual, cada una de las intervenciones que realiza el equipo médico están encaminadas a restaurar la salud de los pacientes; sin embargo, en ocasiones estas acciones pueden condicionar deterioro de su estado de salud. Por lo anterior, la evaluación de la CVRS en la población infantil con enfermedades crónicas debería ser un elemento que se utilice con más frecuencia para evaluar los procesos diagnóstico-terapéuticos, a fin de conocer, desde la perspectiva de los propios pacientes, cómo afecta en su vida diaria y en la de familia.

Asimismo, la medición de la CVRS puede ayudar a identificar factores que auxilien o guíen la toma de decisiones, acorde a las necesidades individuales, lo cual podría ayudar a que los pacientes y las familias se involucren en las medidas preventivas o terapéuticas que les son recomendadas.

De acuerdo con los diferentes estudios que se han realizado en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, se puede afirmar que la evaluación de la CVRS en la niñez con diferentes enfermedades es factible, para lo cual se dispone de diversos instrumentos o escalas que ya han sido validadas en el país para ser utilizadas en prácticamente todas las etapas pediátricas.

## REFERENCIAS

1. **Velarde JE, Ávila FC:** Evaluación de la calidad de vida. *Sal Púb Méx* 2002;44:349-361.
2. **Arias GJ, Salvador GN, López GA, Cárdenas NR, Serret MJ et al.:** Concepto de calidad de vida en el adolescente sano y enfermo. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1998;55:707-711.
3. **Villasís KM, Arias GJ:** Calidad de vida: aproximaciones a su medición. En: Moreno AL: *Epidemiología clínica*. 3ª ed. Ciudad de México, McGraw-Hill, 143-150.
4. **López GA, Valois L, Arias GJ, Alonzo VF, Cárdenas NR et al.:** Validación del cuestionario COOP-Dartmouth para evaluar estado funcional biopsicosocial en escolares y adolescentes con enfermedad crónica. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1996;53:606-615.
5. **Arias GJ, Hernández HD, Benítez AH, Villasís KMA, Bernáldez RR et al.:** Un instrumento para medir la calidad de vida por medio del desempeño diario en pacientes pediátricos con leucemia. *Gac Méd Méx* 1996;132:19-28.
6. **Hernández PS, Villasís KM, López AE:** *Calidad de vida de los niños con tumores sólidos, después de terminar exitosamente su tratamiento*. Tesis para obtener el grado de Especialista en Pediatría, UNAM, 2013.
7. **Sánchez HR, Ortiz AM, Villasís K:** *Calidad de vida en pacientes pediátricos con osteosarcoma en vigilancia*. Tesis para obtener el grado de Especialista en Oncología Pediátrica, UNAM, 2021.
8. **Gutiérrez TYG, Villasís KM, Aguilar KA, Ortiz GR:** *Comparación de la calidad de vida de los pacientes en diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal*. Tesis para obtener el grado de Especialista en Pediatría, UNAM, 2015.







## CAPÍTULO VIII

**Primera Clínica de Cuidados Paliativos Pediátricos  
de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital  
de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”**

Jesús Bonilla Rojas, Alejandra Laura Nava Martínez



## INTRODUCCIÓN

La base de los principios en los que descansa la moderna concepción de la ética médica, a la cual debe subordinarse el ejercicio de la medicina, debe darle un énfasis particular al tratamiento de los padecimientos de la población pediátrica. El mayor compromiso de los pediatras es la prevención de la enfermedad, así como el mantenimiento de la salud sobre bases científicas éticas y prácticas médicas seguras. Todo esto tiene el objetivo de mejorar la calidad de vida, aliviar el sufrimiento y disminuir el riesgo de una muerte prematura, y cuando ésta sea inminente que ocurra con dignidad y de manera apacible. Ante la amenaza a la vida por una enfermedad grave y la irreversibilidad de una enfermedad limitante (incurable), la ética médica respalda una práctica humana y generosa: los cuidados paliativos pediátricos, los cuales reivindican los derechos de los pacientes, fortalecen la relación médico-paciente y familia —la cual ya se ha deteriorado—, y fomentan la humanización del ejercicio médico, impulsando el concepto de que la muerte es parte del proceso vital y que el acompañamiento hacia el final de la vida dignifica a la persona y al profesionista.

La situación del paciente que cursa con una enfermedad que se considera terminal es uno de los grandes dilemas de la bioética, de observancia obligatoria, que intenta que la atención médica sea encaminada al beneficio de la persona enferma, al respeto a su dignidad y a sus derechos. Cuando se documente que la enfermedad ya tiene criterios de irreversibilidad se debe establecer el plan terapéutico consensuado para evitar procedimientos inhumanos, que caen en la maleficencia.<sup>1</sup>

En la evaluación ética de los pacientes es de gran ayuda aplicar un conjunto de modelos éticos, pero los principios del modelo bioético conocido como principalísimo: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia, pueden funcionar para la toma de decisiones, llevando implícito que todas las decisiones médicas tienen el objetivo de beneficiar a los pacientes y evitar medidas terapéuticas que puedan causar daño o que puedan provocar un evento final prolongado. Toda esta toma de decisiones consensuadas y previamente autorizadas por los padres, quienes son los responsables legales, optarán por las mejores decisiones para sus hijos, sin quitar la posibilidad de recibir los mejores tratamientos disponibles en la actualidad, pero que resulten fútiles en la etapa final de su vida.<sup>3,4</sup>

En muchos países no se promueven estos servicios, debido a la crisis económica existente a nivel mundial, por lo que se priorizan los recursos; sin embargo, este argumento debe ser la base para



impulsar la creación de las unidades de cuidados paliativos, además de los beneficios referidos en la asistencia del paciente y su familia. Otro factor es el ahorro que se promueve para el sistema de salud, específicamente para el Hospital de Pediatría, lo que permite optimizar los recursos dentro de la medicina paliativa pediátrica, con un enfoque holístico y humano, mediante tratamiento y soporte para la calidad de vida en el domicilio, con la asistencia del equipo interdisciplinario, teniendo siempre la posibilidad de asistencia hospitalaria para el tratamiento de algún descontrol sintomático o el acompañamiento al final de vida cuando esto no es posible en el domicilio.

Hay evidencias de que esta asistencia disminuye los costos en cuanto a días/cama, y esos recursos se pueden contemplar en otro rubro: insumos, quimioterapia, opioides, bombas de infusión recursos humanos, etc., permitiendo que el paciente y la familia tengan la posibilidad de una muerte apacible.

Los aspectos teóricos, el método específico de trabajo, la pericia del equipo interdisciplinario y los principios éticos que se aplican en la primera clínica de excelencia Cuidados Paliativos Pediátricos en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional (CMN) “Siglo XXI”, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), permiten una medicina paliativa pediátrica con posibilidad de tratar a niños con enfermedades amenazantes o limitantes para la vida, principalmente a los que están cerca del final, otorgando dignidad durante el proceso de morir, siempre acompañados de la familia y del equipo multidisciplinario.

El *Hastings Center*<sup>4</sup> de Nueva York, un centro muy reconocido de ética, propone en un documento paradigmático los objetivos de la medicina contemporánea:

- La prevención de las enfermedades, los traumatismos y el fomento de la salud, por lo que el máximo esfuerzo de los sistemas de salud en todo el mundo están encaminados a cumplir este fin.
- El alivio del dolor y el sufrimiento causado por enfermedades, tratando de lograr el mayor estado de bienestar.
- La atención y el cuidado de las personas enfermas a través de prácticas médicas seguras, basada en las mejores evidencias científicas, tratando de lograr la mejor calidad de vida.
- Evitar la muerte prematura, brindar atención a los pacientes incurables con acceso a una medicina paliativa eficaz para afrontar el fallecimiento cercano, aliviar el sufrimiento y perseverar en la búsqueda de una muerte digna.

Los cuidados paliativos pediátricos deben ser entendidos como una especialidad que requiere un amplio conocimiento de la pediatría y la sensibilización necesaria para la asistencia de un paciente que está en el curso de la etapa final de una enfermedad, que precisa formación académica y capacitación de los profesionales de la salud en todos los niveles, permitiendo una aplicación oportuna y que el paciente cuente con protección en los aspectos biológico, psicológico y social.

Su correcta aplicación ayudará en cualquier etapa de la enfermedad, modificando los patrones del uso actual, el cual sólo está dirigido a cuidados al final de la vida que se proporcionan de forma tardía, cuando la enfermedad ya se encuentra en etapas avanzadas, quizá en etapa incurable o en el punto de inflexión de una enfermedad en etapa preagónica o agónica, donde ya no es idóneo el abordaje interdisciplinario.

Todas las personas tienen derecho a recibir una atención al final de la vida. La negativa de las instituciones de salud, de los médicos tratantes y de los familiares atenta contra el derecho a la salud y el respeto a la dignidad humana.

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) los cuidados paliativos adaptados para pediatría constituyen “un enfoque que mejora la calidad de vida de los niños —y sus familiares— que afrontan una enfermedad que amenaza la vida, a través de la prevención y el alivio del sufrimiento”.

Para ello se requieren “la identificación temprana, la evaluación precisa y el tratamiento adecuado para el dolor y otros problemas físicos, psicosociales y espirituales”.<sup>5</sup>

En 2000 la Academia Americana de Pediatría propuso un modelo integral de cuidados paliativos pediátricos, que tendría inicio en el momento del diagnóstico y continuaría a lo largo de la enfermedad, con independencia del resultado previsto: curación o muerte del paciente.<sup>6</sup>

La OMS establece que el niño y la familia son una parte importante de la toma de decisiones, que se deben usar los recursos disponibles en la comunidad y que esta estrategia de atención debe ser garantizada en los niveles hospitalario, comunitario y domiciliario.<sup>7</sup> Las innovaciones en ventilación mecánica, diálisis peritoneal, soporte hemodinámico, manejo antibiótico y nutrición parenteral, entre otras, han permitido salvar innumerables vidas; sin embargo, la otra cara de la moneda es que estas innovaciones han generado, al mismo tiempo, un fenómeno no deseado: la tecnología se aplica también a los pacientes que no sólo no se benefician de ella, sino a los que tienen una prolongación de la etapa preagónica hasta llegar a la agonía.<sup>8</sup>

En el caso de México, la primera referencia de esta rama de la medicina data de 1972, cuando se inauguró la Unidad de Medicina del Dolor en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”; más adelante, en 1976, se instaló la Clínica del Dolor en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”; y en 1979 nació la Asociación Nacional para el Estudio y Tratamiento del Dolor en la Ciudad de Guadalajara. En 1981 se inició la primera clínica multidisciplinaria del dolor en el Instituto Nacional de Cancerología.

A comienzos de la década de 2000 el estudio de los cuidados paliativos comenzó a trasladarse al campo de la pediatría, con las primeras referencias de Méndez Venegas y Garduño Espinoza, quienes en 2007 inauguraron la primera unidad de Cuidados Paliativos Pediátricos en México, en el Instituto Nacional de Pediatría.

La resolución 67.19 de la Asamblea Mundial de la Salud acerca del fortalecimiento de los cuidados paliativos, adoptada en 2014, hizo hincapié en la necesidad de elaborar políticas nacionales de cuidados paliativos para garantizar el acceso a los opioides y evitar el dolor, capacitar a todo el personal sanitario en cuidados paliativos e integrar estos servicios a los sistemas sanitarios existentes; sin embargo, en la edición 2017 del informe de la OMS acerca del seguimiento de estas políticas nacionales de cuidados paliativos se describió que los progresos han sido desiguales e insuficientes.

Después, en 2014 se adoptaron las medidas establecidas en la Asamblea Mundial de la Salud sobre el fortalecimiento de los cuidados paliativos, con el fin de garantizar e integrar estos servicios a los sistemas de salud existentes. En 2018 el Consejo de Salubridad General declaró que eran obligatorios los esquemas de tratamiento señalados en la Guía del Manejo Integral de Cuidados Paliativos, los cuales representan una necesidad que forma parte fundamental del derecho a la salud tutelado en el artículo 4 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos: Toda persona tiene derecho a la protección de la salud. La ley definirá las bases y las modalidades para el acceso a los servicios de salud y establecerá la concurrencia de la Federación y las entidades federativas en materia de salubridad general, conforme a lo dispuesto en la fracción XVI del artículo 73 de esta Constitución.

El 5 de enero de 2009 se publicó en el *Diario Oficial de la Federación* el Decreto por el que se reforma y adiciona la Ley General de Salud.

En materia de cuidados paliativos destacó el artículo 27 fracción III, referente a “La atención médica integral, que comprende actividades preventivas, curativas, paliativas y de rehabilitación, incluyendo la atención de urgencias”.

Por otra parte, el artículo 33 fracción IV agrega que entre las actividades de atención médica paliativas incluyen el cuidado general para preservar la calidad de vida del paciente a través de la prevención, el tratamiento y el control del dolor, además de otros síntomas físicos y emocionales, por parte de un equipo profesional multidisciplinario.



Además de esto, existe un artículo 2 que crea un título octavo bis, denominado “De los cuidados paliativos a los enfermos en situación terminal”; además, están las Disposiciones Comunes, que en el artículo 166 bis 1, fracción III establecen que “los cuidados paliativos se entienden como el cuidado activo y total de las enfermedades que no responden a tratamiento curativo; incluye además el control del dolor y de otros síntomas, así como la atención de aspectos psicológicos, sociales y espirituales”.

El 1 de noviembre de 2013 un nuevo decreto reformó la citada ley en el artículo 138 bis 2, especificando el plan de cuidados paliativos como:

“El conjunto de acciones indicadas, programadas y organizadas por el médico tratante, complementadas y supervisadas por el equipo multidisciplinario, las cuales deben proporcionarse en función del padecimiento específico del enfermo, otorgando de manera completa y permanente la posibilidad del control de los síntomas asociados a su padecimiento. Puede incluir la participación de familiares y personal voluntario”.

El artículo 47 especifica que las dependencias y entidades del Sector Salud y el gobierno de las entidades federativas promoverán y apoyarán la formación de grupos, asociaciones y demás instituciones que tengan por objeto participar de manera organizada en los programas de mejoramiento de la salud individual y colectiva, así como en los de prevención de enfermedades, accidentes, rehabilitación y cuidados paliativos.

El Consejo de Salubridad General fue creado para que el Estado Mexicano tuviera un órgano ejecutivo capaz de prevenir y reaccionar de manera rápida y eficazmente a los distintos problemas que en materia de salud se pudieran suscitar en el país.

Es un órgano con carácter de autoridad sanitaria que depende de manera directa del presidente de la República Mexicana, dado que la unidad de mando y de dirección es la base principal del éxito, destacando así la importancia del carácter ejecutivo de sus decisiones, que deben ser acatadas por las autoridades administrativas de todo el país.

Fue así que más adelante surgió el Acuerdo por el que el Consejo de Salubridad General declaró la obligatoriedad de los Esquemas de Manejo Integral de Cuidados Paliativos, así como los procesos señalados en la Guía de Manejo Integral de Cuidados Paliativos, publicada el 26 de diciembre de 2014, en la que se le encomiendan a la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios dos tareas principales:

1. Dar a conocer las reglas generales para el uso de recetas especiales para la prescripción de estupefacientes y libros de control electrónicos para medicamentos.
2. Establecer medidas para agilizar y garantizar la disponibilidad de dichos medicamentos.

Se menciona el resto del fundamento legal para proporcionar los cuidados paliativos con base en algunos artículos de la Ley General de Salud.

Que en virtud de las anteriores consideraciones, y a fin de garantizar que las actividades de atención médica paliativas que se brindan a menores de edad, sean acordes a las necesidades específicas de dicho segmento de la población.<sup>9</sup>

El Consejo de Salubridad General aprobó en su segunda sesión ordinaria celebrada el 8 de diciembre de 2021 el siguiente Acuerdo.

## ACUERDO

Único. Se modifica el anexo único del Acuerdo, por lo que se declara la obligatoriedad de los esquemas de manejo integral de los cuidados paliativos en el paciente pediátrico, publicado en el *Diario Oficial de la Federación* de 2016.



## TRANSITORIO

Único. El presente Acuerdo entrará en vigor al día siguiente de su publicación en el *Diario Oficial de la Federación*.

Dado en la Ciudad de México, a los 31 días del mes de agosto de 2022.

- El presidente del Consejo de Salubridad General y secretario de salud, Jorge Carlos Alcocer Varela. Rúbrica.

## ANEXO ÚNICO

### Guía del manejo integral de cuidados paliativos en el paciente pediátrico

Consejo de Salubridad General. Manejo Integral de Cuidados Paliativos. México, 2017.<sup>10</sup>

Los derechos humanos de niñas, niños y adolescentes están previstos en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, en los tratados internacionales y en las demás leyes aplicables, esencialmente en la Convención sobre los Derechos del Niño y en la Ley General de los Derechos de Niñas, Niños y Adolescentes, ordenamientos en los que se les reconoce como titulares de derechos. Estos cuidados deben ser proporcionados por los profesionales de la salud en cualquier nivel de atención y a cualquier edad, citando los cuidados específicos por edades:

#### Cuidados paliativos en pediatría

Son los cuidados activos totales del cuerpo, la mente y el espíritu del niño, incluyendo también el apoyo a la familia. Comienzan cuando se diagnostica una enfermedad amenazante para la vida y continúan independientemente de que el niño reciba o no tratamiento de la propia enfermedad.<sup>11</sup>

La *Association for Children with Life-threatening or Terminal Conditions and their Families* clasificó a los niños y sus padecimientos en cuatro grupos principales:

- **Grupo 1:** niños con enfermedad que amenaza la vida y en los que el tratamiento curativo es posible, pero puede fracasar, y para los cuales el acceso a los cuidados paliativos puede ser necesario al mismo tiempo que las opciones terapéuticas curativas o si el tratamiento fracasa, o ambos.
- **Grupo 2:** niños en situaciones en las que la muerte prematura es inevitable, pero que pueden pasar largos periodos de tratamiento intensivo dirigido a prolongar la vida y tener la posibilidad de participar en actividades normales.
- **Grupo 3:** niños con progresión de la enfermedad, sin opciones de tratamiento curativo, en los que el control es exclusivamente paliativo y se puede prolongar incluso durante varios años
- **Grupo 4:** niños en condiciones de discapacidad severa no progresiva, con complejas necesidades de salud que con frecuencia producen complicaciones y aumentan la probabilidad de una muerte prematura.

Los pacientes de los grupos 3 y 4 deben ser integrados a cuidados paliativos tan pronto como se tenga el diagnóstico. Los niños con padecimiento oncológico pueden ser ingresados desde el diagnóstico, y si esto no es posible, cuando se reconoce que la respuesta terapéutica no es adecuada o existen recaídas o progresión de la enfermedad.

### ANTECEDENTES DE LA ESPECIALIDAD Y DEL SERVICIO EN LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL “SIGLO XXI”

La clínica de cuidados paliativos (CCP) nació como un proyecto en mayo de 2016 en la UMAE Hospital Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, ante la necesidad



del abordaje interdisciplinario de una enfermedad que amenaza la vida y el incremento de enfermedades que no responden al tratamiento curativo, cuya evolución progresa a una enfermedad limitante para la vida, pudiendo beneficiar a los pacientes con atención paliativa, con el objetivo de controlar los síntomas, disminuir el sufrimiento físico y emocional, evitar la futilidad terapéutica y lograr la ortotanasia.

## Objetivos

- Recibir desde la consulta externa o la interconsulta hospitalaria a los pacientes con enfermedad amenazante para la vida que requieran un control sintomático desde el momento del diagnóstico (o que tengan un factor de riesgo para una mala respuesta terapéutica inicial, como un padecimiento oncológico metastásico desde el momento del diagnóstico o múltiples comorbilidades que ocasionen una muerte prematura).
- Llevar a sesión los casos particulares de niños con enfermedad limitante para la vida, ya sea en una etapa incurable inicial o avanzada, que pudieran ser beneficiados por el programa de cuidados paliativos.
- Cada servicio tratante decide el momento de la interconsulta.
- La enfermedad amenazante sólo recibe control sintomático.
- La enfermedad limitante para la vida, incurable, inicial y con buena calidad de vida recibe control sintomático y abordaje interdisciplinario; la enfermedad amenazante para la vida, incurable avanzada y con calidad de vida limitada recibe abordaje interdisciplinario control sintomático y junta de inclusión para plan terapéutico, en el que se determinan las acciones a realizar y se habla de las directrices anticipadas con base en las disposiciones de la Ley General de Salud. Para poder tomar decisiones éticas adecuadas los padres o tutores legales reciben toda la información de las condiciones del niño, incluyendo el tratamiento de acuerdo con la estadificación de la enfermedad, así como las alternativas que están a su disposición.
- Unificar criterios para el tratamiento del paciente en situación de enfermedad limitante para la vida, incurable, avanzada, terminal y asistencia de la agonía.
- Normar los criterios de referencia y contrarreferencia de los pacientes.
- Crear modelos educativos y docentes en la enseñanza de los cuidados paliativos.
- Difundir la experiencia que se obtenga en el tratamiento integral del paciente con enfermedad amenazante o limitante para la vida y cuidados paliativos desde su ingreso al programa hasta su deceso.
- Ofrecer cursos de capacitación a personal médico y paramédico en materia de cuidados paliativos pediátricos.
- Establecer los criterios para el egreso del paciente con enfermedad limitante para la vida y capacitar al cuidador principal o familiar para el tratamiento domiciliario.
- Promover conductas de respeto y fortalecimiento de la autonomía del menor y su familia.
- Identificar las necesidades físicas, emocionales, sociales y espirituales del menor y su familia o entorno significativo (familia ampliada).
- Brindar información diagnóstica y pronóstica, veraz, progresiva y soportable al menor, adaptándola a su nivel de desarrollo cognitivo y emocional, y hacerla extensiva a su familia o entorno significativo.
- Capacitar a la familia para el cuidado del paciente, el reconocimiento de síntomas y el control del dolor, los cuidados generales, la vía subcutánea, etc.

## MISIÓN

Atender con calidad y calidez al paciente con enfermedad amenazante o limitante para la vida en todo su entorno, tratando los síntomas físicos y emocionales, así como los de su familia.

Evitar la futilidad terapéutica, desarrollar los medios para formar profesionales mediante el desarrollo de conocimientos, habilidades, destrezas y el intercambio de experiencias que se obtengan a través de la difusión constante de ellas.

## VISIÓN

Constituirse como la mejor clínica o servicio a nivel nacional en materia de cuidados paliativos pediátricos, que realice actividades asistenciales dirigidas a las personas menores de 18 años de edad con enfermedades progresivas o que no respondan al tratamiento curativo, o ambos, ofreciendo en algunos casos tratamiento curativo-paliativo y en otros solamente paliativo.

El plan de este programa se inició en mayo de 2016, con el Dr. Javier Enrique López Aguilar en la Dirección Médica; la Dra. Rocío Cárdenas Navarrete en la División de Pediatría, sustituida después por el Dr. Alfredo Simental Toba; la Dra. Juana Serret en la jefatura de Escolares y Adolescentes, con transición de la jefatura al Dr. Jesús Bonilla Rojas, quien fungió como coordinador de la Clínica de Cuidados Paliativos desde su inicio hasta su transición a la Dirección Médica, y en la actualidad la Dra. Anayatzin Boheler Reyes.

En ese entonces las titulares de la clínica fueron la Dra. Virginia Gordillo Álvarez (anestesióloga-algóloga pediatra), la Lic. en Enfermería Sara Aguirre Otero y la Dra. Alejandra Laura Nava Martínez (médica pediatra paliativista). Se ha considerado la imperiosa permanencia de esta clínica ante las necesidades y el incremento de enfermedades que amenazan la vida, como las enfermedades oncológicas y las enfermedades crónico-degenerativas, y que no le permitirán al niño llegar a una edad adulta, de tratamiento curativo y paliativo, de enfermedad limitante para la vida sin adecuada respuesta al tratamiento curativo y de atención integral paliativa.

## ORGANIGRAMA

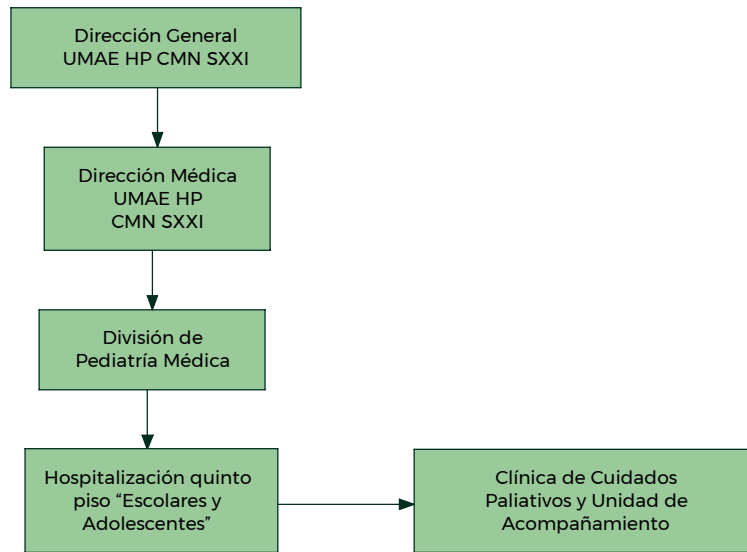
La CCP depende directamente del Servicio de Escolares y Adolescentes, en el quinto piso de hospitalización. La jefa actual del servicio es la Dra. Anayatzin Boheler Reyes, y se encuentra ubicada en la Unidad de Acompañamiento. La titular de la CCP reporta directamente a la jefatura del quinto piso y ésta, a su vez, rinde cuentas a la División de Pediatría Médica, la cual depende directamente de la Dirección Médica, que informa a la Dirección General de la UMAE Hospital de Pediatría, CMN “Siglo XXI”.

La CCP inició sus funciones sin un espacio físico establecido y sin un área definida para otorgar consulta, por lo que inmediatamente se realizó el Manual de Organización de la Clínica en cuestión y se asignaron dos consultorios, uno para un día de consulta de la CCP los días miércoles y otro para la Clínica del Dolor con cita abierta; asimismo, se utilizó un aula para sesionar casos y realizar juntas de inclusión y firma de documentos oficiales que le dan sustento legal al ingreso de los pacientes al programa de cuidados paliativos pediátricos.

Con el paso del tiempo la Dirección General y la Dirección Médica de la UMAE crearon la Unidad de Acompañamiento y Cuidados Paliativos, que es la única unidad a nivel nacional que ofrece una estancia más confortable tanto para el paciente como para su familia con un ambiente de tranquilidad y que se conforma por cuatro cubículos aislados para ofrecer alivio de los síntomas, manejo del dolor de forma transitoria y asistencia al final de la vida, mediante tratamiento farmacológico, principalmente infusión de opioides para el dolor de difícil control y sedaciones paliativas o terminales hasta el deceso del paciente, el cual llega de una forma tranquila, en un espacio reservado e íntimo, siempre en acompañamiento de familiares y personal capacitado (figura VIII-1).

En relación con el personal, en 2016 se inició con un médico pediatra con formación en cuidados paliativos, un médico anestesiólogo/algólogo, una licenciada en enfermería con formación en clínica del dolor, una tanatóloga (voluntaria) y los servicios de apoyo, como Salud Mental, Trabajo





**Figura VIII-1.** Organigrama. Tomado del Manual de organización clínica de cuidados paliativos. UMAE HP CMN SXXI: Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

Social, Servicio Jurídico y Voluntariado IMSS, todos ellos coordinados por el jefe de Hospitalización del Quinto Piso "Escolares y Adolescentes" (figuras VIII-2 y VIII-3).

## ABORDAJE DEL PACIENTE

Los médicos tratantes de las subespecialidades solicitan una interconsulta a la Clínica de Cuidados Paliativos Pediátricos (CCPP) por una enfermedad amenazante o por una enfermedad limitante. La médica paliativista acude a valorar al paciente, lo clasifica de acuerdo con el grupo en el cual se encuentra y estadifica la enfermedad: si es una enfermedad amenazante para la vida, se inicia el tratamiento sintomático al mismo tiempo que el tratamiento curativo. En el caso de una enfermedad limitante para la vida se convoca a una junta de inclusión con el servicio tratante y el equipo interdisciplinario que participa en la CCPP. El objetivo de la clínica es establecer el plan terapéutico: en caso de una enfermedad limitante para la vida, incurable, inicial y con una buena calidad de vida el control es sintomático, con una atención holística de las comorbilidades; en caso de una enfermedad limitante para la vida, en una etapa incurable, avanzada y con una calidad de vida limitada el plan terapéutico consiste en el control sintomático, con atención de las comorbilidades con adecuación del esfuerzo terapéutico en la etapa final de vida (etapa preagónica o agónica); se acuerdan las directrices anticipadas y del respeto del final de la vida. Todo esto y la aceptación del uso de opioides en caso de requerirlos quedan plasmados en el consentimiento bajo información de ingreso a la CCPP. Cada uno de los expertos les explica claramente a los padres, tutores legales o cuidadores primarios las generalidades acerca de su participación en el tratamiento del paciente y la familia, reiterando que en el acompañamiento también participa el médico tratante.

El paciente es atendido en Consulta Externa para control sintomático, capacitación y asesoría telefónica la 24 h de todos los días del año por parte de la médica paliativista, siempre con el objetivo de que el tratamiento paliativo se otorgue en el domicilio.

Cuando existe descontrol o refractariedad de los síntomas o una urgencia paliativa los pacientes son atendidos en Admisión Continua, y en caso necesario ingresan a la Unidad de Acompañamiento.



**Figura VIII-2.** Área de acompañamiento. Tomada del Archivo de la Clínica de Cuidados Paliativos.

to, que es el espacio físico en el que se brinda atención holística con pericia, humanismo, calidez y dignidad.

Con el acompañamiento por parte de expertos y de sus médicos tratantes de cada una de las especialidades que atienden al menor, la médica pediatra paliativista, la Dra. Alejandra Laura Nava Martínez, otorga el tratamiento paliativo a los pacientes, con manejo sintomático y la asistencia del final de vida en caso de que éste se encuentre cercano.

En la Unidad de Acompañamiento se cuenta con el Servicio de Vinculación, representado por la Lic. María Fernanda Gutiérrez Peniche, quien apoya a trámites administrativos, enlace de familia con tratantes, autoridades y voluntariado, además de asistir en actividades del servicio con el objetivo de hacer más confortable la estancia de los pacientes y su familia.

De acuerdo con el registro estadístico de la CCP, durante los seis años de existencia de la CCP se han atendido más de 480 interconsultas; se han firmado 377 consentimientos informados con directrices anticipadas; se ha otorgado acompañamiento hasta el final de la vida por vía telefónica a 101 decesos en domicilio por parte de la paliativista del área, con un ahorro día/cama de 20,001 días y un ahorro aproximado de 164'804,660 pesos, determinado por los días transcurridos desde el ingreso del paciente al programa hasta el deceso en el domicilio; se han hecho 278 ingresos al Área de Acompañamiento y Cuidados Paliativos para el control sintomático del dolor, la disnea, las crisis convulsivas, etc.; y se ha brindado asistencia del final de la vida cuando ésta no es posible en el domicilio.

A lo largo de seis años de labores de la CCP y cuatro años de contar con un espacio físico para la atención de estos pacientes se ha tenido la posibilidad de ayudar a muchos niños y familias, y de proporcionar el acompañamiento para lograr la ortotanasia, pero también de regresar a casa des-



**Figura VIII-3.** Equipo interdisciplinario. Tomada del Archivo de la Clínica de Cuidados Paliativos.

pués de una situación crítica en la que se demuestra que los cuidados paliativos tienen el objetivo del control sintomático, que no precipitan ni retrasan el proceso de morir, que respetan la integridad humana y velan por el interés superior del menor, tal y como se describe en el siguiente caso.

Los síndromes de supresión secundarios a la suspensión de benzodiazepinas, opioides y propofol son frecuentes en la unidad de terapia intensiva y pueden complicar y retardar la recuperación de los pacientes, ya que se incrementan sus demandas hemodinámicas, metabólicas y respiratorias. Se tiene el caso de una niña de dos años de edad procedente de un hospital de segundo nivel, con múltiples complicaciones después de una gastrostomía y una funduplicatura, infección concomitante por SARS-CoV-2, ventilación mecánica prolongada que requirió traqueostomía y múltiples tratamientos farmacológicos para sedación y analgesia durante tres meses, que mostraron dificultad para su retiro. De Oaxaca fue enviada a la UMAE Hospital de Pediatría CMN “Siglo XXI”, con una enfermedad limitante para la vida en una etapa incurable y avanzada, y síndrome de supresión de opioides y benzodiazepinas, por lo que requirió una disminución paulatina de las dosis de fármacos y tratamiento específico con  $\alpha_2$ -agonista, clonidina intravenosa y metadona por vía enteral. Con ajustes y monitoreo, una estancia hospitalaria en la UMAE de casi seis meses, intervenciones interdisciplinarias y tratamiento de las causas reversibles pudo regresar a casa con un absoluto destete de los medicamentos y con tratamiento para mejorar su calidad de vida (figura VIII-4).

## CONCLUSIONES

Los cuidados paliativos pediátricos consisten en la asistencia activa y holística de personas con un sufrimiento severo relacionado con la pérdida de la salud, debido a una enfermedad grave, especial-





Ingreso al hospital



Junta interdisciplinaria



Destete de cinco fármacos  
opioides y benzodiazepinas



Alta hospitalaria

**Figura VIII-4.** Caso clínico. Tomada del Archivo de la Clínica de Cuidados Paliativos Pediátricos.

mente de las que están cerca del final de la vida, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares y cuidadores.

Es una especialidad humana y generosa que brinda la oportunidad de que los médicos tratantes ofrezcan una atención integral a los pacientes que cursan con una enfermedad amenazante o limitante para la vida, con un enfoque humanista en todas las esferas: biológica, psicológica, social y espiritual.

Los tratamientos curativos se pueden complementar con la paliación de las enfermedades amenazantes.

El soporte para la calidad de vida es uno de los principales objetivos del equipo interdisciplinario de cuidados paliativos; la atención médica siempre estará encaminada al beneficio del paciente, con respeto a sus derechos y a la dignidad humana desde antes del nacimiento hasta la muerte. Las medidas de sostén de vida son obligadas mientras exista una esperanza; el control sintomático proveerá confort para el paciente y la familia.

Sin embargo, cuando el tratamiento no logra el resultado esperado y la enfermedad progresa con criterios de una enfermedad limitante para la vida en una etapa incurable avanzada se debe admitir que las intervenciones médicas son limitadas, aceptar que la obstinación terapéutica puede ocasionar maleficencia y un mayor sufrimiento para el paciente y la familia, que la vida tiene un punto de inflexión y que la finitud de la misma debe ser respetada.



Con base en la complejidad de la situación se pueden emitir recomendaciones gracias al fundamento legal de los cuidados paliativos pediátricos y de los resultados obtenidos en seis años de actividades de la CCP, siempre respetando el bien superior del menor.

1. Los padres o tutores legales son los principales responsables de la toma de decisiones, siempre en compañía del médico tratante y el equipo interdisciplinario.
2. Todos los niños que cursen con una enfermedad limitante para la vida tienen valores y derechos que deben ser respetados, y siempre deben ser abordados por un equipo interdisciplinario de cuidados paliativos.
3. La primera obligación moral de los médicos es con el menor afectado por una enfermedad que le está causando sufrimiento; la decisión de no aplicar o retirar un tratamiento intensivo sólo se justifica cuando sirve a los mejores intereses del menor, cuando su futuro cercano es desalentador, lleno de sufrimiento físico, emocional, social y religioso, y este sufrimiento equivale a dolor total, y cuando todo el tratamiento genera un mayor riesgo para la integridad y la dignidad del paciente.
4. La toma de decisiones se basa en la ética médica y el modelo bioético, como el principalísimo (autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia), y pueden ayudar a tomar las mejores decisiones, lo que implica que todas las decisiones y todas las acciones son en beneficio del niño y la familia.
5. La atención se debe centrar en el paciente y su familia como una unidad. El principal objetivo de los cuidados paliativos es la asistencia holística y el logro de la ortotanasia.

El presente texto culmina con una frase que engloba el quehacer del pediatra y el equipo multidisciplinario que acompañan al niño y la familia meritorios de cuidados paliativos:

“Cuando a un niño quiere entrar en una habitación oscura se pueden hacer dos cosas: encender la luz o tomarlo de la mano y entrar con él. La ciencia médica aporta la luz necesaria cuando el médico hace todo lo posible por curar. Cuando no es posible aportar la luz a la oscuridad, se toma al niño de la mano y se le acompaña: juntos se tiene menos miedo.”

Anónimo

## REFERENCIAS

1. **Bryant HJ, Khan SK, Hyder AA:** Ética, equidad y renovación de la estrategia de la salud para todos de la Organización Mundial de la Salud. En: *Foro mundial de la salud*. 1997;18:180.
2. **Garduño EA:** *Cuidados paliativos en pediatría*. 2ª ed. México, Trillas, 2018:103-105.
3. **Morrison V, Bennett P:** *Psicología de la salud*. Madrid, Pearson Educación, 2008:19.
4. **Hui D, De la Cruz M, Mori M, Parsons Ha, Kwon JH et al.:** Concepts and definitions for “supportive care”, “best supportive care”, “palliative care” and “hospice care” in the published literature, dictionaries, and textbooks. *Support Care Cancer* 2013;21(3):659-685.
5. **Villegas JA, Rubio MJ, García A:** Cuidados paliativos pediátricos. *Bol Pediatr* 2012;52:131-145.
6. **Ramnarayan P, Finilla C, Petros A, Pierce C:** Characteristics of deaths occurring in hospitalized children: changing trends. *J Med Ethics* 2007;33:255-260.
7. **Alberti M, Lores R, Menchaca A:** Cuidados paliativos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Rev Med Uruguay* 2008;24:50-55.
8. **Narro AR, Ancer RJ, García MJ:** *Guía de manejo integral de cuidados paliativos*. México, 2018:13-33.
9. **Santos PJ, García MJ, Plancarte R:** *Guía del manejo integral de cuidados paliativos en el paciente pediátrico*. 2022.
10. World Health Organization: *Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common illnesses with limited resources*. 2ª ed. Ginebra, WHO, 2013.
11. **Watson MS, Lucas C, Hoy A:** *Manual Oxford de cuidados paliativos*. Grupo Aula Médica, 2005:443-449.





**IMSS**

## **CAPÍTULO IX**

**Clínica de Cirugía Craneofacial y Base de Cráneo  
de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital  
de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI"**

Alma Griselda Ramírez Reyes, Fernando Soriano Padilla



**E**l Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” ha sido un baluarte y es, por tradición, la piedra angular del manejo del paciente pediátrico en México. Conscientes de este gran compromiso, el personal se esfuerza día a día en la conformación de clínicas de excelencia, en las que la suma de las competencias de los diferentes especialistas tiene el objetivo primordial de darle el mayor beneficio posible al paciente. De ahí surgió la idea de conformar y protocolizar la Clínica de Cirugía Craneofacial y Base de Cráneo del hospital, en la cual son atendidos pacientes menores de 18 años de edad con problemas complejos de la región craneonasomaxilar y el cuello. Esta actividad se ha llevado a cabo más de 20 años, y en los últimos seis años se encuentra perfectamente conformada (figuras IX-1 y IX-2).

El presente capítulo tiene el objeto de describir la estructura de la clínica y el manejo de las diferentes patologías atendidas con éxito. Se describen brevemente algunos puntos de interés de cada una de las áreas que se manejan en la clínica. Asimismo, se reportan las estadísticas, los resultados y las conclusiones de los últimos seis años.

La cirugía craneofacial ha evolucionado desde el innovador trabajo de Tessier en el decenio de 1960. El desarrollo del enfoque de equipo ha ayudado mucho a ese progreso. Los avances técnicos de la osteosíntesis y los mejores estudios de radiodiagnóstico han mejorado aún más la previsibilidad y la estabilidad; la transferencia de tejido libre microvascular, la distracción osteogénica, la utilización de predicciones en tercera dimensión, las esterolitografías, la embolización selectiva dentro de otros estudios y los manejos innovadores están jugando un papel cada vez más importante en la resolución de ciertas malformaciones.

## INTRODUCCIÓN

Hay mucha evidencia de que ya en el año 10000 a. C. los antiguos habitantes practicaban la trepanación de la bóveda craneal. En un lugar de entierro en Francia, que data de 6500 a. C., se encontró que 40 de 120 cráneos prehistóricos tenían agujeros debido a los procedimientos de trepanación.<sup>1</sup> Este procedimiento se ha realizado durante gran parte del tiempo registrado y continúa hoy como un método para reducir la presión intracraneal. Si bien en la antigüedad se realizaban ocasionalmente prácticas quirúrgicas del esqueleto craneal, con mayor frecuencia se hacían procedimientos craneofaciales reconstructivos de los tejidos blandos, como la nariz o las orejas.





**Figura IX-1.** Servicios que integran la Clínica de Cirugía Craneofacial y Base de Cráneo.

Sushruta, un médico indio, describió operaciones para reconstruir la nariz y los lóbulos de las orejas en el año 600 a. C.<sup>2</sup> En India, durante la época de Sushruta, era una práctica común que a las personas criminales y cautivas de guerra les amputaran la nariz, porque la nariz se consideraba un símbolo de reputación y respeto. Por lo tanto, un grupo de alfareros, conocido como koomas, desarrolló la reconstrucción nasal para ayudar a remediar este problema.<sup>3</sup> Su método involucró el uso de colgajos de la mejilla y la frente, que son elementos básicos de reconstrucción de deformidades nasales hasta el día de hoy.

Durante el Imperio Romano el cirujano Paulus Aegineta (de 625 a 690 d.C.) describió técnicas para corregir deformidades nasales y fracturas de mandíbula. Sus procedimientos fueron innovadores en ese momento y han demostrado ser fundamentales en la historia de la cirugía plástica.<sup>4</sup>

El Renacimiento (siglos XIV al XVII) fue una época relativamente desprovista de avances en la cirugía plástica craneofacial. Sin embargo, durante este tiempo hubo un médico destacado que muchos consideran el padre de la cirugía plástica moderna: Gaspar Tagliacozzi (1545-1599), de Bolonia. También se especializó en la reconstrucción de la nariz, y detalló sus enfoques en su publicación de 1597: *De curtorum chirurgia per insitionem*. Para la reconstrucción nasal de tejidos blandos describió la elevación de un colgajo pediculado del brazo, la fijación del colgajo a la deformidad nasal, 14 días de inmovilización del brazo pegado a la cara y la subsiguiente división e inserción del colgajo del brazo.<sup>5</sup> Fue, por supuesto, Tagliacozzi quien en 1597 escribió la frase más importante de la cirugía plástica: “Restauramos, reparamos y completamos aquellas partes... que la naturaleza ha dado, pero que la fortuna ha quitado, no tanto para que puedan deleitar al ojo, sino para que refuercen el espíritu y ayuden la mente de los afligidos”.

En octubre de 1814 Joseph Carpue describió un método para la reconstrucción nasal, utilizando un colgajo de avance de rotación frontal como Sushruta y los koomas habían estado realizando durante siglos en India. Por esa misma época, Dieffenbach describió en 1845 la utilidad de los procedimientos de rinoplastia secundaria para corregir y refinar la forma de la nariz después del primer procedimiento.<sup>6</sup> Siguiendo a Dieffenbach, von Langenbeck hizo importantes contribuciones a los enfoques modernos para corregir las deformidades congénitas del labio/paladar hendido y de la mandíbula.

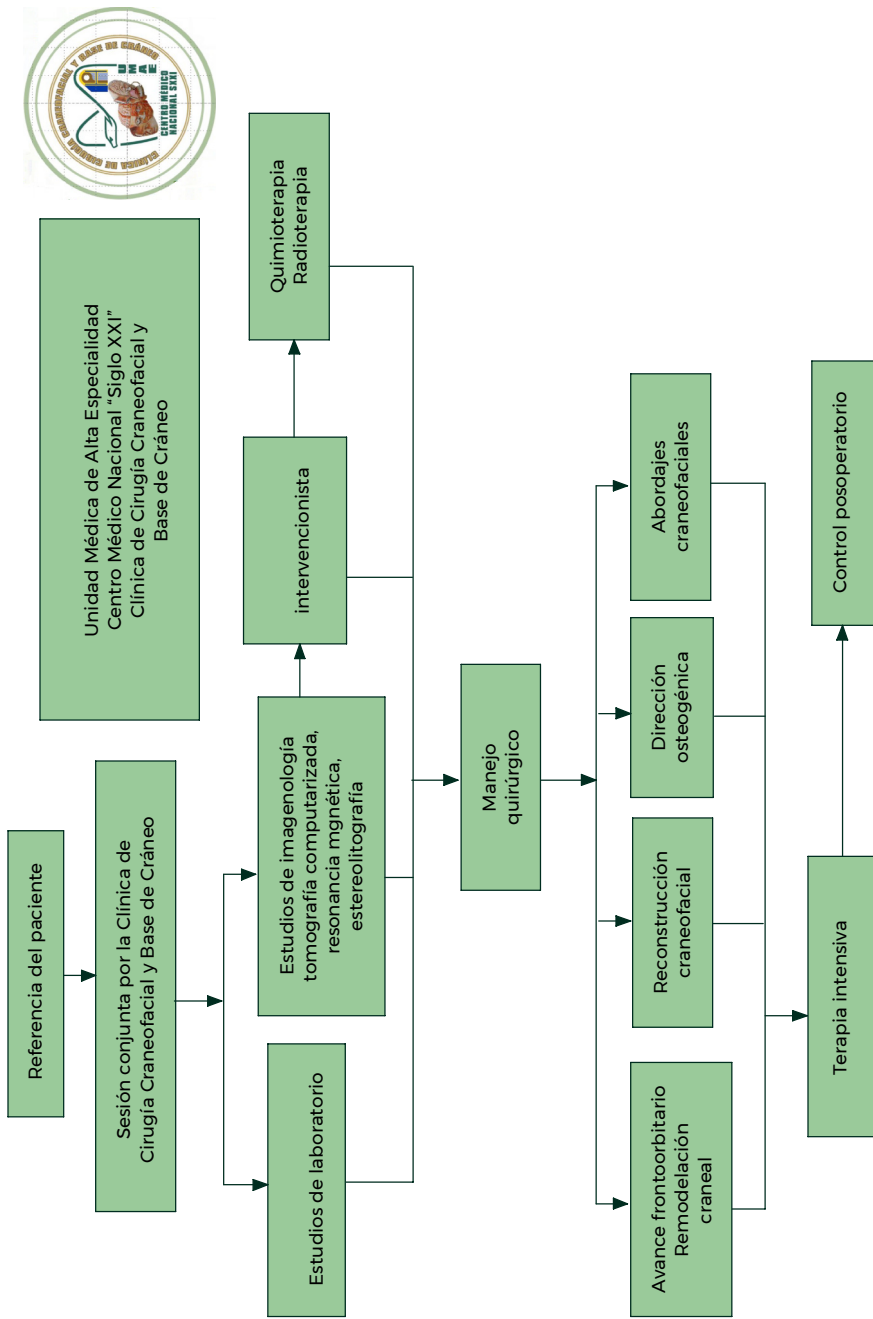


Figura IX-2. Algoritmo de atención.



Los antecedentes históricos de la cirugía craneofacial suelen dividirse arbitrariamente en cuatro periodos:

- El primero comprende desde fines del siglo XIX y principios del siglo XX hasta el momento de la Primera Guerra Mundial.
- El segundo periodo comenzó después de la Primera Guerra Mundial con un rápido desarrollo y avance de la cirugía facial.
- El tercer periodo se extiende de la Segunda Guerra Mundial a cerca de 1970; también marcó un paso adelante en la historia de la cirugía craneofacial y maxilofacial.
- El cuarto periodo incluye de 1970 al presente, y es reconocido como la era moderna de la cirugía craneofacial; simplemente podría ser denominado como la era de Tessier.

El origen de la cirugía craneofacial moderna se encuentra en la evolución de muchas disciplinas médicas y quirúrgicas, y utiliza los abordajes transcraneales a la órbita y al tercio medio facial; sus raíces se basan en el traslape y el desarrollo simultáneo de la neurocirugía, la cirugía maxilofacial, la oftalmología y la cirugía plástica y reconstructiva. Evidentemente, se trata de una cirugía que se realiza en equipo.

El complejo mosaico de la morfogénesis de la cara es el resultado final de una serie de eventos, cada uno esencial, como son la información genética, la diferenciación celular, la proliferación celular, la degeneración celular y la remodelación tisular, y todos juegan un papel importante por sí mismos. La cara se forma entre la cuarta y la octava semanas del periodo embrionario gracias al desarrollo de cinco mamelones o procesos faciales:

- El proceso cefálico.
- Los procesos maxilares se advierten lateralmente.
- Los procesos mandibulares.

La cara del ser humano es su ventana al mundo, además de que contiene los órganos de la respiración, la visión, la audición, la alimentación y la fonación, con los cuales se comunica con el medio ambiente y refleja su estado de salud, emoción y carácter. Es la fachada por la cual otros perciben y juzgan al individuo. Por tanto, es la tarjeta de presentación de cada persona, por lo que cualquier alteración en ella va a ocasionar serias repercusiones clínicas y psicológicas, de ahí que el objetivo primordial es devolver la función en la mayor medida posible para el buen desenvolvimiento del niño. Las malformaciones craneofaciales han sido de las patologías más desconocidas y temidas a lo largo de la historia de la medicina, pues fue hasta mediados del pasado siglo XX cuando empezaron a comprenderse las bases genéticas de la transmisión de estos síndromes.

Generalmente las grandes deformidades craneofaciales afectan al recién nacido e implican un tratamiento multidisciplinario, que en ocasiones dura toda la vida. En el decenio de 1950 algunos eminentes cirujanos se atrevieron a tratar quirúrgicamente estas malformaciones. En esos momentos la evolución de la medicina había desarrollado un material quirúrgico adecuado, las técnicas anestésicas y neuroquirúrgicas posibilitaban cirugías muy importantes y las unidades de cuidados intensivos permitían la recuperación satisfactoria de estos pacientes.

La corrección de las malformaciones craneofaciales impone una disciplina quirúrgica especialmente exigente, que debe combinar una formación quirúrgica de base con un aprendizaje de técnicas específicas del territorio craneofacial y un conocimiento amplio de la patología malformativa.

La exploración quirúrgica de las regiones comunes al cráneo y a la cara requiere una elección cuidadosa de los accesos, con el fin de limitar el perjuicio cicatricial, sin que ello restrinja la seguridad que confiere un campo quirúrgico correctamente expuesto. El acceso debe respetar las estructuras y sus envolturas, debe ser extradural para preservar el encéfalo, subperióstico para exponer y movilizar las estructuras óseas, y extramucoso a nivel de las fosas nasales para prevenir la contaminación intraoperatoria y posoperatoria. Se aplica al niño o al recién nacido, por lo que se requiere un

entorno pediátrico. Es una cirugía de riesgo, y dicho riesgo nunca debe ser subestimado, de modo que todo el equipo debe estar preparado para afrontarlo, sabiendo que el factor tiempo es vital.

Desde un punto de vista más amplio se define como cirugía craneorbitomaxilofacial. Las patologías atendidas son:

1. Craneosinostosis sindrómicas.
2. Fisuras faciales.
3. Traumatismos craneofaciales complejos.
4. Distracción osteogénica.
5. Tumores craneofaciales y de la base del cráneo.

## CRANEOSINOSTOSIS

Es una anomalía congénita grave, secundaria al cierre prematuro de una o más suturas craneales por sinostosis, que funcionalmente podría estar definida como la conversión de una región dinámica de crecimiento y reabsorción entre dos huesos adyacentes de la bóveda del cráneo en una región estática de unión de hueso.

Virchow (1851) mencionó que hay una detención del crecimiento perpendicular a la sutura afectada y que el crecimiento prosigue en una dirección paralela.

Esta estenosis de la bóveda craneal provoca:

1. Disminución del volumen craneal.
2. Hipertensión intracraneal.
3. Compresión del cerebro y sus nervios craneales.
4. Deformidad compensatoria en las áreas libres del cráneo y en los puntos débiles de la base craneal.

## Epidemiología

La tasa de incidencia es de 1/1,400 a 1,900 a nacimientos.

Los síndromes más comunes y clínicamente significativos que incluyen craneosinostosis son el de Apert, el de Crouzon, el de Saethre-Chotzen, el de Pfeiffer, el de Carpenter y el síndrome de Muenke; la sinostosis bilateral se encuentra en las suturas de la base del cráneo y de la sutura coronal, pero en ocasiones pueden estar involucradas todas las suturas; la anomalía llamada cráneo en forma de trébol es probablemente la más impresionante, pues la patogénesis es compleja, usualmente heterogénea y patogenéticamente variable.

Las llamadas craneosinostosis sindrómicas son atendidas en la Clínica de Cirugía Craneofacial y Base de Cráneo.

## FISURAS FACIALES

La hendidura craneofacial es una malformación congénita rara con un espectro de severidad diverso que causa un deterioro funcional, estético facial y problemas psicosociales significativos tanto para los pacientes como para sus familiares. Puede ocurrir en los tejidos tanto blandos como duros de la región craneofacial, por lo que el examen clínico completo y la evaluación radiológica son necesarios para valorar el grado y la ruta de las hendiduras craneofaciales.

Las hendiduras faciales típicas son muy raras y afectan a 1/400,000 recién nacidos.

Paul Tessier consideró que una hendidura es una interrupción de la continuidad de alguna estructura anatómica, como los tejidos blandos, la línea del cabello, las cejas, los párpados, las narinas, los labios, los oídos o cualquier parte del esqueleto.

Estas hendiduras pueden ser unilaterales o bilaterales, e incluso coexistir diferentes tipos en el lado opuesto de la cara.

El Dr. Tessier propuso en 1976 una nueva clasificación de las fisuras craneofaciales en la que tomó como estructura de referencia primaria la órbita; pudo identificar un total de 15 localizaciones de fisuras, las cuales permitían eliminar terminología confusa, facilitar la comunicación, mejorar la comprensión espacial de estas deformidades y, por tanto, mejorar la calidad del tratamiento. En la Clínica de Cirugía Craneofacial y Base de Cráneo del Hospital de Pediatría se atiende esta patología con base en esta clasificación.

## **TRAUMATISMOS CRANEOFACIALES COMPLEJOS**

El trauma craneofacial pediátrico se beneficia de un enfoque de equipo que incluye evaluación neuroquirúrgica, estudios neurorradiológicos, evaluación neurooftalmológica y evaluación quirúrgica craneofacial.

Los patrones frecuentes de fracturas craneofaciales pediátricas que requieren un abordaje combinado neuroquirúrgico y craneofacial incluyen las fracturas frontales y las orbitarias superiores unilaterales con afectación del techo de la órbita, las fracturas nasoorbitomoidales con lesiones cerebrales y dures asociadas, y las fracturas del hueso frontal y de la base del cráneo anterior con afectación del techo de la órbita.

Aunque el Hospital de Pediatría no es un centro de atención para traumatología, la necesidad que tienen algunos pacientes con traumatismo craneofacial grave de recibir atención en la unidad de cuidados intensivos pediátricos lleva a su abordaje de forma integral a través de la clínica de atención interdisciplinaria.

## **DISTRACCIÓN OSTEOGÉNICA**

Los procesos de distracción ósea de aparición reciente se describen como la alternativa del futuro. Aunque la cirugía ortognática y la reconstrucción craneofacial han ganado una aceptación generalizada y han experimentado éxitos difundidos, hay muchas limitaciones que se asocian al agudo avance en la osteotomía de segmentos óseos.

Una de las mayores limitaciones es la imposibilidad de que los tejidos blandos puedan tener un estiramiento agudo; de hecho, muchas de las deformidades congénitas requieren estos movimientos esqueléticos largos que el tejido blando que los rodea no puede hacer en su nueva posición, lo que resulta en cambios degenerativos recaídas, función comprometida y falta de estética.

A la luz de estas limitaciones, muchas aproximaciones nuevas han sido desarrolladas para corregir varias deformaciones anteroposteriores, transversales y verticales del esqueleto craneofacial.

Una de estas alternativas es el método de distracción gradual ósea, conocida como distracción osteogénica. Es un proceso biológico de formación nueva de hueso entre las superficies de los segmentos óseos que son separados gradualmente por incremento de la tracción; estas fuerzas de tracción en turno generan tensión dentro de los tejidos que conectan a los segmentos óseos, lo que estimula nueva formación ósea, paralela al vector de distracción.

## **TUMORES DE LA REGIÓN CRANEOFACIAL**

Los grandes avances en cirugía craneofacial han permitido el acceso directo a los tumores y su visualización, lo que en el pasado habría sido imposible, y considerarlos como fuera de tratamiento quirúrgico. La aplicación de los principios de cirugía craneofacial establecidos por Paul Tessier ha permitido que hoy sea posible tener acceso a la bóveda craneal y manejar su patología.

El entendimiento de la anatomía y la fisiología, el establecimiento de los abordajes, el concepto de la resección en bloque y la reconstrucción de los espacios muertos con tejido vascularizado han minimizado la morbilidad asociada a este tipo de procedimientos.



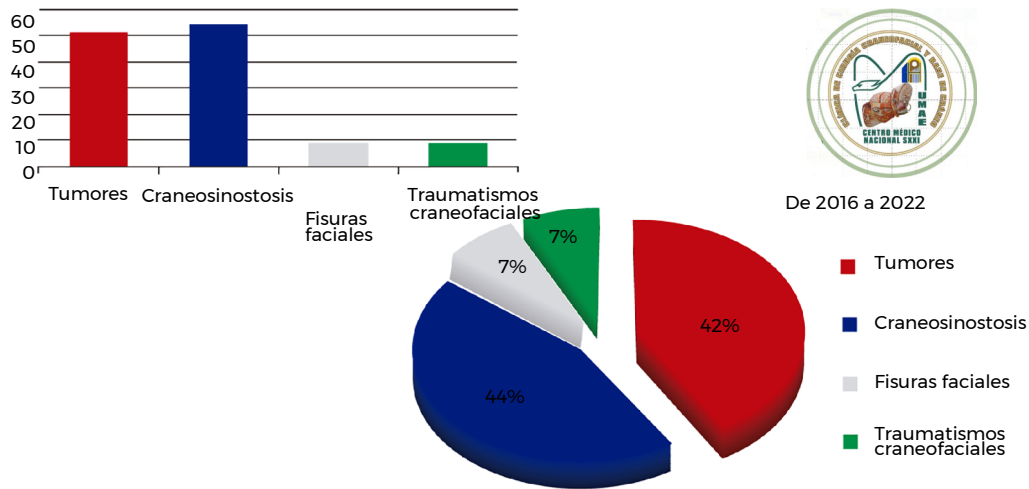


Figura IX-3. Casuística en seis años.

En el plan de manejo el cirujano debe tener en cuenta los siguientes puntos de vista: una exposición adecuada, con resección radical de la lesión con márgenes negativos y un método de reconstrucción seguro que aunque no logre un resultado estético perfecto lleve a una cicatrización rápida con un buen soporte vascular (figura IX-3).

Por ello se utilizan los abordajes transfaciales para la base del cráneo:

- Nivel I: transfrontal.
- Nivel II: transfrontonasal.
- Nivel III: transfrontonasoorbital.
- Nivel IV: transnasomaxilar.
- Nivel V: transmaxilar.
- Nivel VI: transpalatino.

Se han empleado los diferentes tipos de abordajes, dependiendo de la localización de los tumores benignos o malignos que se han presentado en la clínica. Principalmente en el nasoangiofibroma, el rhabdomioma, el carcinoma epidermoide, la displasia fibrosa, etcétera.

Se atendieron un total de 123 pacientes, de los cuales 54 casos correspondieron a craneosinostosis, haciendo énfasis en las primeras etapas de la vida para evaluar el desarrollo neurológico y las funciones ocular, auditiva y de las vías respiratorias, por lo que es fundamental el diagnóstico de otras malformaciones asociadas distantes de la cabeza y el cuello. A medida que el niño continúa creciendo la evaluación del lenguaje y la oclusión dental se vuelve cada vez más importante. Los efectos sobre el crecimiento facial varían según el tipo de síndrome y la expresividad del gen. El enfoque utilizado consiste inicialmente en realizar la estadificación para la reconstrucción de los síndromes de Crouzon y de Apert, llevando a cabo una descompresión primaria de la bóveda craneal y la órbita en su pared superior, dándole seguimiento a mediano y largo plazos. Se utilizan técnicas convencionales y algunas modificaciones desarrolladas por el personal de la clínica para complementar la reconstrucción completa. Cuando se requirió, se realizó una craneoplastia completa más osteotomía total en monobloc más distracción osteogénica, seguida del control y el manejo ortodóntico en la adolescencia para luego realizar la cirugía ortognática y finalmente la rinoplastia estética funcional (figura IX-4).



Tumor		Creneosinostosis	
Cáncer mucoepidermoide	1	Sx. de Crouzon	4
Condrosarcoma	2	Braquicefalia	12
Cordoma de clivus	1	Plagiocefalia	13
Craneofaringioma	2	Trigonocefalia	9
Displasia craneofacial	2	Múltiple	1
Fibroma osificante maxilar	1	Escafocefalia	10
Granuloma central de células gigantes	2	Saethre-Chotzen	1
Linfangioma	1	Kleeblattshädel	1
Linfoma de Burkitt	1	Sx. de Apert	3
Lipomatosis	2	Total	54
Lipoma coloboma nasopalpebral	1	Fisuras faciales	
Melanocitoma	1	Microoftalmía	2
Meningioma	2	Encefalocele	2
Miofibroma	1	Displasia frontonasal	1
Nasangiobroma	17	Fisura 4	2
Neurofibroma plexiforme	1	Hipertelorismo	1
Quiiste óseo aneurismático	1	Orofacio digital tipo 1	1
Rabdomiosarcoma	7	Total	9
Schwannoma	2		
Tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia	1		
Tumor selar	2		
Total	51		
Trauma craneofacial			
Fractura nasoorbita etmoidal	1		
Trauma craneoencefálico	2		
Fractura de apófisis coronoides	1		
Mordedura de perro	2		
Secuelas de trauma	1		
Herida por proyectil de arma de fuego	1		
Fractura de órbita derecha	1		
Total	9		

Figura IX-4. Estadísticas generales. Sx: síndrome.

A diferencia de los adultos, los tumores de cabeza y cuello son raros en los niños y representan un grupo heterogéneo de condiciones. Menos de 5% de los tumores pediátricos se localizan en la cabeza y el cuello; sin embargo, se encuentran lesiones que van desde crecimientos congénitos hasta neoplasias benignas y malignas. Las neoplasias malignas son evaluadas por las áreas de cirugía oncológica, oncología médica y radioterapia para individualizar el mejor tratamiento en cada caso y la cirugía más quimioterapia o radioterapia, o ambas. El mayor número de casos tratados en la clínica corresponden a nasofibrofibroma en los hombres adolescentes, con un total de 17 casos. Como se trata de uno de los tumores más vascularizados que existen, se han establecido protocolos para la embolización previa con *ónix* y *coils*, con el objetivo de disminuir el flujo sanguíneo al interior del tumor en un plazo no mayor de 48 h para reducir el sangrado esperado y facilitar la escisión tumoral durante el tratamiento quirúrgico; los pacientes captados en la clínica son casos que en otras unidades habían sido considerados fuera de tratamiento. En este rubro se ha implementado el manejo a través de cirugía vascular cerebral, con el fin de evitar la isquemia y el infarto cerebral. Cuando el nasofibrofibroma involucra la arteria carótida interna a nivel del seno cavernoso se realiza un *bypass* de alto flujo mediante la utilización de injertos arteriales para derivar el flujo sanguíneo desde la arteria carótida extracraneal hasta la arteria cerebral media.

En relación con las fisuras faciales, el adecuado manejo de los tejidos blandos y óseos ha permitido reconstruir a nueve pacientes, con resultados favorables, así como mantenerlos bajo control, considerando la cuarta dimensión, que es el crecimiento. Es necesario darles seguimiento a largo plazo para que en su momento se beneficien de cirugías complementarias.

Los nueve pacientes de traumatismo craneofacial pediátrico fueron beneficiados por el abordaje en equipo, aunado a los estudios estereolitográficos para una mejor planeación y a la utilización de placas absorbibles para evitar interferir con el crecimiento craneofacial. Sólo resta agradecer a todos y cada uno de los integrantes de la clínica por su compromiso y profesionalismo, sin los cuales no se hubieran obtenido resultados óptimos.

## CONCLUSIONES

La cirugía craneofacial ha experimentado una importante evolución en los últimos dos siglos. Dedicada a la restauración de la anatomía facial y craneal normal, los cirujanos craneofaciales deben navegar por el equilibrio entre los estados patológicos de exceso y el déficit óseo. Si bien las técnicas actualmente empleadas se basan en las lecciones aprendidas del éxito y el fracaso de los pioneros, la cirugía craneofacial continúa evolucionando y, sin duda, surgirán nuevas modalidades que integren las experiencias pasadas y presentes con la promesa futura de tratar de manera efectiva los trastornos craneofaciales

## REFERENCIAS

1. **Restak R:** Arreglar el cerebro. En: *Misterios de la mente*. Washington, Nacional Sociedad Geográfica, 2000.
2. **Dwivedi G, Dwivedi S:** Sushruta-the clinician-teacher par excellence. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2007;49: 243-244.
3. **Gnudi MT, Webster JP:** *Vida y época de Gasparo Tagliacozzi*. Nueva York, Herbert Reichner, 1950.
4. **Rogers BO:** *Comunicación personal con Joseph G. McCarthy*. 1974.
5. **Tagliacozzi G:** *De curtorumchirurgia per insitionem*. Venecia, Gaspar Bindoni, 1597.
6. **Rogers BO:** Reconstrucción nasal hace 150 años: estética y otros problemas. *Est Plastico Surg* 1981;5(1): 283-327.
7. **Posnick JC:** Peadiatric craniofacial surgery: historical perspectives, recent advancements and refinements. *Br J Oral Maxillofacial Surg* 1995;33:343-361.

8. **Ricalde P, Turvey TA:** History of craniofacial surgery in the United States: the role of the oral and maxillofacial surgeon. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;76:1842-1846.
9. **Barr JS, Hazen A:** The history of craniofacial plastic surgery and modern-day pediatric craniofacial reconstruction. *Acad J Pediatr Neonatol* 2016.
10. **Wan DC, Kwan MD, Kumar A, Bradley JP, Longaker MT:** Craniofacial surgery, from past pioneers to future promise. *J Maxillofac Oral Surg* 2009;8(4):348-356.
11. **Di Maio S, Ramanathan D, García LR, Herbas RM et al.:** Evolution and future of skull base surgery: the paradigm of skull base meningiomas. *World Neurosurg* 2012;78(3/4):260-275.
12. **Courtney PBS, Raza SM, Boahene KD, Quin A, Hinojosa O:** Transfacial approaches to the skull base: the early contributions of Harvey Cushing. *Skull Base* 2011;21(4):2007-2013.
13. **Avci E, Aktüre E, Seckin H, Uluc K, Bauer AM et al.:** Level I to III craniofacial approaches based on Barrow classification for treatment of skull base meningiomas: surgical technique, microsurgical anatomy, and case illustrations. *Neurosurg Focus* 2011;30:1-12.



**IMSS**

# **CAPÍTULO X**

**Retos en pediatría: errores innatos del metabolismo**

Erick Alberto Rivera Comparán, Leoncio Peregrino Bejarano



## INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo son un grupo de trastornos debidos a defectos funcionales en una o más vías metabólicas intermedias que originan deficiencia en una o más enzimas, transportadores, chaperonas o déficit de transcripción.<sup>1</sup>

La primera descripción de los errores innatos del metabolismo fue realizada en 1902 por Sir Archibald Garrod en pacientes con alcaptonuria, albinismo, cistinuria y pentosuria, en quienes dedujo que un paso metabólico único con actividad enzimática reducida o ausente originaba la aparición de estas enfermedades.<sup>2</sup>

Aunque la incidencia de cada enfermedad es baja, de manera global los errores innatos se pueden presentar en uno de cada 800 recién nacidos vivos.<sup>3</sup> Se estima que causan la muerte de 3.2 por cada 100,000 recién nacidos vivos en EUA.<sup>4</sup> En México se reportaron 1.621 millones de nacimientos en 2020, por lo que se estimaría que originaron más de 50 muertes en ese año.<sup>5</sup>

Durante mucho tiempo se consideraron enfermedades muy raras, sin posibilidad de diagnóstico definitivo ni de tratamiento; sin embargo, se trata de un grupo de enfermedades en constante estudio, por lo que actualmente se están desarrollando medicamentos que modifican su historia natural dado que su tratamiento es posible.

## DESARROLLO

A partir de la creación del papel filtro por parte de Guthrie en 1961 se inició la era del tamiz metabólico neonatal, inicialmente para la detección de fenilcetonuria con el primer programa en 1963, y posteriormente se agregaron cada vez más enfermedades, como galactosemia, enfermedad de orina con olor a jarabe de maple e hipotiroidismo. En 1970, 45 estados de la Unión Americana contaban con leyes que establecían la obligatoriedad del tamiz metabólico neonatal. Al inicio de la década de 1990, con la llegada de la tecnología de espectrometría de masas, fue posible detectar más de 60 enfermedades, pero en el nuevo siglo ya se cuenta con estudios de secuenciación de genoma, lo cual ha ampliado el número de patologías que pueden ser detectadas.<sup>6,7</sup>

Uno de los inconvenientes de los programas de tamizaje es su heterogeneidad. En EUA hay 50 programas manejados por agencias de salud pública estatales diferentes, con coberturas distintas.<sup>6</sup>



En México, a pesar de que Velázquez y col. hicieron un primer esfuerzo en 1974 para la realización de un programa de tamiz neonatal,<sup>8</sup> éste desafortunadamente no continuó. Igual que en EUA, no existe un programa de tamizaje homogéneo en todas las instituciones públicas que conforman el sistema de salud de México.<sup>9</sup> En el Instituto Mexicano del Seguro Social se inició el programa de tamizaje neonatal para hipotiroidismo congénito mediante la determinación de TSH en muestra de sangre de talón con el apoyo de laboratorios de la Secretaría de Salud. El programa inicialmente tuvo coberturas muy bajas que no permitieron identificar la frecuencia real de la enfermedad. En 1998 se amplió la cobertura gracias a la implementación de 11 laboratorios de detección y la toma de sangre de cordón umbilical a todos los pacientes al nacer, alcanzando 95% de cobertura para 2001. En 2005 el IMSS fue pionero en ofrecer un tamiz metabólico ampliado a cuatro enfermedades, conformado por hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria y deficiencia de biotinidasa. En 2012 se incorporó la detección de galactosemia.<sup>10</sup>

El descubrimiento de que el exceso de fenilalanina originaba daño neurológico en la fenilcetonuria y que su restricción dietética temprana generaba un desarrollo normal abrió la puerta para procesamiento de alimentos médicos específicos. Hasta 1972 las fórmulas metabólicas fueron consideradas fármacos. A partir de 1988 se aceptó el término de alimento médico, lo que facilitó su comercialización. Actualmente, incluso en EUA, no existe un acceso universal para todos los pacientes afectados.<sup>11</sup> En México siguen siendo alimentos médicos de alto costo y escasa cobertura, lo que dificulta su acceso a gran parte de los pacientes afectados. La clasificación internacional de enfermedades metabólicas congénitas del año 2021 incluye 1,450 enfermedades distribuidas en 24 categorías y 124 grupos<sup>12</sup> (cuadro X-1).

**Cuadro X-1. Clasificación internacional de enfermedades metabólicas congénitas<sup>12</sup>**

1. Trastornos del metabolismo de aminoácidos
2. Trastornos del metabolismo de péptidos y aminas
3. Trastornos del metabolismo de carbohidratos
4. Trastornos del metabolismo de ácidos grasos y de cuerpos cetónicos
5. Trastornos del metabolismo del sustrato energético
6. Trastornos relacionados con DNA mitocondrial
7. Trastornos de la fosforilación oxidativa codificados en el núcleo
8. Trastornos de biosíntesis de cofactores mitocondriales
9. Trastornos del mantenimiento y la replicación del DNA
10. Trastornos de la expresión de genes mitocondriales
11. Otros trastornos de la función mitocondrial
12. Trastornos de la reparación o corrección de metabolitos
13. Trastornos misceláneos del metabolismo intermedio
14. Trastornos del metabolismo de lípidos
15. Trastornos del metabolismo de lipoproteínas
16. Trastornos del metabolismo de nucleobases, nucleótidos y ácido nucleico
17. Trastornos del metabolismo de tetrapirrol
18. Trastornos congénitos de glucosilación
19. Trastornos de la biogénesis, dinámica e interacciones de organelos
20. Trastornos de la degradación de moléculas complejas
21. Trastornos del metabolismo de vitaminas y cofactores
22. Trastornos de los metales y los elementos traza
23. Trastornos de los neurotransmisores
24. Trastornos endocrinológicos



**Cuadro X-2. Recomendaciones para abordar las necesidades de los pacientes con enfermedades raras<sup>14</sup>**

1. Los pacientes con enfermedades raras sin diagnóstico deben ser reconocidos como una población distinta con necesidades especiales por las autoridades nacionales
2. Deben existir programas nacionales sostenibles dedicados específicamente a pacientes con enfermedades no diagnosticadas
3. Estructurar y coordinar la información y el conocimiento a niveles nacional e internacional para optimizar el uso de recursos y facilitar el acceso a los pacientes con enfermedades no diagnosticadas
4. Los pacientes se deben involucrar en los programas y las redes internacionales dirigidos a los pacientes con enfermedades raras no diagnosticadas
5. Se debe promover un intercambio internacional de datos ético y responsable para aumentar la colaboración, mejorar el diagnóstico, facilitar la investigación y acelerar el tratamiento de condiciones raras no diagnosticadas

La última década se ha caracterizado por cambios revolucionarios en el área de las enfermedades metabólicas congénitas, no sólo con avances en la tecnología para el diagnóstico, sino con el desarrollo de nuevos tratamientos.<sup>13</sup> Una nueva era se inició con la facilidad de adquisición de estudios genéticos a bajo costo, cada día al alcance de más población.

A pesar del avance en el diagnóstico, hasta 25% de los pacientes afectados por este tipo de enfermedades pueden pasar entre 5 y 30 años para llegar a un diagnóstico definitivo, y entre 40 y 50% pueden recibir un diagnóstico incorrecto.<sup>14</sup> En 2016 un grupo de organizaciones de pacientes con enfermedades raras realizaron cinco recomendaciones para abordar las necesidades específicas de los pacientes sin un diagnóstico definitivo<sup>14</sup> (cuadro X-2).

Como resultado de la necesidad de ofrecerle a la población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social afectada por errores innatos del metabolismo una atención médica de calidad y de alta especialidad, a partir de 1997 se creó la Clínica de Errores Innatos del Metabolismo en el Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”. La Dra. Elba Elisa Delgado González, con el apoyo del Dr. Juan Antonio Trejo y Pérez, crearon la primera consulta dedicada a atender a pacientes con este tipo de afecciones. Debido a la escasa información fue necesario adiestrar a un médico pediatra en el Instituto Nacional de Pediatría, que en ese momento era el único lugar en el país que tenía experiencia en el estudio y el tratamiento de estos pacientes, además de contar con la tecnología para la detección de posibles casos a través del tamiz metabólico, la cromatografía de azúcares y aminoácidos en placa fina, y algunos recursos para el diagnóstico de certeza a través de la cromatografía de líquidos de alta precisión y la cromatografía de gases por espectrometría de masas. Se adiestró a un químico para trabajar con un cromatógrafo de líquido adquirido en el hospital para apoyo a la Clínica de Enfermedades por Error Innato del Metabolismo.

El trabajo se inició en abril de 1997 para la detección de pacientes con datos clínicos o bioquímicos sugestivos de algún error innato del metabolismo a través de las entregas de guardia y las interconsultas; los primeros dos pacientes fueron diagnosticados mediante el apoyo que ofreció el Instituto Nacional de Pediatría; sin embargo, por falta de insumos en ese hospital, se inició la subrogación de estudios en otras instituciones. Los primeros niños atendidos en la clínica fueron pacientes con trastornos del ciclo de la urea (deficiencias de ornitina transcarbamilasa), acidemias orgánicas y fenilcetonurias.

Con el trabajo de la Dra. Elba Delgado se impulsó el ingreso de los alimentos médicos para pacientes con este tipo de enfermedades al cuadro básico institucional, así como el ingreso de la levocarnitina, un medicamento necesario en muchos de estos pacientes.

Ante la mayor demanda de atención de los pacientes, se realizaron gestiones para contar con los estudios necesarios para la confirmación del diagnóstico de las patologías más frecuentes; entre

ellos destacan el tamiz metabólico ampliado, los aminoácidos en plasma, las acilcarnitinas y los ácidos orgánicos en orina.

A partir de 2021, con el apoyo del Servicio de Genética Médica, se ha logrado la confirmación de algunas patologías a través de estudios genéticos, con lo cual se amplió la capacidad de diagnóstico de la clínica.

Desde su creación, la clínica de errores innatos atendía a pacientes correspondientes a la región centro-sur del país, pero a partir de 2018 se realizan evaluaciones de pacientes derechohabientes de todos los estados de la República Mexicana. Los padecimientos que se atienden con mayor frecuencia son los siguientes.

### **Trastornos del ciclo de la urea**

Los trastornos del ciclo de la urea son causados por disminución de la actividad de una de las seis enzimas que componen el ciclo de la urea o sus transportadores. Su característica bioquímica principal es la hiperamonemia. Las manifestaciones clínicas son variables, pero la mayoría comparten la presencia de vómito, trastornos del estado de conciencia en grado variable, hepatomegalia y elevación de las enzimas hepáticas.<sup>15</sup>

La prevalencia estimada es de 1/35,000 recién nacidos vivos. La deficiencia enzimática más frecuente es la deficiencia de ornitina transcarbamilasa, correspondiente a más de 50% de los casos.<sup>16</sup>

Se manifiesta como crisis de hiperamonemia, la mayoría de las veces precipitada por eventos como infecciones o la ingestión excesiva de proteínas.<sup>17</sup> En muchas ocasiones puede pasar inadvertida o ser confundida con una infección del sistema nervioso central.

La edad de debut, el número de crisis de hiperamonemia y los niveles de amonio en el momento del diagnóstico son factores pronósticos de la enfermedad.<sup>18</sup>

El diagnóstico se sospecha con niveles de amonio elevados. Para confirmar el tipo de deficiencia se requieren niveles de aminoácidos en plasma (arginina y citrulina) y ácidos orgánicos en orina (ácidos orótico y argininosuccínico).

El tratamiento consta de tres puntos clave:

1. Tratamiento farmacológico con acarreadores de nitrógeno (benzoato de sodio).
2. Suplemento nutricional con aminoácidos L-citrulina o L-arginina.
3. Dieta con restricción proteica.<sup>19</sup>

El principal reto en este tipo de patologías es el diagnóstico temprano. Son pocas las unidades médicas que cuentan con estudio de los niveles de amonio, que es la principal característica bioquímica que origina la sospecha diagnóstica.

### **Fenilcetonuria**

Es un error innato del metabolismo causado por deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, responsable de la conversión de fenilalanina en tirosina. La deficiencia enzimática origina elevación de la concentración de fenilalanina en sangre y el sistema nervioso central, originando daño neurológico, epilepsia y trastornos del comportamiento.

Si el tratamiento, la fenilcetonuria se caracteriza por daño neurológico irreversible, microcefalia, déficit motor, dermatitis eccematosa, crisis convulsivas, trastornos del desarrollo y síntomas psiquiátricos.<sup>20</sup> Clásicamente se ha descrito que los pacientes pueden cursar asintomáticos los primeros meses de vida; sin embargo, se observan datos inespecíficos, como eccema y temblores finos de las extremidades, así como un olor característico desde las primeras semanas, por lo que se debe tener un alto índice de sospecha. La prevalencia es de aproximadamente 1:10,000 recién nacidos en Europa.<sup>21</sup> En México se ha estimado que es de 1:27,546 recién nacidos.<sup>22</sup>

A nivel mundial se han descrito más de 1,200 mutaciones patogénicas de la enzima fenilalanina hidroxilasa. En México el grupo del Instituto Nacional de Pediatría ha reportado más de 60.<sup>23</sup>

El diagnóstico se realiza a través de la medición de los niveles de fenilalanina en la sangre. La fenilcetonuria se encuentra incluida en el tamiz neonatal de todas las instituciones de salud en México. Una vez que se detectan pacientes con sospecha se deben realizar pruebas confirmatorias con niveles de fenilalanina y tirosina, y una relación  $> 3$ .

El tratamiento consiste en tres aspectos:

1. Restricción de la ingesta de proteína natural.
2. Consumo de alimento médico libre de fenilalanina.
3. Consumo de alimentos bajos en proteína en los niños mayores y en la población adulta.<sup>24</sup>

El principal reto en la fenilcetonuria es el inicio temprano de tratamiento. A pesar de encontrarse dentro del cuadro básico, el acceso a la fórmula libre de fenilalanina es difícil para muchos pacientes. No se cuenta con personal con capacitación adecuada para el cálculo correcto de los requerimientos de nutrición de estos pacientes, por lo que se deben realizar mayores difusión y capacitación.

### **Galactosemia clásica**

La galactosemia clásica es un error innato del metabolismo de los carbohidratos, originado por una deficiencia de la enzima galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT).<sup>25</sup>

Las manifestaciones clínicas se presentan en el periodo neonatal tras la exposición a la galactosa contenida en la leche humana o la fórmula láctea, originando trastornos de la deglución, falla para crecer, hipotonía, falla hepática manifestada con colestasis, elevación de las enzimas hepáticas, tubulopatía proximal y presencia de cataratas.<sup>26</sup> Es potencialmente letal cuando no es reconocida, por lo que se requiere un alto índice de sospecha en los neonatos con falla hepática, síndrome colestásico y datos de sepsis neonatal.

La galactosemia es una de las enfermedades incluidas en el tamiz de todas las instituciones de salud del país. A pesar de estar incluida en la mayoría de los tamices de muchos países, una gran cantidad de pacientes aún no son diagnosticados a través del tamiz neonatal. En 2018 se reportó una serie de más de 500 pacientes en la que más de 50% no fueron diagnosticados por tamiz metabólico.<sup>25</sup> El diagnóstico se realiza a través de la medición de galactosa total o sus metabolitos mediante diferentes métodos. La regla de oro es la medición de la actividad de la enzima GALT. Los pacientes con galactosemia clásica presentan niveles indetectables o menores de 1% de la actividad de la GALT.<sup>27</sup>

El tratamiento consiste en la restricción dietética permanente de galactosa. Ante la sospecha de galactosemia se debe realizar la restricción de galactosa aun en espera de los resultados para confirmar la enfermedad. Es una contraindicación absoluta para la alimentación con leche materna. Las fórmulas apropiadas para su manejo son la fórmula de proteína aislada de soya y las fórmulas elementales. En la mayoría de los pacientes se prefieren las fórmulas de proteína aislada de soya, excepto en los pacientes prematuros, que sería preferible alimentar con fórmula elemental.<sup>28</sup> Al introducir la alimentación complementaria se deben restringir todos los productos lácteos. Existe debate acerca de la posibilidad de consumo de quesos maduros. La galactosa también se encuentra en cantidades considerables en los cereales, las carnes, las frutas y los vegetales, por lo que requiere evaluación por parte de un nutriólogo experimentado en el manejo de estos pacientes.<sup>29</sup>

El principal reto en la galactosemia es el diagnóstico temprano. A pesar de estar contemplada en los tamices de todas las instituciones, aún existen pacientes que no son detectados en la etapa neonatal. Una vez que se diagnostica el reto es brindar una nutrición adecuada con la restricción de los alimentos que contienen una gran cantidad de galactosa. En los pacientes con una adecuada restricción la producción endógena de galactosa produce daño neurológico a largo plazo, por lo que se debe brindar un seguimiento médico estrecho de por vida.



## Enfermedades del depósito lisosomal

Las enzimas lisosomales juegan un rol importante en numerosos procesos celulares, incluyendo la nutrición, el reciclaje, la señalización, la defensa y la muerte celular.<sup>30</sup>

Las enfermedades de depósito lisosomal son un conjunto de más de 50 desórdenes metabólicos que presentan un almacenamiento anormal, crónico y progresivo de sustancias no degradadas en las células afectadas, que pueden llegar a ser fatales.<sup>31,32</sup>

Las enfermedades de depósito lisosomal son poco frecuentes de manera individual; sin embargo, como grupo tienen una prevalencia de 1 en 2,000 a 5,000 recién nacidos vivos.<sup>33</sup>

Todas las enfermedades de depósito lisosomal son defectos monogénicos con herencia autosómico recesiva, excepto la enfermedad de Fabry y la mucopolisacaridosis tipo II, que se heredan de forma recesiva ligada al cromosoma X, y la enfermedad de Danon, que se hereda de forma dominante ligada al cromosoma X.<sup>31</sup>

Dependiendo de la vía metabólica afectada por cada deficiencia dependerá el tipo de célula afectada. Estas enfermedades generalmente son multisistémicas, incluyendo las presentaciones neurológicas y las no neurológicas. Las manifestaciones no neurológicas pueden incluir hidropesía fetal no inmunitaria (enfermedad de Gaucher, mucopolisacaridosis tipo VII), facies infiltrada (gangliosidosis, mucopolisacaridosis), hipotonía, espasticidad (enfermedad de Krabbe), cardiomiopatía (enfermedad de Pompe), hepatoesplenomegalia (enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick), leucodistrofia (leucodistrofia metacromática, enfermedad de Krabbe), talla baja (mucopolisacaridosis), rigidez articular (mucopolisacaridosis) y citopenias (enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick).<sup>34</sup>

Entre las manifestaciones neurológicas se incluyen estridor, estrabismo, parálisis de los músculos oculares, disfagia, afección del tracto piramidal, espasticidad y opistótonos (enfermedad de Gaucher) e hidrocefalia (mucopolisacaridosis).<sup>35</sup>

Pocas enfermedades del depósito lisosomal se encuentran incluidas dentro del tamiz metabólico en las instituciones de salud. El diagnóstico se realiza con la sospecha clínica y la medición de la concentración de la enzima específica.

El tratamiento en todos los casos es sintomático y depende de las manifestaciones que presente cada enfermedad. En sólo ocho de las más de 50 enfermedades de depósito lisosomal se cuenta con terapia enzimática de reemplazo. Actualmente se cuenta con terapia lisosomal de reemplazo para las siguientes entidades clínicas: enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Pompe, mucopolisacaridosis tipos I, II, IVA y VI, y deficiencia de lipasa ácida lisosomal.<sup>33</sup> Este tipo de tratamientos no son curativos y la respuesta a los mismos es variable en cada enfermedad.

Los retos en las enfermedades de depósito lisosomal son el diagnóstico temprano y el acceso al tratamiento en caso de que se encuentre disponible. Ha sido ampliamente debatido si son enfermedades que deban ser incluidas dentro del tamiz metabólico neonatal. En la actualidad podrían ser incluidas las enfermedades que cuentan con un tratamiento.

Las manifestaciones son tan diversas e inespecíficas que el diagnóstico se retrasa en prácticamente todos los pacientes del país. Una vez que son diagnosticados se debe impulsar el acceso a las terapias existentes. El Instituto Mexicano del Seguro Social cuenta con tratamiento enzimático de reemplazo para la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Fabry, la enfermedad de Pompe y la mucopolisacaridosis tipos I, II y IV; una de ellas cuenta con indicaciones específicas para el inicio del tratamiento en casa.

## Acidemias metilmalónica y propiónica

Son errores innatos del metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada. Se manifiestan en las primeras horas de vida mediante dificultades para la alimentación, pancitopenia y encefalopatía; pueden progresar a coma y a la muerte.<sup>36</sup>

La acidemia metilmalónica es originada por mutación en la metilmalonil-CoA mutasa y la acidemia propiónica por mutación en la propionil-CoA carboxilasa.<sup>37</sup>

Las características bioquímicas distintivas son la presencia en un neonato enfermo, que luce séptico y presenta acidosis con *anion gap* elevado, cetoacidosis, acidosis láctica, hiperamonemia e hipoglucemia. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con sepsis, encefalopatía hipóxico-isquémica e intoxicación por fármacos.<sup>38</sup>

El diagnóstico se basa en la presentación clínica y el análisis de laboratorio que incluya la presencia de acidosis metabólica, cetoacidosis, acidosis láctica, hiperamonemia, hipoglucemia, pancitopenia, elevación de la acilcarnitina C3 y ácidos orgánicos en la muestra de orina.<sup>39</sup> Una pequeña porción de pacientes pueden ser diagnosticados mediante tamiz metabólico neonatal antes del inicio de la sintomatología, disponible en algunas instituciones de salud;<sup>40</sup> sin embargo, muchos de ellos pueden presentar síntomas antes de recibir el resultado del tamiz.

El tratamiento en la fase de descompensación consiste en revertir el catabolismo con el aporte elevado de glucosa a una velocidad mínima de 6 a 8 mg/kg/min, el aporte de lípidos a razón de 2 a 3 g/kg/día, la suspensión del aporte de proteína de manera temporal, el manejo agresivo de las infecciones y el manejo de la hiperamonemia con acarreadores de nitrógeno (benzoato de sodio).<sup>38</sup>

El tratamiento una vez que se logra la estabilidad consiste en una dieta con restricción proteica, alimento médico libre de metionina y valina, una dieta baja en isoleucina y treonina, suplemento de carnitina y tratamiento crónico de la hiperamonemia. La enfermedad se caracteriza por descompensaciones de acidosis del *anion gap* frecuentes ante eventos de estrés, como infecciones virales o procedimientos quirúrgicos.<sup>36</sup>

El reto principal en las acidemias orgánicas es el diagnóstico temprano. No son diagnosticadas debido a que son patologías de debut en la mayoría de los casos en el periodo neonatal, se presentan con sintomatología inespecífica y no se cuenta con un alto índice de sospecha. En las unidades de neonatología ante un recién nacido enfermo, que luce séptico y con cultivos negativos que no mejora con el tratamiento habitual se debe disponer de la toma de gasometría y amonio para iniciar la sospecha y después referirlo a un centro de atención metabólica para confirmarla. Una vez que se realiza el diagnóstico se debe mejorar el acceso de los pacientes a los alimentos médicos con restricción de aminoácidos específicos.

## CONCLUSIONES

En 2012 la Dra. Elba Delgado estableció los retos a los que se enfrentaba el Instituto en materia de enfermedades metabólicas congénitas:

- La capacitación continua y la actualización del equipo multidisciplinario.
- La gestión oportuna de los estudios de confirmación.
- El fortalecimiento del sistema de información.
- La consolidación del equipo multidisciplinario para promoción, detección, vigilancia epidemiológica y atención integral.
- El establecimiento del diagnóstico definitivo de los pacientes con hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, deficiencia de biotinidasa y galactosemia clásica.
- La modernización en los procesos de laboratorio.<sup>10</sup>

Desde entonces mucho se ha trabajado para lograr avances significativos en dichos retos. El Instituto cuenta con un programa de tamiz metabólico que cada día mejora en cuanto a calidad y tiempos de detección de pacientes. La mejora de este programa ha llevado a detectar un número mayor de pacientes y a enfrentar a nuevos retos, sobre todo en relación con el tratamiento. Los errores innatos del metabolismo siguen siendo enfermedades poco conocidas, consideradas poco frecuentes y de poco interés en la mayoría de los médicos de primer contacto.



Los nuevos retos que enfrenta el Instituto son:

- Capacitación continua y creación de centros de atención especializados para el seguimiento de los pacientes detectados.
- Creación de programas educativos específicos para la formación de personal para tratar con calidad a este grupo de pacientes.
- Ampliación de la cobertura de pruebas para confirmar la sospecha de errores innatos del metabolismo (amoniaco, aminoácidos en plasma, ácidos orgánicos en orina).
- La garantía del tratamiento de las enfermedades incluídas en el tamiz metabólico neonatal institucional, comprendiendo la formación de médicos y nutriólogos para realizar prescripciones nutricionales adecuadas.
- La ampliación futura del número de enfermedades a tamizar en la etapa neonatal.

## REFERENCIAS

1. **Ferreira CR, van Karnebeek CDM, Vockley J, Blau N:** A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet Med* 2019;21(1):102-106.
2. **Garrod AE, Lond FRCP:** The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Mol Med* 1996;2.
3. **Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H:** The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child* 2006;91(11):896-899.
4. **Waters D, Adey D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S et al.:** Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *J Glob Health* 2018;8(2).
5. Instituto Nacional de Estadística y Geografía: *Natalidad y fecundidad*.
6. **Watson MS, Lloyd PMA, Howell RR:** The progress and future of US newborn screening. *Int J Neonatal Screen* 2022;8(3).
7. **McCandless SE, Wright EJ:** Mandatory newborn screening in the United States: history, current status, and existential challenges. *Birth Defects Res* 2020;112(4):350-366.
8. **Velázquez A, Villarreal M, Galindo M:** Newborn genetic screening. The Mexican program. En: Armandares S, Lisker R et al.: *Human genetics*. Excerpta Médica, 1977:214-224.
9. **Vela AM, Belmont ML, Ibarra GI, Fernández LC:** Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 2009;66.
10. **Delgado GE, Burciaga TMA, Morales GJIC, González GJL et al.:** Prevención de enfermedades al nacimiento y tamiz neonatal. En: Borja AVH: *Salud pública*. Colección Medicina de Excelencia. México, Alfil, IMSS, 2013:149-167.
11. **Berry SA, Brown CS, Greene C, Camp KM, McDonough S et al.:** Medical foods for inborn errors of metabolism: history, current status, and critical need. *Pediatrics* 2020;145(3).
12. **Ferreira CR, Rahman S, Keller M et al.:** An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inherit Metab Dis* 2021;44(1):164-177.
13. **Hoytema van Konijnenburg EMM, Wortmann SB, Koelewijn MJ et al.:** Treatable inherited metabolic disorders causing intellectual disability: 2021 review and digital app. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1).
14. Eurordis: *International joint recommendations to address specific needs of undiagnosed rare disease patients*. 2016.
15. **Nagamani SCS, Ali S, Izem R et al.:** Biomarkers for liver disease in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2021;133(2):148-156.
16. **Summar ML, Koelker S, Freedenberg D et al.:** The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 110(1-2):179-180.
17. **McGuire PJ, Lee HS, Members of the Urea Cycle Disorders Consortium:** Infectious precipitants of acute hyperammonemia are associated with indicators of increased morbidity in patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2013;163(6):1705-1710.
18. **Waisbren SE, Cuthbertson D, Burgard P et al.:** Biochemical markers and neuropsychological functioning in distal urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2018;41(4):657-667.
19. **Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J, Members of the Urea Cycle Disorders Consortium:** A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):127-130.



20. **Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K et al.:** The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):162.
21. **Loeber JG:** Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis* 2007;30 (4):430-438.
22. **Vela AM, Ibarra GI, Herrera PLA, Caamal PG, Belmont ML et al.:** Epidemiología de la fenilketonuria obtenida mediante tamiz neonatal. *Acta Pediatr Méx* 2018;39(6):25.
23. **Vela AM, Alcántara OMA, Ibarra GI et al.:** An updated PAH mutational spectrum of phenylketonuria in Mexican patients attending a single center: biochemical, clinical-genotyping correlations. *Genes (Basel)* 2021;12(11).
24. **Van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N et al.:** Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):36.
25. **Rubio GME, Haskovic M, Bosch AM et al.:** The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):86.
26. **Demirbas D, Coelho AI, Rubio GME, Berry GT:** Hereditary galactosemia. *Metabolism* 2018; 83:188-196.
27. **Coelho AI, Rubio GME, Vicente JB, Rivera I:** Sweet and sour: an update on classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(3):325-342.
28. **Van Calcar SC, Bernstein LE, Rohr FJ, Yannicelli S, Berry GT et al.:** Galactose content of legumes, caseinates, and some hard cheeses: implications for diet treatment of classic galactosemia. *J Agric Food Chem* 2014;62(6):1397-1402.
29. **Van Calcar SC, Bernstein LE, Rohr FJ, Scaman CH, Yannicelli S et al.:** A re-evaluation of life-long severe galactose restriction for the nutrition management of classic galactosemia. *Mol Genet Metab* 2014; 112(3):191-197.
30. **Luzio JP, Pryor PR, Bright NA:** Lysosomes: fusion and function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8 (8):622-632.
31. **Futerman AH, van Meer G:** The cell biology of lysosomal storage disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5(7):554-565.
32. **Ferreira CR, Gahl WA:** Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis* 2017;2(1-2):1-71.
33. **Solomon M, Muro S:** Lysosomal enzyme replacement therapies: historical development, clinical outcomes, and future perspectives. *Adv Drug Deliv Rev* 2017;118:109-134.
34. **Pastores GM, Hughes DA:** Non-neuronopathic lysosomal storage disorders: disease spectrum and treatments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(2):173-182.
35. **Hoffmann B, Mayatepek E:** Neurological manifestations in lysosomal storage disorders-from pathology to first therapeutic possibilities. *Neuropediatrics* 2005;36(5):285-289.
36. **Fraser JL, Venditti CP:** Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update. *Curr Opin Pediatr* 2016;28(6):682-693.
37. **Held PK, Singh E, Scott Schwoerer J:** Screening for methylmalonic and propionic acidemia: clinical outcomes and follow-up recommendations. *Int J Neonatal Screen* 2022;8(1).
38. **Chapman KA, Gropman A, MacLeod E et al.:** Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012;105(1):16-25.
39. **Rashed MS, Ozand PT, Bucknall MP, Little D:** Diagnosis of inborn errors of metabolism from blood spots by acylcarnitines and amino acids profiling using automated electrospray tandem mass spectrometry. *Pediatr Res* 1995;38(3):324-331.
40. **Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM et al.:** Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(3):341-353.







**IMSS**

# **CAPÍTULO XI**

## **Tumores del sistema nervioso central**

Mariana Ortiz Azpilcueta, Miguel Ángel Villasís Keever



## INTRODUCCIÓN

**E**l cáncer engloba muchas enfermedades que se caracterizan por la proliferación indiscriminada de células que contienen alteraciones que les confieren la capacidad de escapar de la apoptosis y modificar su función, además de su capacidad para desplazarse a otras partes del cuerpo, generando metástasis. Según GLOBOCAN 2018, cada año se diagnostican 18 millones de casos nuevos de cáncer en todo el mundo, de los cuales más de 200,000 ocurren en niños y adolescentes.<sup>1</sup>

El cáncer infantil en México es un problema de salud pública y requiere una atención prioritaria, ya que es la primera causa de muerte en los pacientes de entre 5 y 14 años, y la sexta en los menores de cinco años de edad; a pesar de que el cáncer infantil representa 5% de todos los cánceres, en estos pacientes implica un deterioro en la calidad de vida y constituye un cambio significativo en el estilo de vida y las relaciones familiares y sociales tanto para el paciente como para la familia.<sup>1</sup>

Los tumores malignos del sistema nervioso central (SNC) representan la neoplasia sólida más frecuente en los pacientes pediátricos, 26% del cáncer infantil y la tercera causa de muerte por cáncer en la niñez.<sup>1</sup>

El diagnóstico y el tratamiento de los tumores del SNC es complejo, ya que se requiere tecnología de punta y grupos multidisciplinarios para tener éxito. La Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Pediatría (HP) Centro Médico Nacional “Siglo XXI” (CMN SXXI), perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social, es un Centro de Referencia Nacional para el diagnóstico y el tratamiento de estas neoplasias. El diagnóstico en muchos de los pacientes que ingresan en la unidad suele ser tardío, debido a su gran complejidad y a la poca accesibilidad a la atención médica con la que cuentan algunas familias en diferentes estados de la República Mexicana; en la actualidad, con el programa de los Centros de Referencia Estatal de Atención a Niñas y Niños con Cáncer (OncoCREAN) se ha incrementado el acceso de los pacientes pediátricos a los servicios médicos; sin embargo, los pacientes con tumores del SNC siguen siendo considerados de alta complejidad, con una importante necesidad de recursos para su abordaje integral, tanto diagnóstico como terapéutico, por lo que deben ser atendidos en los Centros de Referencia Nacional.<sup>2</sup>

El Servicio de Oncología Pediátrica de la UMAE HP CMN SXXI inició sus labores el 27 de abril de 1992 para el tratamiento de múltiples tipos de cáncer infantil incluidos los tumores del SNC. Se



puede considerar que durante estos 30 años la UMAE ha ido a la par de muchos avances internacionales, gracias a lo cual brinda una atención de calidad a los pacientes con dicha patología por el trabajo multidisciplinario, con lo que se ha logrado un incremento tanto de la supervivencia como de la calidad de vida de los pacientes.<sup>3</sup>

## GENERALIDADES

El sistema nervioso central está conformado por el cerebro y la médula espinal, y se divide de manera global en tres regiones: supratentorial (hemisferios cerebrales, tálamo, ganglios basales, diencefalo, tractos ópticos y quiasma, hipotálamo e hipófisis), infratentorial (cerebelo y tallo cerebral) y médula espinal.<sup>3</sup>

Los factores de riesgo para su desarrollo incluyen los ambientales, entre los cuales solamente está bien identificada la radiación ionizante, y los genéticos, los cuales se detectan en 10% de los pacientes con neoplasias del SNC. La importancia de conocer estos síndromes y la asociación con cada tumor tiene la finalidad de vigilarlos, debido a la predisposición; se pueden mencionar el retinoblastoma hereditario (gliomas, pineoblastoma), el síndrome de Turcot (meduloblastoma WNT tipo 2, gliomas tipo 1), el síndrome de Li-Fraumeni (tumores embrionarios y astrocitoma), el síndrome de neurofibromatosis tipo 1 (glioma del nervio óptico 30%) y 2 (schwannoma, meningioma y ependimoma espinal), síndrome de Gorlin (meduloblastoma subgrupo SHH), síndrome de Rubenstein-Taybi (meduloblastoma, oligodendroglioma), esclerosis tuberosa (astrocitoma subependimario de células gigantes) y síndrome de von Hippel-Lindau (gangliocitoma anaplásico).<sup>4,5</sup>

Los tumores del sistema nervioso central se caracterizan por sus diversas histologías, grados tumorales, respuesta al tratamiento y localización. De acuerdo con su histología, el grupo de tumores del SNC más frecuentes son el astrocitoma (de 45 a 80%), el meduloblastoma (20%) y el ependimoma (de 5 a 10%); algunos otros tipos tumorales se presentan en niños con menor frecuencia. La localización más frecuente en los pacientes de 4 a 10 años incluye el cerebelo, con predominio de los astrocitomas de bajo grado (de 15 a 20%), seguidos del meduloblastoma (20%) y los astrocitomas supratentoriales de alto grado, con predominio en los menores de tres años de edad (de 10 a 15%); el tallo cerebral (de 10 a 20%); la fosa posterior (de 5 a 10%), en la que se presenta el ependimoma; y la región pineal, que se ve afectada en un bajo porcentaje, siendo los tumores germinales los más frecuentes (de 0.5 a 25%).<sup>3,4,6</sup>

En el diagnóstico de los tumores cerebrales es de suma importancia hacer una buena anamnesis y una excelente exploración neurológica; sin embargo, debido a lo inespecífico de sus signos y síntomas, pueden confundirse con otras patologías más frecuentes, retrasando el diagnóstico; en México existe un promedio de hasta seis meses después del inicio de los síntomas para iniciar el tratamiento. La sintomatología de los tumores cerebrales depende de la localización del tumor, la infiltración de estructuras adyacentes cerebrales y la edad del paciente.<sup>3,4,7</sup>

La hipertensión intracraneal se manifiesta con frecuencia con hidrocefalia o efecto de masa del tumor; el inicio de los síntomas es insidioso, inespecífico y no localizado; en los lactantes se puede presentar irritabilidad, llanto neurogénico, falla de medro, regresión del desarrollo, macrocefalia, abombamiento de la fontanela y ojos de sol naciente; en los pacientes mayores se pueden presentar cambios de personalidad, disminución del aprovechamiento académico y fatiga.

Al inicio la cefalea es intermitente y de baja intensidad, pero con el tiempo se presentará cefalea intensa que puede despertar al paciente por la noche o ser de predominio matutino, y que disminuye conforme pasa el día; es holocraneana de predominio frontal y occipital, empeora con las maniobras de Valsalva y mejora con el vómito; también se presenta vómito, el cual puede estar precedido de arcos y ser posterior a los alimentos, lo cual confunde a los médicos de primer contacto en el diagnóstico, así como anisocoria, problemas visuales y papiledema, que se presenta en el paciente con larga evolución. La tríada de Cushing (hipertensión arterial, bradicardia y bradipnea) se

presenta en los pacientes en los que el incremento de la presión intracraneana surge de forma abrupta.<sup>3-5,7</sup>

En los pacientes con tumores supratentoriales se aprecian hemiparesia, pérdida motora o sensorial, hiperreflexia y quejas visuales, dependiendo del sitio de afección de la vía óptica: pérdida monocular de la visión en el nervio óptico, pérdida del campo visual y disminución de la agudeza visual en el quiasma.<sup>3-5,7</sup>

Las crisis convulsivas, a diferencia de los adultos, se presentan en 1% de los pacientes con tumor supratentorial y hasta 15% de los pacientes pueden desarrollar crisis convulsivas a lo largo de su enfermedad. Déficit del lenguaje en los tumores frontoparietotemporales, en el área de Broca o en el área de Wernicke.<sup>3-5,7</sup>

Los tumores supraselares y pineales causan desórdenes endocrinológicos, con predominio de diabetes insípida (34.5%). En la glándula pineal se desarrolla síndrome de Parinaud (parálisis de la mirada conjugada hacia arriba); muchos pacientes con tumor pineal desarrollan fotofobia. En los lactantes con tumores talámicos puede existir síndrome diencefálico (emaciación, falta del crecimiento, estado de hiperalerta, hiperfagia).<sup>3-5,7</sup>

Los tumores infratentoriales (cerebelo y tallo cerebral) se presentan con ataxia, neuropatías craneales y disfunción motora fina, lo cual se puede presentar de forma insidiosa con torpeza, dificultad para la escritura, dificultad al correr o saltar, bradilalia; los tumores de los hemisferios cerebelosos comúnmente causan lateralización de la marcha, disimetría y *nistagmus*, y pueden ocasionar incremento de la presión intracraneal. Los tumores del tallo cerebral presentan parálisis de los pares craneales.<sup>3-5,7</sup>

Una vez que se sospecha un tumor cerebral se realizan estudios de neuroimagen: la tomografía computarizada casi siempre es el primer estudio, ya que es una herramienta que resulta accesible en muchos hospitales y se puede realizar en los pacientes inestables con una urgencia neurológica; resulta útil para confirmar la presencia de un tumor y detectar su localización, hidrocefalia, edema cerebral, lesiones óseas, detección de calcificaciones y hemorragia.<sup>4,5</sup>

La imagen por resonancia magnética ofrece ventajas sobre la tomografía computarizada, pues define la extensión y la diseminación tumoral, ya que tiene una mejor resolución. En ella se pueden realizar diferentes secuencias que permitirán definir características del tumor sin exponer al paciente a rayos X, como la secuencia FLAIR, que apoya en la definición del edema, la metástasis y el campo a radiar; es una secuencia de difusión que sirve para delimitar de una forma precisa el tumor; la espectroscopia es una forma no invasiva que provee información metabólica de los tejidos.<sup>4,7</sup> La tomografía por emisión de positrones con metionina, relacionada con la sobreexpresión del sistema transportador de tipo L y la vía principal para la captación celular de aminoácidos, que en los tumores cerebrales muestra una correlación con la proliferación celular *in vitro*, la cantidad de microvasos, la presencia de antígeno nuclear y la expresión de Ki67, es un estudio útil para valorar los tumores de bajo grado residual posquirúrgico, la planeación quirúrgica y la radioterapia, ya que capta las partes con más actividad metabólica, la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad, proporcionando datos metabólicos que predicen la actividad tumoral con altas sensibilidad y especificidad.<sup>8</sup>

Se realizan pruebas como punción lumbar en los pacientes con riesgo de diseminación, como meduloblastomas, ependimomas y tumores germinales; en estos últimos se realizan marcadores tumorales como alfafetoproteína y fracción beta de la hormona gonadotrofina coriónica, lo que permite realizar el diagnóstico de estos últimos sin necesidad de someter a cirugía a los pacientes con tumores germinales, dado que puede condicionar complicaciones principalmente endocrinológicas posquirúrgicas, disminuyendo la morbilidad y acelerando el diagnóstico y el tratamiento.

Los tumores del sistema nervioso central representan una de las primeras causas de muerte por cáncer en México; en las últimas décadas se han hecho avances científicos significativos en el diag-



nóstico, la clasificación y el tratamiento de ellos, con lo que se ha logrado mejorar el entendimiento de su comportamiento clínico, dando pauta a la realización de modificaciones en los protocolos internacionales, los cuales han mejorado la supervivencia en algunos tumores, como el meduloblastoma y los gliomas de bajo grado, mediante la disminución de la toxicidad por quimioterapia o radioterapia. Sin embargo, en los tumores de alto grado no se ha logrado aún una mejoría en la supervivencia, pero sí en la calidad de vida.<sup>6,9,10</sup>

En la UMAE HP CMN SXXI todo esto se logra gracias al trabajo multidisciplinario de la Clínica de Tumores del Sistema Nervioso Central, en la cual se inició el tratamiento neoadyuvante que intentaba disminuir el volumen tumoral previo a la radioterapia y la radiosensibilización de los tejidos tumorales, e incrementar la supervivencia de los pacientes, principalmente con meduloblastoma.<sup>12</sup>

De manera concomitante con las modificaciones de los tratamientos existía el Laboratorio de Tumores Cerebrales, en el que se realizaba un cultivo celular, que es un conjunto de técnicas que permiten el mantenimiento de las células *in vitro*, manteniendo al máximo sus propiedades fisiológicas, bioquímicas y genéticas, así como varios estudios moleculares, entre los cuales se menciona la supervivencia asociada a varios marcadores tumorales, como Ki67 (marcador de proliferación tumoral), p53 (marcador de mal pronóstico al permitir a la célula maligna escapar de la apoptosis en el ciclo celular), protooncogén Bcl2 (linfoma de células B2 implicado igualmente en el bloqueo de la muerte celular) y CD133 (expresado en las células madre neuronales y de las células malignas).<sup>12</sup>

En los últimos cinco años la Clínica de Tumores del Sistema Nervioso Central no sólo incrementó la supervivencia, sino que se realizó un estudio que incluyó a 198 pacientes con diferentes subtipos de tumores del sistema nervioso central, logrando disminuir las secuelas asociadas al padecimiento y mejorando la calidad de vida de los niños mexicanos con este tipo de tumores.

Los pacientes son referidos de las unidades de primero y segundo niveles con sospecha de neoplasias del sistema nervioso central; en el momento de su ingreso por admisión continua se inicia el manejo de soporte del paciente y se determina la necesidad de cuidados intensivos; se realiza una tomografía computarizada para descartar las condiciones de urgencia, como hipertensión intracraneal, edema cerebral secundario e hidrocefalia; y se realiza una resonancia magnética de cráneo y en casos específicos del neuroeje para corroborar la presencia de una lesión del SNC. Si el paciente tiene una situación de urgencia, como hipertensión intracraneal, el Servicio de Neurocirugía realizará de forma urgente la colocación de una válvula de derivación ventriculoperitoneal y posteriormente se llevan a cabo los cuidados intensivos o pediátricos, dependiendo de sus condiciones, y se programa la cirugía para la toma de biopsia o resección tumoral, para lo que se requieren de nueva cuenta los cuidados intensivos pediátricos.

En los pacientes hospitalizados se cuenta con la atención del Servicio de Enfermería; además de la puntual administración de medicamentos, cuidados de soporte y una vigilancia estrecha de los pacientes con tumores de sistema nervioso central, en ellos se detectan de forma temprana las condiciones críticas que requieren atención inmediata, lo cual ha disminuido de forma considerable la morbilidad en estos pacientes. Una vez realizada la biopsia o resección de la tumoración, o ambas, la muestra de tumor se envía al Servicio de Patología para realizar el diagnóstico y la estadificación necesarios para que el paciente reciba un tratamiento dirigido de acuerdo con el subtipo de tumor mediante las guías internacionales.

Al contar con un reporte histopatológico y la realización de pruebas moleculares y de inmunohistoquímica, el paciente es captado por el Servicio de Oncología para dirigir el manejo integral. Se solicitan valoraciones para el manejo integral por parte de diversos servicios: Audiología, para la prevención de secuelas auditivas; Nefrología, para la valoración de la función renal para el inicio de quimioterapia y brindar manejo de las tubulopatías esperadas con el uso de platinos, que son parte esencial del tratamiento farmacológico; Endocrinología, para el abordaje y el tratamiento de

enfermedades y síndromes neuroendocrinos secundarios a algunos subtipos tumorales; Rehabilitación y Salud Física, para el manejo de secuelas motoras; Salud Mental, para el abordaje del paciente, la familia e incluso el equipo médico en el manejo psicológico y psiquiátrico, así como en la forma de brindar informes y juntas multidisciplinarias; Trabajo Social, que interviene en los procesos administrativos y en el estudio familiar esencial para que el paciente pueda recibir el tratamiento, sobre todo en los casos en los que se requieren albergues para que el paciente con necesidades especiales y los familiares permanezcan en la ciudad; 15% de los pacientes con tumores del SNC desarrollan crisis convulsivas en algún momento de su evolución, para lo cual se solicitará el apoyo de Neurología y para algunas otras secuelas; Cirugía de Tumores, que interviene en el manejo quirúrgico de algunas complicaciones secundarias al tratamiento y en la colocación de catéteres; e Infectología, para manejar las infecciones asociadas al tratamiento, sea quirúrgico u oncológico. En algunos casos de meduloblastoma y tumor rabdoide teratoide atípico se ha realizado trasplante autólogo de células hematopoyéticas logrando un incremento de la supervivencia de 20 a 40% a dos años. La Clínica de Cuidados Paliativos interviene en el manejo de soporte y acompañamiento de todos los pacientes con enfermedades limitantes para la vida, incurables y terminales, y se ha logrado la asistencia a 51 pacientes con este diagnóstico, mejorando su calidad de vida de una manera significativa.

Con excepción de los pacientes con gliomas difusos de puente (quienes se envían al diagnóstico), todos los pacientes son enviados al Servicio de Radioterapia en el tercer curso de quimioterapia.

Una vez que el paciente termina su tratamiento farmacológico y de radioterapia permanece en vigilancia cinco años, ya que durante este tiempo el riesgo de recidiva es elevado. En este tiempo se realizan vigilancia neurológica, estudios de imagen y control de las secuelas; a los cinco años de vigilancia el paciente es egresado y continúan el seguimiento y el tratamiento de los efectos a largo plazo secundarios o de secuelas.

En la *Clasificación de los tumores cerebrales*, quinta edición, de la Organización Mundial de la Salud, se introdujeron grandes cambios para crear una nomenclatura basada en la histología, las características ultraestructurales y la inmunohistoquímica, introduciendo 22 tipos únicos de tumores con alteraciones moleculares específicas, con base en las cuales se hacen las adecuaciones del tratamiento de cada paciente.<sup>9,10,13</sup>

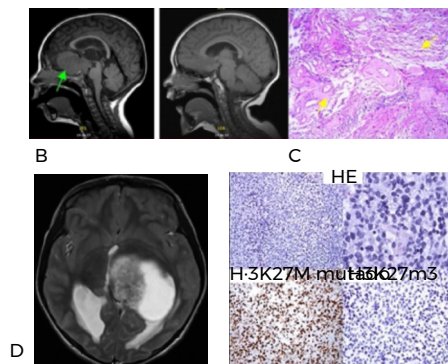
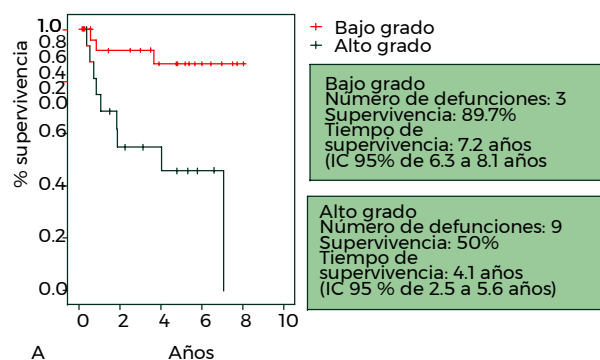
## GLIOMAS Y TUMORES GLIONEURONALES Y NEURONALES

### Gliomas de bajo grado

Los gliomas de bajo grado son los tumores más comunes en la edad pediátrica y rara vez, a diferencia de los adultos, se transforman en tumores de alto grado (debido a que es poco común encontrar en ellos mutaciones de IDH1 e IDH2); sin embargo, hay ciertas características que pueden influir en los niños en esta transformación, como son la edad (cuanto menor es, mayor es el riesgo), la resección incompleta, la histología fibrilar y las localizaciones profundas de la línea media, como sucede en el hipotálamo y el nervio óptico.

Comprenden varios subtipos, como el pilocítico, que es el más frecuente, 20% de los tumores cerebrales en niños, en su localización de fosa posterior en donde encontramos hasta en 90% fusión de KIAA 1549-BRAF; otras alteraciones son las mutaciones puntuales de BRAF V600E. También se incluyen en los subtipos el astrocitoma pilomixóide, el astrocitoma subependimario de células gigantes y el astrocitoma difuso de bajo grado, y el gangliom. La comprensión de su biología implica agentes de terapia dirigidos específicamente a la alteración molecular. En México se han utilizado radioterapia y varios agentes de quimioterapia (vinblastina, vincristina-carboplatino) en los tumores residuales recidivantes de la línea media o de la vía óptica, en los cuales la resección quirúrgica es difícil y no se puede llevar a cabo. Se ha reportado una supervivencia libre de enfermedad de 69 a 85% y una supervivencia global de 95% a 10 años.<sup>9,10,13,14</sup>





**Figura XI-1.** Astrocitomas de bajo y alto grado. **A.** Comparación de la supervivencia de los niños con astrocitomas de alto grado (n = 18) y bajo grados (n = 29). **B.** Evolución clínica del astrocitoma pilocítico supraselar. **C.** Corte histológico con patrón tisular bifásico con células piloides, fibras de Rosenthal y vasos hialinizados; tinción con HE 10X. **D.** Glioma difuso de la línea media H3K27 alterado. **E.** Inmunohistoquímica positiva para H3K27M mutado y pérdida de retención de H3K27m<sup>3</sup>.

## Gliomas de alto grado

Tienen un pronóstico pobre, pues después de la quimioterapia y la radioterapia adyuvante entre 70 y 90% de los niños mueren. En cuanto a las modificaciones de la nueva clasificación, el glioblastoma multiforme ha desaparecido en los niños; actualmente se debe identificar el gen de la familia de remodelación de la cromatina histona 3 (H3), lo que disminuye la metilación y bloquea la diferenciación glial, promoviendo la gliomagénesis.<sup>9,10,13,14</sup>

Hay cuatro subtipos de gliomas difusos identificados:

1. H3K27 alterado, que incluye el antes llamado glioma difuso intrínseco de puente y los tumores agresivos del tálamo y las estructuras de la línea media; está asociado a una baja supervivencia, y esta alteración es más predictiva del pronóstico que el grado histológico.
2. Glioma hemisférico difuso H3G34 mutado, el cual se origina en los hemisferios cerebrales en las poblaciones escolar y adulta e incluye otras alteraciones genéticas (mutaciones de P53, ATRX, MGMT).
3. Astrocitoma difuso de la línea media H3 nativo IDH nativo, que es un tumor agresivo de los hemisferios cerebrales con pobre pronóstico.
4. Glioma hemisférico de los recién nacidos y los lactantes con fusiones de ALK, NTRK1/2/3, ROS1 y MET4. En todos los casos el tratamiento es paliativo con radioterapia; la quimioterapia tiene utilidad limitada en estos casos<sup>9,10,13,14</sup> (figura XI-1).

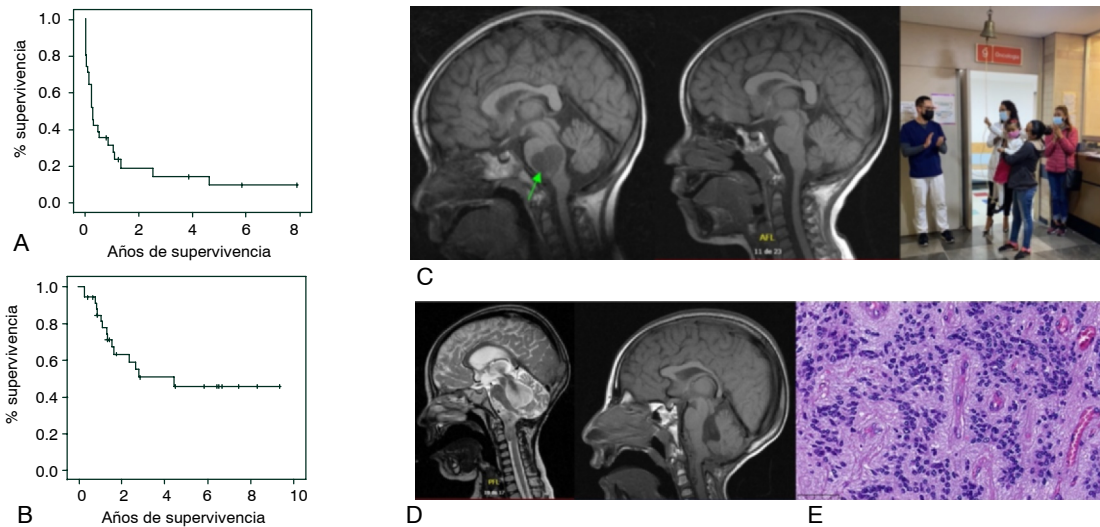
## TUMORES EPENDIMARIOS

El ependimoma es el tercer tumor del SNC más frecuente de los tumores del SNC, cuya localización más frecuente es la fosa posterior (90%), pero también puede presentarse en la médula espinal. Hay nueve subtipos, y su evolución es muy variable; aproximadamente 40% son incurables.<sup>9,10,13-15</sup>

Los ependimomas supratentoriales se categorizan por dos fusiones: C11orf95-RELA, que ocurre en 70% de los casos, activa el factor kB e infiere un peor pronóstico; y la fusión que implica al gen YAP con una evolución aún no clara.

Los ependimomas de la fosa posterior tienen dos subgrupos principales: PFA (pacientes menores, localización lateral y peor pronóstico), que tienen una pérdida de H3K27, y PFB (niños mayores con mejor pronóstico)<sup>9,10,13-15</sup> (figura XI-2).





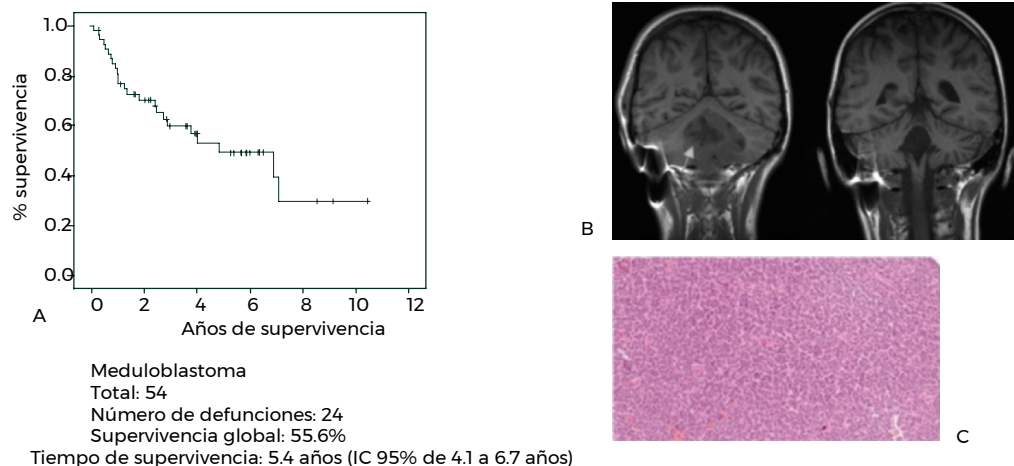
**Figura XI-2.** Tumores del tallo cerebral y ependimoma. **A.** Supervivencia global de niños con glioma del tallo (n = 31). **B.** Supervivencia global de niños con ependimoma (n = 33). **C.** Evolución clínica del tumor del tallo cerebral en vigilancia. **D.** Evolución clínica del ependimoma. **E.** Neoplasia glial con fondo fibrilar y formación de abundantesseudorrosetas; tinción con hematoxilina eosina.

## TUMORES EMBRIONARIOS

Existen dos subtipos: los meduloblastomas y los tumores embrionarios. El meduloblastoma es el tumor maligno del SNC más frecuente, junto con los gliomas de bajo grado, con una presencia de 20% en el cerebelo; representa más de 60% de los tumores embrionarios, y 70% ocurren en los pacientes mayores de 10 años de edad. Sus factores de mal pronóstico son el tumor residual mayor de 1.5 cm, la edad menor de tres años y la diseminación. Se reconocen dos subtipos:

1. Meduloblastoma molecularmente definido, el cual contiene cuatro subgrupos:
  - WNT activado: constituye 10% de los meduloblastomas; se presenta en pacientes escolares o adolescentes, se localiza en la línea media cerebelar con histología clásica y está asociado a la sobreexpresión de  $\beta$ -catenina codificada por CTNNB1, cuya mutación se presenta en 90% de los casos. Tienen buen pronóstico y una excelente sobrevida de 95% a 10 años.
  - SHH activado: constituye 30% de los meduloblastomas; afecta a niños menores y se localiza en los hemisferios cerebelosos; muestra delección o mutación del gen supresor de tumores PTCH1 (43% de los casos), mutaciones activadas del protooncogén SMO (9%) y amplificaciones de los oncogenes GLI1 y GLI2 (9%); en éstos las mutaciones de p53 ocurren hasta en 9% de los casos, lo que conlleva a un mal pronóstico.
  - Sin activación de WNT, sin activación de SHH: incluye los subtipos 3 y 4; es frecuente que se encuentren metastásicos en el momento del diagnóstico; se localizan en la línea media y usualmente son de histología clásica o anaplásicos de células grandes. El grupo 3 se presenta en 25%, tienen una supervivencia de 50% a cinco años y se asocian a anomalías como isocromosoma 17q (50%). El grupo 4 es el más común de los meduloblastomas (35%) y tienen un pronóstico intermedio con una supervivencia a cinco años de 70%; sus alteraciones genéticas incluyen la amplificación de NMYC (6%) y CDK6 (de 5 a 10%).
2. Meduloblastoma histológicamente definido: clásico, anaplásico de células grandes y desmoplásico-nodular, y meduloblastoma con nodularidad extensa<sup>9,10,11-15</sup> (figura XI-3).





**Figura XI-3.** Medulloblastoma. **A.** Supervivencia global de los niños con medulloblastoma (n = 54). **B.** Evolución clínica del medulloblastoma bajo vigilancia. **C.** Neoplasia maligna embrionaria con patrón histológico sólido; las células son ovoideas, medianas, con escaso citoplasma, moldeamiento celular y núcleos ovoideos de cromatina compacta hiper cromática, y cuerpos apoptóticos abundantes. Tinción con hematoxilina eosina.

## TUMORES GERMINALES INTRACRANEALES

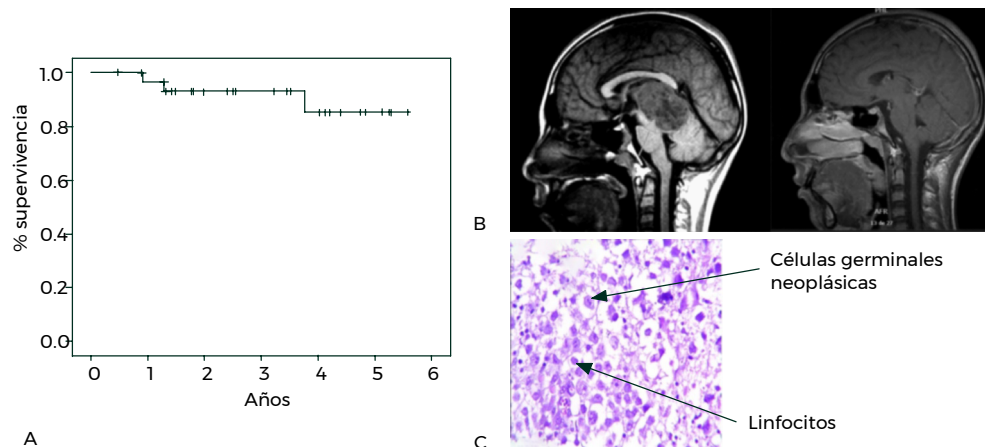
Son tumores raros del SNC en la edad pediátrica que se presentan en 0.4 a 2% de los casos; sin embargo, debido a que la UMAE HP CMN SXXI es un Centro de Referencia Nacional, es posible diagnosticar un número considerable de ellos; representan entre 40 y 65% de los tumores pineales (47%), pero también pueden ser supraselares (9%). Estos tumores presentan trastornos neuroendocrinos asociados, como la diabetes insípida, que se presenta hasta en 34.3%. Los más frecuentes son los germinomas (70%), seguidos de los tumores germinales mixtos y los teratomas; estos tumores elevan los marcadores tumorales, como la alfafetoproteína, en el caso del componente de senos endodérmicos y fracción de hormona gonadotropina coriónica humana  $\beta$  en el coriocarcinoma, de los cuales se pueden hacer determinaciones en la sangre y el líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico<sup>16,17</sup> (figura XI-4).

## CONCLUSIÓN

En los pacientes con tumores del SNC es de crucial importancia el diagnóstico oportuno, por lo que es necesario encaminar los esfuerzos en la capacitación de personal médico de primer contacto, a fin de optimizar el tiempo y los recursos para la referencia de este tipo de pacientes de forma oportuna, y así incrementar sus posibilidades de supervivencia.

Con el advenimiento de nuevas tecnologías y la adquisición de ellas en los diferentes centros de atención del paciente pediátrico, como la UMAE HP CMN SXXI, se han podido establecer las correctas estadificación e identificación de las características clínicas y moleculares de alto riesgo, lo cual permite establecer un tratamiento individualizado y de vanguardia basado en la colaboración de múltiples servicios, con el fin de reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los niños con estas patologías, para integrarlos de forma eficiente a la sociedad como individuos funcionales.

En este sentido, es imprescindible mantener los esfuerzos encaminados a la investigación en tumores de alto grado, ya que en la medida en que se incremente el conocimiento acerca de la biología molecular y el comportamiento biológico de estos tumores se podrán otorgar tratamientos de



**Figura XI-4.** Tumores germinales del sistema nervioso central (SNC). **A.** Supervivencia global de los niños con tumores germinales del SNC (n=32). **B.** Evolución clínica del tumor germinal de la glándula pineal. **C.** Neoplasia maligna germinal compuesta por doble población celular; la predominante corresponde a células ovales con citoplasma de escaso a moderado y núcleos redondos de cromatina abierta con el nucleolo evidente; la población restante corresponde a linfocitos maduros. Tinción con hematoxilina eosina.

precisión que permitan incrementar la supervivencia y disminuir los efectos adversos del tratamiento citotóxico.

El compromiso de todos los involucrados en el manejo de la salud de los niños mexicanos son la prevención y el tratamiento oportuno que brinden oportunidades para una vida plena.

## REFERENCIAS

1. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia: *Cáncer infantil en México*. 2019.
2. Instituto Mexicano del Seguro Social: *Centros de Referencia Estatal para la Atención del Niño y de la Niña con Cáncer (OncoCREAN)*.
3. **Vázquez GF, Carceller OE, Lassaletta AA:** Tumores cerebrales en niños. *Pediatr Integral* 2021;XXV(7): 357-366.
4. **Pizzo P, Poplack D:** Gliomas, ependymomas, and other non-embryonal tumors of the central nervous system. En: Pizzo PA, Poplack DG: *Principles and practice of pediatric oncology*. 6ª ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2010.
5. **Villarejo OF, Aransay GA, Márquez PT:** Tumores cerebrales en niños. *Pediatr Integral* 2016;XX(6): 401-411.
6. **Lutz K, Jünger ST, Messing JM:** Essential management of pediatric brain tumors. *Children* 2022;9 (498):2-26.
7. **Panigrahy A, Blüml S:** Neuroimaging of pediatric brain tumors: from basic to advance magnetic resonance imaging (MRI). *J Child Neurol* 2009;24(11):1343-1365.
8. **Ribom D, Eriksson A, Hartman M, Engler H et al.:** Positron emission tomography <sup>11</sup>C-methionine and survival in patients with low-grade gliomas. *Cancer* 2001;92(6):1541-1549.
9. **Allan H, Rooper:** Brain tumors in children. *N Engl J Med* 2022;386:1922-1931.
10. **Pollack IF, Sameer A, Broniscer A:** Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions. *J Neurosurg Pediatr* 2019;23:261-273.
11. **Fajardo OG:** Cuatro etapas en la historia del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" del IMSS. *Rev Méd IMSS* 2015;53(5):657-663.
12. **López AJE:** *Gac Mex Oncol* 2011;10(1).
13. **Wen PJ, Packer RJ:** The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: clinical implica-

- tions. *Neurooncology* 2021;XX(XX):1-3.
14. International Agency for Research on Cancer: *Central nervous system tumours. WHO Classification of tumours*. 5ª ed. 2021:65-103,159-187.
  15. **Pajtler KW, Witt H, Kool M, Pfister SM:** Molecular classification of ependymal tumors across ALL CNS compartments, histopathological grades, and age groups. *Cancer Cell* 2015;27:728-743.
  16. **Pizzo P, Poplack D:** Embryonal and pineal region tumors. En: Pizzo P, Poplack D: *Principles and practice of pediatric oncology*. 2015:1591-1662.
  17. SIOG CNS GCT II: *Prospective trial for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young with intracranial germ cell tumours (phase IV)-AT*.



## **CAPÍTULO XII**

**Trasplante renal pediátrico en la Unidad Médica de  
Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro  
Médico Nacional de Occidente**

Eduardo Angulo López, Yuridia Lissette Plascencia Gamboa



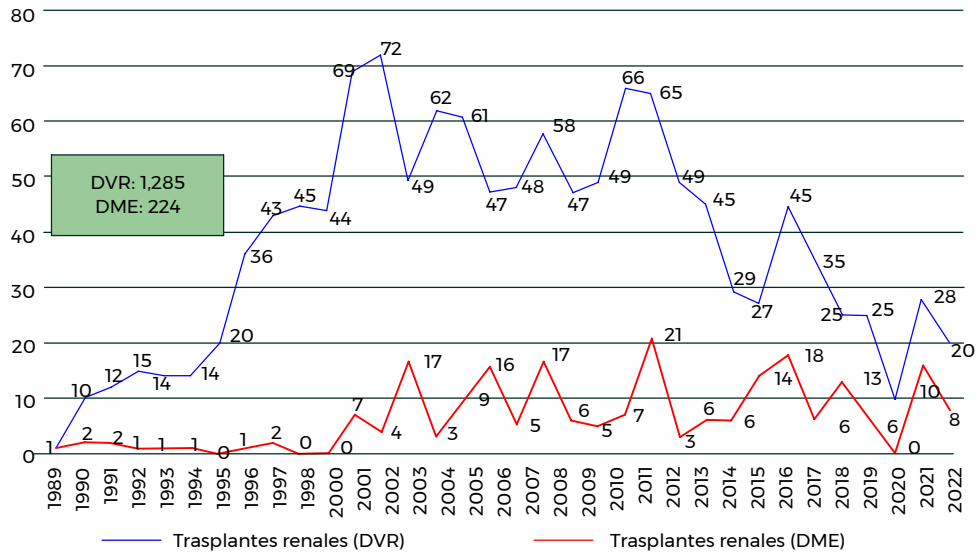
## INTRODUCCIÓN

**E**l trasplante renal, en comparación con la terapia dialítica, mejora la calidad de vida de los niños con enfermedad renal crónica terminal (ERCT). La mortalidad a largo plazo en las personas receptoras de trasplante es de 49 a 82% menor que en los pacientes que se encuentran en terapias con diálisis, dependiendo de las comorbilidades y las condiciones médicas.<sup>1</sup> El primer paso importante para el desarrollo científico de los trasplantes tuvo lugar a inicios del siglo XX, y se relaciona con el descubrimiento de la sutura vascular por parte del investigador francés Alexis Carrel. Por tanto, el origen de los trasplantes de órganos está muy ligado al desarrollo de la cirugía vascular. Con este avance, entre 1900 y 1915 se realizaron los primeros trasplantes en animales. El animal elegido fue el perro y el órgano fue el riñón.<sup>2</sup>

En 1906 Mathieu Jaboulay publicó el primer trasplante realizado en un ser humano. Se trató de un injerto renal de un cerdo, implantado en el codo izquierdo de una mujer de 50 años con insuficiencia renal terminal. El fracaso del intento, en relación con la incompatibilidad entre especies, no desanimó a los investigadores, de modo que en 1910 Unger, profesor de cirugía en Berlín, comunicó haber realizado más de 100 trasplantes de riñón de perros *fox terrier* a perros bóxer. Al mismo tiempo, Carrell realizó trasplantes experimentales de riñones, tiroides, paratiroides, corazón y ovarios, y su trabajo fue reconocido con el premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1912.<sup>2</sup>

En las décadas siguientes, distintos investigadores rusos, franceses y estadounidenses realizaron diferentes experimentos con animales, y en 1933 se tuvo noticia del primer trasplante de un riñón humano a un hombre, practicado en Ucrania por Voronoy, realizado con el riñón de un donante grupo sanguíneo O en una receptora del grupo sanguíneo B. Tal incompatibilidad determinó el fracaso del intento y el fallecimiento de la receptora a las 48 h.<sup>2</sup> El 24 de diciembre de 1952 en el Hospital Necker de París tuvo lugar el primer trasplante de riñón entre personas emparentadas: un joven carpintero de 16 años cayó un andamio y sufrió una rotura del riñón derecho, el cual tuvo que ser extraído. Después de la intervención quedó anúrico y se descubrió que el riñón extraído era único. Seis días después se le trasplantó el riñón izquierdo de su madre. El riñón funcionó inmediatamente y la situación clínica y biológica del receptor mejoró rápidamente. Pero a los 22 días del trasplante la función del injerto fracasó por un episodio de rechazo y pocos días después el receptor falleció: no había posibilidades de diálisis y no se conocían tratamientos para solucionar el rechazo.<sup>2</sup>





**Figura XII-1.** Trasplantes renales realizados en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, al 3 de noviembre de 2022. DVR: donante vivo relacionado; DME: donantes por muerte encefálica.

El primer trasplante renal con supervivencia a largo plazo tuvo lugar en el Hospital Brigham, de Boston, en 1954, de la mano de Murray, Merrill y Harrison. El donante y el receptor eran dos gemelos homocigóticos, lo que garantizaba la ausencia de rechazo inmunitario. El trasplante se realizó mediante la técnica de Kuss.<sup>2</sup> En México el primer trasplante renal fue realizado por los doctores Manuel Quijano, Gilberto Flores y Federico Ortiz Quezada en el Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, en 1963; desde entonces se han construido más de 300 centros de trasplante en diferentes estados del país.<sup>3</sup>

En noviembre de 1989, en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Pediatría (HP) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), el Dr. Ernesto Gómez Hernández llevó a cabo el primer trasplante renal de un donante vivo relacionado (madre), que le donó un riñón a su hija de 15 años, el cual fue exitoso. Desde entonces, con ayuda de un equipo multidisciplinario, la UMAE ha realizado 1,509 trasplantes, de los cuales 85.1% (1,285) fueron de donante vivo relacionado y 24.9% (224) de donantes con muerte encefálica (figura XII-1).

### Descubrimiento de la inmunosupresión

En 1958 se describió el primer antígeno de histocompatibilidad y en 1962 se utilizó por primera vez un esquema de azatioprina y glucocorticoides para el tratamiento en los pacientes que recibieron trasplantes renales. La solución usada para preservar el injerto fue utilizada exitosamente por Collins en 1969, y desde entonces lleva su nombre. Más adelante, en la década de 1980, los médicos de la Universidad de Wisconsin desarrollaron una nueva solución preservadora que mejora la calidad de los injertos. En ese mismo año se comenzó a usar la ciclosporina y se obtuvo una mayor sobrevida del injerto.<sup>2</sup>

En la década de 1970 Starlz demostró la eficacia de la combinación inmunosupresora prednisona-azatioprina, al lograr una sobrevida de tres años en un trasplante de donante vivo de un paciente de 12 años con el riñón de su madre. Diez años más tarde, en 1982, el mismo autor introdujo un nuevo inmunosupresor —la ciclosporina— en el trasplante renal pediátrico, el cual implicó un cambio radical en las curvas de sobrevida de los trasplantes.<sup>2</sup>



En la década de 1980 se produjo un nuevo e importante avance con la introducción de los anticuerpos, entre los cuales el más usado fue el anticuerpo monoclonal OKT3, dirigido contra el complejo CD3 de los linfocitos humanos diferenciados. Después, en los últimos 10 años se introdujeron medicamentos probadamente eficaces en el control del rechazo; en la fase de inducción se empleó basiliximab o anticuerpos policlonales, como el suero antilinfocítico y la timoglobulina, con lo cual se evidenciaron una mejoría en la recuperación de los rechazos agudos y una significativa diferencia en la supervivencia a tres años de los riñones trasplantados; en la fase de mantenimiento se emplearon medicamentos como el micofenolato de mofetilo, el tacrolimus, la prednisona y el sirolimus, que en los estudios tricontinentales mostraron una reducción del rechazo agudo de hasta 30% en los primeros seis meses de trasplante.<sup>2</sup> Durante las últimas dos décadas la UMAE HP CMNO ha utilizado la terapia inmunosupresora de última generación tanto para inducción como para el tratamiento de mantenimiento.

### **INICIOS DEL TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO, UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**

El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente inició actividades el 1 de agosto de 1967, como parte de la Unidad Médica de Oblatos, con 150 camas, las cuales en 1970 se duplicaron con base en la epidemiología prevalente en esa década, en la que las enfermedades respiratorias y gastrointestinales constituían las principales causas de atención. Poco tiempo después, con la difusión de los programas de hidratación oral aconteció un cambio epidemiológico significativo que implicó, entre otras, una modificación del modelo inicial de atención por grupos etarios a un modelo por especialidades. Así, en 1980 surgió un modelo de “especialidades” y una mayor preparación de pediatras en “adiestramiento” en áreas específicas, como gastroenterología, nefrología, hematología, oncología, neonatología, infectología y cirugía pediátrica.

Hacia 1980 se incrementó exponencialmente el número de pacientes con enfermedad renal crónica progresiva, lo cual demandó una mayor atención a los programas sustitutivos de la función renal (diálisis peritoneal y hemodiálisis). Así, para 1983 el Área de Nefrología estaba liderada por el Dr. Juan Rodríguez Vázquez y equipada con cinco camas adscritas al Servicio de Medicina Interna, una máquina de hemodiálisis y un total de 15 pacientes en programa de diálisis peritoneal. En 1985 el programa sufrió incremento importante de la demanda de atención, hasta llegar a la integración de más de 150 pacientes a fines de 1995.

### **El terremoto de la ciudad de México en 1985 y la fuga de médicos subespecialistas**

El Dr. Simón Alfonso Ojeda Durán, nefrólogo pediatra egresado del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” del Instituto Mexicano del Seguro Social, con posgrado en diálisis y trasplante renal en el *Children’s Hospital*, Los Ángeles, EUA, vivió en carne propia la tragedia ocurrida por el terremoto de septiembre de 1985. Esto fue un parteaguas para que el Dr. Ojeda, quien en ese momento era médico nefrólogo adscrito al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, decidiera solicitar un cambio de adscripción a la UMAE HP CMNO, en Guadalajara.

Con sus conocimientos y preparación, el Dr. Ojeda fue el primer jefe del Área de Nefrología, Urología y Trasplante del hospital. Después, en conjunto con el Dr. Ernesto Gómez Hernández, cirujano de trasplante renal pediátrico, fueron los impulsores para que el hospital hiciera historia al realizar el primer trasplante renal pediátrico el 28 de noviembre de 1989, con el principal objetivo de mejorar la calidad de vida de los niños con enfermedad renal crónica terminal. Se realizó con una donante viva relacionada (madre) para su hija, una paciente pediátrica de 15 años. Se organizó el

equipo multidisciplinario, y el resto del grupo médico lo integraron tres nefrólogos, un urólogo y un anestesiólogo. El espacio físico constaba de dos camas, y se realizaban en promedio dos trasplantes al mes. Actualmente se cuenta con un área aislada exclusiva, con 10 camas, tres de ellas de terapia intensiva.

Después de la jubilación del Dr. Simón Ojeda Durán, en 2010, ocupó la jefatura el Dr. Germán Patiño hasta 2014, y de 2015 a 2016 dicha encomienda fue realizada por la Dra. Araceli Cisneros Villaseñor, para ser relevada de 2016 a 2021 por la Dra. Santa Ramírez Godínez. Actualmente está al mando la Dra. Yuridia Lissette Plascencia Gamboa.

El equipo quirúrgico de Trasplante Renal se encuentra liderado por el Dr. Eduardo Angulo López, cirujano pediatra de trasplante y profesor titular de Adiestramiento Quirúrgico en Trasplante Renal, en conjunto con el Dr. Alfonso Navarro González, cirujano urólogo de trasplante renal; ambos médicos han realizado más de 1,000 trasplantes pediátricos. Desde 2015 el equipo se fortaleció con la incorporación de otros dos cirujanos pediatras con adiestramiento en trasplante en el Hospital Universitario La Paz, en Madrid, España: la Dra. Nidia de Monserrat Arreola Gutiérrez y el Dr. José Manuel Zertuche Coindreau.

El equipo clínico actual cuenta con siete nefrólogos pediatras. La Dra. Soledad Zárate Ramírez es actualmente la profesora titular del Curso de Adiestramiento Clínico en Trasplante Renal y de la Subespecialidad en Nefrología Pediátrica, la cual tiene un reconocimiento universitario por parte de la Universidad Nacional Autónoma de México.

El programa de trasplante renal continua con éxito y prosperidad; hasta la fecha se han realizado 1,509 trasplantes, lo cual coloca al hospital con la mayor productividad y experiencia en el trasplante renal pediátrico no sólo del país, sino también de la comunidad internacional latinoamericana.

### **Sede formadora**

Actualmente la UMAE HP CMNO es una sede formadora desde 1987 y ha proporcionado adiestramiento en nefrología y trasplante renal, del cual han egresado 15 generaciones, con un total de 16 cirujanos adiestrados en trasplante renal. Desde 2005 se inició la subespecialidad en nefrología pediátrica, de la que han surgido 17 generaciones con 43 médicos egresados. Un total de 16 médicos subespecialistas en nefrología han recibido adiestramiento clínico en trasplante renal.

### **Indicadores de éxito de trasplante**

En el Hospital de Pediatría la sobrevida postrasplante anual del injerto-paciente es mayor de 95%.

El modelo de atención que sigue la UMAE HP CMNO, y que es una parte fundamental de los resultados exitosos de nuestro programa de trasplante, es el nefrólogo pediatra, quien es el médico tratante desde el inicio de la enfermedad; realiza el protocolo de trasplante y una vez terminado lo presenta al Comité Interno de Trasplante para su aceptación o rechazo. Si el paciente cuenta con donante vivo relacionado y es aceptado, se programa para trasplante (actualmente no contamos con diferimiento). Si el paciente no cuenta con un donante, es registrado ante el Centro Nacional de Trasplantes para que sea incluido en la lista de espera del hospital para un donante de muerte encefálica.

El nefrólogo pediatra es quien brinda atención al paciente postrasplantado en las unidades de terapia intensiva que se encuentran ubicadas dentro del Área de Trasplantes; por esta razón no hay una dependencia del área física de terapia intensiva pediátrica para la asignación de camas. En el área de trasplantes se cuenta con personal de todas las categorías completamente capacitado y calificado para la atención del paciente postrasplantado.

Una vez dado de alta, el seguimiento en la consulta externa es puntual y estricto mediante pruebas de laboratorio completas y niveles de inmunosupresores; en el primer mes postrasplante se hacen una vez por semana, entre dos y tres meses postrasplante se hacen cada dos semanas, y después cada mes.

Este seguimiento estricto y puntual ofrece la detección temprana de:

- Disfunción del injerto.
- Infecciones oportunistas que pueden llegar a ser graves en el receptor.
- Inicio de tratamientos oportunos.
- Ajuste de la inmunosupresión y detección de efectos adversos asociados a los medicamentos.

La atención multidisciplinaria, que incluye el seguimiento del cirujano de trasplante y del nefrólogo pediatra, es la clave del éxito en la calidad de la atención ofrecida al paciente antes, durante y después del trasplante renal en esta UMAE.

## TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO

El trasplante de órganos ha sido, sin duda, una de las innovaciones más importantes de la práctica de la medicina en los últimos 100 años. En 1952, en París, Michon y col. realizaron el primer trasplante renal pediátrico en un paciente de 16 años de edad, cuya donante fue su madre; hubo una excelente evolución hasta el vigésimo primer día postrasplante, en que se instaló una anuria irreversible y el paciente falleció pocos días después. Esto constituyó la primera indicación respecto a que el principal problema en el futuro sería controlar el rechazo del injerto.<sup>4</sup>

En México, por cada 10 personas que padecen enfermedad renal crónica (ERC) y ameritan diálisis al menos 5 son menores de edad, y se estima que en la población general 1 de cada 10 personas sufre daño renal permanente. En 2010 había alrededor de dos millones de niños con ERC en China, de los cuales entre 5 y 10% desarrollaron enfermedad renal crónica terminal. En México no existe un registro único que contenga las estadísticas de incidencia y prevalencia real de la ERCT en adultos o niños.<sup>4</sup> En pediatría la mayoría de las veces no se puede realizar el diagnóstico preciso de la causa que ocasionó la ERC, ya que muchas ocasiones acuden tardíamente con el especialista. En la UMAE HP CMNO se atiende en promedio al año a 100 niños en los programas de diálisis peritoneal y hemodiálisis.<sup>4</sup>

El trasplante renal fue reconocido en la última década como la modalidad terapéutica óptima en el paciente pediátrico con ERCT, pues puede revertir las alteraciones del desarrollo cognitivo e intelectual si se realiza prediálisis o precozmente tras iniciar la diálisis, favoreciendo el desarrollo cognitivo, el estado nutricional, la vida académica y la calidad de vida en la edad adulta del niño con ERCT.<sup>5</sup>

En las últimas tres décadas, gracias a los avances tecnológicos y de la inmunosupresión, ha mejorado significativamente la supervivencia del paciente y del injerto. Sin embargo, en el trasplante renal pediátrico existen factores técnicos, inmunitarios, metabólicos y psicológicos que implican diversos problemas y mayor riesgo que en la población adulta, por lo que se requiere un equipo especializado y multidisciplinario para lograr óptimos resultados.<sup>1</sup>

## EVALUACIÓN DEL RECEPTOR DE TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO

El trasplante renal se realiza en niños con insuficiencia renal crónica, inclusive si no se encuentran en estado terminal, de forma preventiva antes de requerir diálisis o en los que ya la recibieron (hemodiálisis o diálisis peritoneal).<sup>3</sup>

En el hospital se realizan trasplantes renales de preferencia en los pacientes que pesan más de 10 kg, debido a la complejidad del acto quirúrgico.

### Historia clínica

Igual que en cualquier evaluación de los pacientes, se debe realizar una adecuada historia clínica que permita prever las posibles complicaciones y el éxito del trasplante. En los antecedentes es de

vital importancia indagar la presencia de enfermedades renales recurrentes, síndrome nefrótico por esclerosis focal y segmentaria, y glomerulonefritis membranoproliferativa, las cuales pueden recurrir y causar la pérdida del injerto, por lo que se debe informar a la familia y al paciente acerca de dicho riesgo.

### Trasplantes previos

Se eleva la sensibilización. Es importante saber la causa de la pérdida anterior, ya que ello permite establecer los riesgos del nuevo trasplante.<sup>6</sup>

En el examen físico se debe enfatizar el descarte de enfermedades que puedan agravarse con la inmunosupresión, como tuberculosis, úlcera péptica, discrasias sanguíneas, VIH, hepatitis B o C, y neoplasias.

Es posible encontrar retardo del desarrollo pondoestatural como consecuencia de la enfermedad de base, pero se ha observado que puede ocurrir mejoría o persistir este retraso por el empleo de corticoides postrasplante. Se deben realizar las siguientes valoraciones:

1. **Urológicas:** es importante conocer el estado de las vías urinarias para realizar las correcciones previamente o durante el acto quirúrgico del trasplante. Se debe realizar una cistografía miccional para descartar reflujo vesicoureteral y corregirlo.
2. **Otorrinolaringología:** en el estudio del receptor hay que descartar infecciones como la sinusitis mediante una tomografía de senos paranasales.
3. **Infección urinaria:** contar con urocultivos negativos.
4. **Caries dentales:** someterlas a evaluación odontológica y tratamiento si es necesario.
5. **Perfil viral:** se debe investigar la presencia previa de VIH y hepatitis B y C, y realizar el estudio de antígenos de hepatitis B y C, inmunoglobulina M contra citomegalovirus, toxoplasma, virus de Epstein-Barr y rubéola, y descartar la presencia de tuberculosis con bacilos acidorresistentes en la orina y la expectoración seriados. Los niños en diálisis peritoneal requieren cultivos gramnegativos de líquido peritoneal dos semanas antes del trasplante.
6. **Valoración psiquiátrica y psicológica:** se dirige a la identificación de factores de riesgo que puedan afectar la salud mental, como depresión y ansiedad, y brindar un tratamiento dirigido. El psiquiatra debe valorar las redes de apoyo familiar, porque la ausencia de ellas pone en riesgo el trasplante, debido a la falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor.
7. **Oftalmología:** valorar la agudeza visual, el fondo de ojo, los exudados y los datos de retinopatía hipertensiva.
8. **Cardiología:** se realizarán electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiograma. Se debe medir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, y con los resultados se valorará en sesión conjunta el posible tratamiento inotrópico durante el trasplante y después de él.
9. **Perfil inmunitario completo:** realizar pruebas cruzadas a grupo, detección de anticuerpos irregulares, panel reactivo de anticuerpos, antígeno sencillo, prueba cruzada de linfocitotoxicidad.<sup>1,6</sup>

Los pacientes que van a ser llevados a trasplante renal deben ser inmunizados con el esquema usual ante hepatitis B, neumococo, varicela, citomegalovirus e influenza.<sup>6</sup>

## EVALUACIÓN DEL DONANTE RENAL

El trasplante renal de donante es el más frecuente en México. En la edad pediátrica el donante suele ser uno de los progenitores. Este tipo de donación no siempre es posible; las contraindicaciones más frecuentes son incompatibilidad ABO, sensibilización del receptor frente al potencial donante, detección de alguna enfermedad que limita la donación o incluso motivos sociales. El objetivo general del estudio de la pareja donante-receptor es garantizar razonablemente que ocurran las condi-

ciones de partida para obtener el fin perseguido, que es mejorar significativamente el pronóstico de supervivencia y rehabilitación del receptor, con un perjuicio mínimo o nulo para el donante. El principio predominante para el médico debe ser la protección del donante.<sup>5,6</sup>

## **Criterios de exclusión de un potencial donante**

### **Criterios absolutos de exclusión**

Serología positiva para VIH, infección por el virus linfotrópico T humano tipos I y II, infección aguda por *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas), enfermedad por priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, Kuru), sepsis o infección diseminada no controlada, coagulación extravascular diseminada, enfermedad tumoral maligna con capacidad de metástasis (excepto ciertos tumores del sistema nervioso central, cáncer cutáneo no melanoma de bajo grado y carcinoma *in situ* de cérvix), enfermedad renal crónica o nefropatía establecida con daño estructural, enfermedades hematológicas de causa desconocida (anemia aplásica, agranulocitosis), encefalopatía o coma de origen desconocido como causa de la muerte, colagenosis y vasculitis.<sup>6</sup>

### **Criterios relativos de exclusión**

Edad del donante 55 años, hipertensión arterial mantenida, obesidad con índice de masa corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>, diabetes mellitus, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular: coronariopatía, vasculopatía periférica, neoplasias no curadas, serología positiva para virus de las hepatitis B y C (salvo si el receptor obtuvo reacción en cadena de la polimerasa viral positiva), serología positiva para VIH, alteraciones estructurales renales o vasculares que imposibiliten la cirugía, enfermedad renal crónica, enfermedades sistémicas con riesgo de afectación renal —lupus eritematoso sistémico— e infecciones activas, como tuberculosis, enfermedad de Chagas, paludismo, etcétera.<sup>6</sup>

## **Etapas de estudio de un potencial donante vivo**

### **Primera fase**

Anamnesis (peso, talla e índice de masa corporal) obligatoria. Antecedentes personales y familiares, exploración física completa. Pruebas de laboratorio: bioquímica general sanguínea con metabolismo de hierro y lipograma, bioquímica de orina con aclaramiento de creatinina y valoración de la proteinuria, sedimento de orina y urinocultivo. Estudio de coagulación, serologías para virus de las hepatitis B y C, VIH, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, toxoplasma, sífilis, virus T linfotrópico T humano tipos I y II, HbA<sub>1c</sub> y, si procede, prueba de tolerancia a la glucosa oral. Grupo ABO y tipaje para antígeno leucocitario humano. Prueba cruzada donante/receptor. Radiografía de tórax, ecografía abdominal, electrocardiograma, ecocardiograma. Angiotomografía computarizada abdominal, ultrasonido renal. En las mujeres: citología vaginal, mamografía y prueba de embarazo si procede. En los hombres: valorar los estudios de autoinmunidad según la enfermedad del receptor.<sup>6</sup>

### **Segunda fase**

Repetición del análisis general de sangre y orina de fase previa, gammagrama renal, pruebas opcionales según los riesgos específicos: ecocardiograma de estrés, monitoreo ambulatorio de la presión arterial, espirometría ante tabaquismo y colonoscopia. Valoraciones de especialidades: psicólogo (riesgo psicológico y afectivo, riesgo social y aspectos legales), nefrólogo (verificación de la idoneidad médica por parte de un médico externo al equipo de trasplante), urólogo (verificación de la idoneidad quirúrgica), y anestésista (valoración del riesgo y estrategia anestésica).<sup>6</sup>

Tanto el donante como el receptor deben contar con prueba de reacción en cadena de la polimerasa para COVID-19 negativa antes del trasplante.

## COMPLEJIDAD DEL TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO EN LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

En los últimos años la epidemiología y las comorbilidades de la población pediátrica con ERCT ha cambiado. La UMAE HP CMNO es un centro de referencia de toda la población menor de 18 años con ERCT de todo el centro y el noroccidente del país. Los pacientes llegan cada vez más tardíamente, con comorbilidades más complejas que son un reto para el ofrecimiento lo más pronto posible de un trasplante con posibilidades de éxito. Lo ideal es que el paciente sea trasplantado en la etapa previa a la diálisis, lo que ocurre en una menor parte de los casos.

Esta situación ha sido un área de oportunidad para poder actualizar el protocolo de manejo y tener procesos más seguros. En general, el tiempo para realizar el protocolo de trasplante renal con todas las valoraciones, estudios de radioimagen y pruebas laboratoriales es de tres a seis meses en promedio, pero se necesita un gran compromiso de los padres para poder concluirlo. Los tipos de padecimientos son los siguientes:

- 1. Trasplante renal con variantes anatómicas vasculares:** existen diversas variantes anatómicas en los riñones; las más comunes son las que afectan el sistema colector y las que se localizan en el sistema vascular; éstas son las más frecuentes, pues se ha reportado que se presentan en 35% de los casos. De estas variantes vasculares, la más común es la presencia de arterias renales múltiples, que tiene una incidencia de manera unilateral en 18 a 30% de la población y bilateral en 15% de los casos. Esta detección se realiza en el donante vivo mediante una angiografía dentro del protocolo de trasplante y del donante con muerte encefálica en la cirugía de banco previa al trasplante. Pese a estos resultados favorables, el uso de injertos complejos representa aún un gran reto técnico para el cirujano de trasplantes, quien no está exento de complicaciones que modifiquen el funcionamiento y la supervivencia del injerto. Durante el transoperatorio las complicaciones más asociadas al uso de estos injertos son el mayor tiempo quirúrgico requerido para la reparación vascular y un riesgo elevado de sangrado. Las complicaciones que se pueden presentar en el posoperatorio son las trombosis vasculares, un tiempo de hospitalización prolongado, la infección de la herida quirúrgica y el retraso en la función del injerto, lo que puede inducir a la necesidad de un reemplazo renal mediante hemodiálisis.<sup>7</sup>
- 2. Trasplante en los pacientes con uropatía compleja:** entre las causas de ERC en la población pediátrica, la uropatía representa un porcentaje importante de ellas. Existe una amplia gama de estudios para el diagnóstico oportuno de padecimientos urológicos, incluso *in utero*, así como una variedad de técnicas quirúrgicas para su corrección a fin de evitar el daño renal. La uropatía que ocasiona la ERCT debe ser corregida antes del trasplante renal con manejo médico o quirúrgico, a fin de rehabilitar el tracto urinario y garantizar el éxito del trasplante. Antes y después del trasplante este tipo de pacientes requieren un manejo interdisciplinario (trasplantólogo, urólogo y nefrólogo) para favorecer la adecuada sobrevida del injerto, ya que tienen mayor riesgo de infección de las vías urinarias recurrente, y en algunos de ellos puede ser necesaria una o varias cirugías correctivas antes y después del trasplante. Por esta causa, los pacientes con uropatía compleja eran descartados como candidatos a trasplante renal; aun en la actualidad algunos centros lo consideran demasiado riesgoso. El Hospital de Pediatría tiene una casuística de hasta 30% de receptores de riñón secundarios a malformaciones de las vías urinarias. La sobrevida del injerto y del paciente es similar a la reportada en la literatura, en comparación con los receptores que no tienen patología urológica asociada; sólo se ha reportado una mayor frecuencia de hospitalizaciones por infecciones de vías urinarias.<sup>8</sup>



- 3. Trasplante en pacientes con agotamiento vascular:** El agotamiento del árbol vascular en el paciente con enfermedad renal crónica terminal es una condición grave, secundaria al empleo de múltiples catéteres venosos centrales como vías de acceso para hemodiálisis ante la imposibilidad de realización o disfunción de una fistula arteriovenosa o pérdida de la cavidad peritoneal. Se produce con mayor frecuencia cuando se utilizan catéteres venosos no tunelizados y las venas subclavias como vasos de elección. Se diagnostica con la realización de una angiotomografía, la cual es útil para poder identificar si existe un sitio vascular adecuado para poder realizar las anastomosis vasculares de un riñón donado. Cuando ya no existe una vía de acceso vascular para realizar la hemodiálisis se tiene que garantizar una vía vascular transitoria como “terapia puente” para la “priorización de un trasplante”, la cual ocurre mediante la colocación de un catéter intraatrial. La enfermedad trombotica es una complicación bien conocida tras el trasplante renal; la estenosis de la arteria renal y la trombosis de la vena renal representan de 0.5 a 6% de las complicaciones posoperatorias. Los trastornos trombofílicos pueden ser hereditarios o adquiridos; son deficiencias genéticas de los anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C reactiva y proteína S) y los polimorfismos genéticos.<sup>8,9</sup> A todos los pacientes con múltiples accesos vasculares o con agotamiento vascular se les realiza un perfil de trombofilia y un estudio genético en el Centro de Investigación Biomédica de Occidente y son valorados por el personal de Hematología Pediátrica. Esto permite brindar un tratamiento dirigido mediante la administración de anticoagulantes orales de bajo peso molecular y ácido folínico, para así minimizar el riesgo de trombosis mediante la identificación de mutaciones o polimorfismos que pueden aumentar la morbimortalidad después del trasplante.
- 4. Trasplante renal en bloque:** dada la disparidad entre la oferta y la creciente demanda de órganos para trasplante, el mayor desafío es ampliar el acceso y el beneficio a la población pediátrica que se encuentra en espera de trasplante renal. Un número creciente de médicos especialistas que colaboran en la unidad de trasplante de órganos incluyen en sus programas la realización de trasplante de riñón en bloque de donantes cadavéricos pediátricos. Los órganos pequeños de este tipo de donantes son un potencial recurso subutilizado. En el trasplante renal en bloque un solo paciente recibe ambos riñones de un donante cadavérico pediátrico. En el pasado los riñones de los donantes infantiles fallecidos eran descartados y se asociaban a un alto riesgo de complicaciones vasculares y urinarias, rechazo hiperagudo y función retardada del injerto. La técnica quirúrgica se realiza mediante la identificación del segmento de la aorta proximal del donante y la anastomosis en sentido terminolateral a la arteria iliaca externa derecha del receptor. La vena cava inferior del donante se anastomosa terminolateral a la vena iliaca externa derecha del receptor.<sup>4</sup> En el posquirúrgico se realizan ultrasonidos Doppler de control para vigilar la adecuada perfusión de los injertos. En la UMAE HP CMNO se han realizado 18 trasplantes en bloque con buena evolución y supervivencia injerto-paciente, con resultados equiparables a los injertos trasplantados únicos de donante vivo o cadavérico.
- 5. Trasplante renal en pacientes menores de 15 kg:** no existe un consenso en cuanto a la edad o el peso mínimos para realizar un trasplante renal en el niño con ERCT. Se considera el niño con ERCT como posible receptor cuando alcanza los 7.8 kg. En caso de que el paciente presente dificultades para ganar peso o complicaciones relacionadas con la diálisis, el trasplante se realizará antes. La vía de acceso para la ejecución del trasplante también es controvertida. Las anastomosis vasculares se realizan preferentemente en los vasos iliacos comunes, y en caso de que el calibre de estos vasos sea demasiado pequeño se realizan en la vena cava inferior y la aorta. En la literatura hay múltiples referencias de la mayor incidencia de complicaciones relacionadas con la cirugía en los trasplantes renales en el niño pequeño. En otras series publi-



cadav de trasplantes en los niños menores de 15 kg se ha visto una incidencia de trombosis vasculares de entre 0 y 6.9%, además de que han resultado ser más severas, conduciendo a la pérdida del injerto en prácticamente la totalidad de los casos. También se ha descrito un aumento de la incidencia de complicaciones urológicas, como fugas, estenosis ureterales o reflujo; la incidencia reportada por los diferentes grupos va de 3 a 30%.<sup>10</sup>

En la UMAE HP CMNO hay una serie reportada de 33 pacientes con trasplante menores de 15 kg en los últimos 13 años. El paciente más pequeño de la serie pesaba 8.5 kg. Se reporta la presencia de trombosis del injerto en tres pacientes (9%) que ameritaron reinicio inmediato de terapia dialítica. La prevalencia es igual a la reportada a nivel mundial.

6. **Trasplante renal en pacientes con disfunción miocárdica severa:** las enfermedades cardiovasculares son prevalentes en los pacientes con ERC, y la insuficiencia cardiaca congestiva es una de sus manifestaciones más frecuentes. Hay factores como la edad, el sexo, la hipertensión arterial, la sobrecarga de volumen, la cardiopatía isquémica, la anemia y la hipoalbuminemia, que han demostrado que determinan el desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva en la ERC, que se acompaña a su vez de cambios morfológicos y funcionales cardiacos, sobre todo del ventrículo izquierdo, como son la hipertrofia o la dilatación ventricular, o ambas, y la disfunción sistólica o diastólica.<sup>11</sup> Entre 50 y 60% de los fallecimientos ocurren con injerto renal funcional.<sup>12</sup> Ante esta situación detectada en la UMAE HP CMNO, en los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 40% se inició desde hace 10 años el uso de levosimendán, un estimulante cardiaco que potencia la sensibilidad al calcio del aparato contráctil del miocardio, lo que provoca un aumento del desarrollo de la tensión del miofilamento y la contractilidad del miocardio. Es de uso temporal y su administración se inicia entre 24 y 48 h previas al trasplante. Inicialmente su uso fue para los pacientes candidatos a trasplante cardiaco,<sup>13</sup> pero los resultados han sido exponencialmente buenos, se ve favorecido el manejo hemodinámico tanto en el quirúrgico como el posquirúrgico inmediato, favoreciendo la extubación temprana y el manejo de líquidos postrasplante, disminuyendo así la mortalidad del paciente con injerto funcional. Se tiene experiencia en el manejo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de hasta 25%. La función ventricular, una vez realizado el trasplante, mejora considerablemente a los tres meses.
7. **Manejo del paciente altamente sensibilizado:** el proceso de desensibilización del Programa de Trasplante del Hospital de Pediatría utiliza inmunosupresores y plasmaféresis para remover los anticuerpos circulantes que pueden provocar disfunción temprana del injerto. Este proceso se lleva a cabo antes y después del trasplante, lo que permite que muchos pacientes reciban el trasplante con éxito, que de otro modo rechazarían el riñón trasplantado.

Los pacientes considerados de “alto riesgo inmunitario” que son candidatos a formar parte de un protocolo de desensibilización son los siguientes:

- Multitransfundidos.
- Panel reactivo de anticuerpos mayor de 30%.
- Segundos trasplantes.
- El que cuenta con donante vivo no relacionado (antígeno leucocitario humano incompatible).
- *Antigen single*/anticuerpos específicos contra donante, intensidad de fluorescencia media > 2,500.
- Etiología de la insuficiencia renal crónica considerada como “altamente recidivante”.

El proceso de remoción de anticuerpos circulantes se hace mediante un tratamiento denominado plasmaféresis, y es similar a la hemodiálisis. Una vez identificados y protocolizados este tipo de pacientes, en una sesión del Comité de Trasplantes se decide si los pacientes son candidatos a formar parte de dicho protocolo. Incluye cinco sesiones de plasmaféresis pretrasplante y cinco postras-



plante renal. En cada sesión se realizan 1.5 recambios plasmáticos con albúmina a 5%; cinco días previos al trasplante se administra la primera dosis de rituximab y al terminar las cinco sesiones de plasmaféresis postrasplante se administra la segunda dosis de rituximab.<sup>14</sup>

## CONCLUSIONES

El programa de trasplante renal sigue aprendiendo y con paso firme camina con éxito y prosperidad. Hasta la fecha se han realizado 1,509 trasplantes, lo cual ubica al Hospital de Pediatría con en el sitio de mayor productividad y experiencia en el trasplante renal pediátrico no sólo del país, sino también en la comunidad internacional latinoamericana.

## REFERENCIAS

1. Navarro TM, Espinoza RL: El receptor infantil de donante vivo. *Nefrología* 2010;30(Suppl 2): 85-93.
2. Linden PK: History of solid organ transplantation and organ donation. *Crit Care Clin* 2008;25(Suppl 1):165-184.
3. Argüero SR, Sánchez RO, Olivares DE: Donación de órganos y trasplantes en México, ¿todo está resuelto? *Gac Méd Méx* 2020;156:181-183.
4. García MN, Carrillo SA, Ortiz GR, Manterola C, Agustín CT: Trasplante renal en bloque: a propósito de un caso. *Rev Nefrol Dial Traspl* 2019;39(1):50-54.
5. Navarro TM, Espinosa RL: El receptor infantil con donador vivo. *Nefrología* 2010;30(Suppl 2): 85-93.
6. Matoses RM, Fernández CC: Trasplante renal en pediatría. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2022;1:493-508.
7. Rubio MB, Roca RC, Ramírez HJ: Arterias y venas múltiples en injertos renales. Revisión de literatura sobre la anatomía y embriología en variantes vasculares renales y sobre los resultados en donación y trasplante de riñones con vascularidad múltiple. *Rev Mex Traspl* 2020;9(3):120-129.
8. González JA, Hernández PJ, Bracho BE, Herappe MD, Zalles VC *et al.*: ¿Debe una uropatía compleja contraindicar el trasplante renal en niños? *Rev Mex Cir Pediatr* 2010;70-78.
9. García RJL, Lerma SV, Martínez UTJ: Trombofilia congénita y trasplante renal pediátrico. *Rev Mex Traspl* 2022;11(3):112-114.
10. De Haro JI, García AL, Vila AS: Trasplante renal en menores de 11 kilos. *Cir Pediatr* 2014;27: 131-133.
11. Ortega F, Arias M, Campistol GM, Matesanz R, Morales JM: *Resultados del trasplante renal. Supervivencia del paciente y del injerto. Trasplante renal*. Madrid, Panamericana, 2007:238-242.
12. Chammas E, El KJ, Barbari A: Early and late effects of renal transplantation on cardiac functions. *Transplant Proc* 2001;33:2680-2682.
13. Givertz MM, Andreou C, Conrad CH, Colucci WS: Efectos miocárdicos directos del levosimendán en humanos con disfunción ventricular izquierda: alteración de las relaciones fuerza-frecuencia y relajación-frecuencia. *Circulación* 2007;115:1218.
14. Nakamura T, Ushigome H, Yoshimura TS: Donor-specific anti-HLA antibodies in organ transplantation: transition from serum DSA to intra-graft DSA. En: Mahdi BM: *Human leukocyte antigen (HLA)*. Londres, IntechOpen, 2018.





## **CAPÍTULO XIII**

**Epilepsia refractaria en la niñez del occidente de México,  
Hospital de Pediatría, Instituto Mexicano del Seguro Social**

Francisco Miguel Mercado Silva, Alma Maritza Huerta Hurtado, David Saldaña Alcalá



## INTRODUCCIÓN

**D**e acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la epilepsia es una afección crónica de etiología diversa que se caracteriza por crisis recurrentes por una descarga excesiva de neuronas.<sup>1</sup> A nivel mundial hay cerca de 70 millones de personas con epilepsia, con una prevalencia de 4 a 10 por 1,000 habitantes y una incidencia de 20 a 70 por 100,000 habitantes/año.

Esta incidencia es más elevada en el primer año de vida, llegando a ser de 100 casos por 100,000, pero disminuye de acuerdo con la edad hasta una tasa aproximada de 20 casos por cada 100,000 en la adolescencia.<sup>2</sup> Aunque 80% de los pacientes se encuentran en los países en vías de desarrollo, 82% de los fármacos antiepilépticos son utilizados en los países desarrollados.<sup>3</sup>

El control de la epilepsia es siempre la meta, pero no siempre es posible. La primera línea de manejo en pacientes con epilepsia siempre son los fármacos antiepilépticos.<sup>3</sup> Actualmente existen más de 30 fármacos de este tipo, gracias a los cuales 60% de los pacientes quedan libres de crisis, en 20% disminuye la frecuencia y entre 20 y 30% presentan refractariedad al tratamiento.<sup>4,5</sup>

La epilepsia refractaria o resistente se asocia a disminución de la calidad de vida, aumento de la depresión, ansiedad, suicidio y mortalidad a largo plazo.<sup>6,7</sup> También provoca un aumento de los costos de los servicios de salud de hasta 80%, por lo que es importante encontrar otros tratamientos para llegar al control de crisis.<sup>8</sup>

El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente es un centro de referencia de ocho estados del país que concentra una gran cantidad de pacientes con epilepsia refractaria. El presente capítulo reporta la experiencia obtenida en el manejo de estos pacientes con otras formas de tratamiento, como inmunoterapia, dieta cetogénica, cirugía de epilepsia y colocación de estimulador del nervio vago (ENV).

## EPILEPSIA REFRACTARIA

Desde 2010 la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) define la epilepsia refractaria como el fracaso para alcanzar una libertad sostenida de crisis, tras el ensayo terapéutico de dos fármacos antiepilépticos escogidos apropiadamente para el tipo de epilepsia, en la dosis adecuada y que sean bien tolerados por el paciente.<sup>2,5</sup>



También es importante diferenciar el término “epilepsia refractaria” y el de “epilepsia intratable”, debido a que la forma intratable se refiere a la condición imposible de ser tratada de cualquier naturaleza o modalidad, mientras que el término de “refractariedad” hace referencia a los pacientes con epilepsia en los que no se observa una respuesta adecuada al manejo farmacológico.<sup>5</sup>

En general es difícil poder predecir qué pacientes serán resistentes al manejo farmacológico. Entre los factores asociados a la refractariedad están la epilepsia estructural, la epilepsia del lóbulo temporal, la epilepsia de inicio temprano (antes del año de edad) y ciertos síndromes epilépticos.<sup>9</sup>

En los pacientes con epilepsia refractaria se ha reportado una tasa de mortalidad cinco veces más elevada que en la población general, además de una baja calidad de vida, debido al bajo rendimiento académico, el declive cognitivo y el aislamiento social. Las complicaciones de la epilepsia refractaria también se pueden asociar a los efectos de la toxicidad de los fármacos y otros factores psicológicos relacionados que incluyen depresión, ansiedad, psicosis y dependencia excesiva del cuidador.<sup>6-8</sup>

Ante esta evidencia se realizó un estudio situacional en el occidente del país y el análisis de su universo; el total de niños de 5 a 12 años en el occidente de México es de 12'225,213 según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía, de los cuales 51% tienen cobertura del Instituto Mexicano del Seguro Social, lo que equivale a 6'234,858 niños. Considerando que 1.5% de la población pediátrica padece epilepsia, serían 93,522 pacientes, de los cuales 20% son refractarios al tratamiento, dando un total de 18,704 pacientes. En el Servicio de Neurología y Neurocirugía de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, se atienden 15,000 consultas y hospitalizaciones cada año; si la epilepsia equivale a 50% de las consultas y hospitalizaciones, entonces son atendidos 7,500 pacientes con epilepsia por año. En el trabajo de tesis de la Dra. Lina Beatriz Morales Pérez se determinaron las comorbilidades de los pacientes con epilepsia en una muestra de 170 pacientes, 45.3% fueron del sexo femenino y 55.7% del sexo masculino con una edad para el diagnóstico de epilepsia de 4.9 años. Los grupos etarios se desglosan en el cuadro XIII-1.<sup>10</sup>

La epilepsia más frecuente fue la estructural (59%); de las malformaciones cerebrales la más frecuente es la hipoplasia del cuerpo calloso (21.2%), seguida de la displasia silviana (12.4%) y del trastorno de la migración neuronal. Las enfermedades neurocutáneas encontradas en estos pacientes fueron de 5.4% del total de la muestra; en primer lugar estaba la esclerosis tuberosa, seguida de la neurofibromatosis. En 25.8% de los pacientes se presentó algún síndrome epiléptico, de los cuales el más frecuente fue el síndrome de West, seguido del síndrome de Lennox-Gastaut (SLG).<sup>10</sup>

Entre las comorbilidades se identificaron retraso global del desarrollo en 61.8% (n = 105), trastorno de lenguaje en 5.3% (n = 9), trastornos psiquiátricos en 29%, afecciones endocrinológicas en 12% y enfermedades gastrointestinales en 11%. Respecto a la escolaridad de los pacientes, resalta 38.2% en rango de asistir a la escuela, es decir, de los 3 a los 15 años no asisten a una escuela regular; 22.4% de la muestra no están en ningún sistema educativo y 15.9% requieren una escuela especial (cuadro XIII-2).<sup>10</sup>

**Cuadro XIII-1. Distribución por grupos de edad y sexo en pacientes con epilepsia, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social**

	Lactante n (%)	Preescolar n (%)	Escolar n (%)	Adolescente n (%)
Femenino (n = 77)	21 (12.3%)	23 (13.5%)	18 (10.6%)	15 (8.8%)
Masculino (n = 93)	25 (14.7%)	21 (12.3%)	28 (16.5%)	19 (11.2%)
Total 170	46 (27.05%)	44 (25.9%)	46 (27.1%)	34 (20.0%)

Tomado de la referencia 10.

**Cuadro XIII-2. Escolaridad de los pacientes con epilepsia de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social**

	Lactante n (%)	Preescolar n (%)	Escolar n (%)	Adolescente n (%)
No asisten a la escuela	46 (27.1%)	21 (12.4%)	13 (7.6%)	4 (2.4%)
Escuela especial	–	6 (3.5%)	12 (7.1%)	9 (5.3%)
Preescolar	–	17 (10%)	3 (1.7%)	–
Primaria	–	–	18 (10.6%)	12 (7.1%)
Secundaria	–	–	–	9 (5.3%)

Tomado de la referencia 10.

La Dra. Sindy Adriana García Calderón realizó un trabajo de investigación en 2010 en busca de una asociación de factores metabólicos, como la elevación de amonio y la epilepsia de difícil control. Se revisaron 150 expedientes de niños de tres meses a 15 años que acudieron a la consulta externa del hospital durante un periodo de 10 meses; se les realizaron la determinación de amonio sérico y pruebas de función hepática. Fueron excluidos 25 pacientes. Los 95 pacientes que incluyó el estudio fueron divididos en dos grupos: 46 correspondieron a la clasificación clínica de epilepsia controlada y 49 cumplieron la definición de epilepsia refractaria. En el grupo de epilepsia controlada el promedio de amonio sérico fue de 20.3 mMol/L; seis de los 46 pacientes (13%) presentaron cifras elevadas de amonio. En el grupo de epilepsia refractaria la cifra promedio de amonio sérico fue de 45.1 mMol/L, con un rango de 9 a 151. En 61% (n = 30) se presentó elevación de amonio sérico con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.0000013$ ). Se requieren más estudios para comprobar que el control de la epilepsia mejora al disminuir los niveles séricos de amonio.<sup>11</sup>

## ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

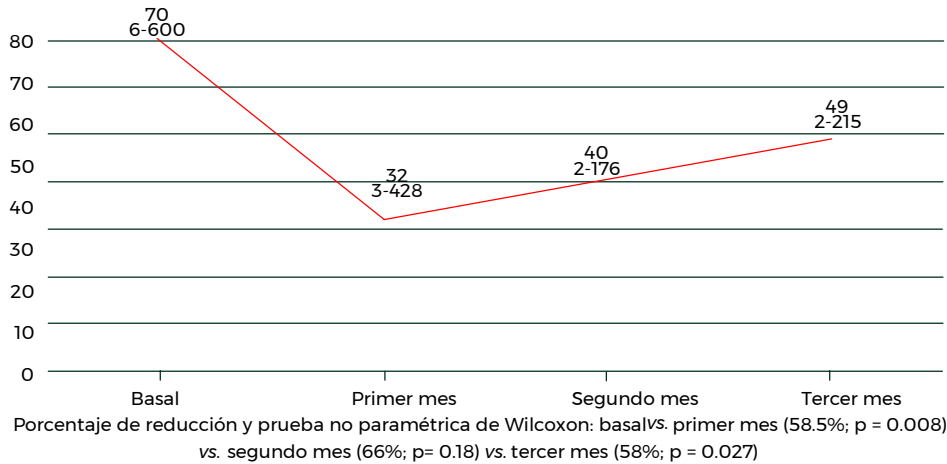
En múltiples ocasiones, a pesar de la obtención certera del diagnóstico y de haber brindado un tratamiento oportuno en los pacientes con epilepsia, algunos de ellos continúan con crisis no controladas, por lo que se deben considerar terapias alternativas.

Con base en los reportes mundiales, las principales terapias alternativas son la dieta cetogénica, el cannabidiol, la corticoides, la inmunoglobulina, la cirugía de epilepsia y el ENV.<sup>12,13</sup>

### Dieta cetogénica

La dieta cetogénica constituye una modalidad terapéutica para los pacientes con epilepsia que no se logra controlar o es de primera elección en ciertos tipos de epilepsia. La dieta equilibrada diaria recomendada consta de 40% de lípidos, 20% de proteínas y 40% de hidratos de carbono. Por el contrario, la dieta cetogénica es alta en lípidos (de 60 a 70%) y baja en hidratos de carbono (menos de 10%), con un aporte adecuado de proteínas (30%). Hay diferentes tipos de dieta cetogénica, por lo que es estrictamente controlada y calculada individualmente.<sup>14</sup> Históricamente se remonta a tiempos de Hipócrates y a las referencias bíblicas; en 1920 se consideró para el tratamiento de la epilepsia, con el objetivo de mimetizar en el organismo las alteraciones bioquímicas que ocurren durante el ayuno, estado fisiológico en el cual los cuerpos cetónicos son la principal fuente energética del sistema nervioso central. Sin embargo, cayó en desuso con el advenimiento de los fármacos antiepilépticos modernos.<sup>15,16</sup>

Debido a la necesidad de opciones terapéuticas se retomó su uso en 2015. Antes de esto se sugería a partir de los dos años de edad, pero actualmente se puede iniciar desde la lactancia mediante formulaciones en polvo comercial en diferentes proporciones.<sup>16</sup>



**Figura XIII-1.** Mediana y rango del número de crisis epilépticas en niños con epilepsia refractaria con tratamiento de dieta cetogénica tipo Atkins modificada.

Se reportan algunos síndromes y condiciones en los que la dieta cetogénica es especialmente benéfica, algunos de ellos son deficiencia de proteína transportadora de glucosa tipo GLUT-1, deficiencia de piruvato deshidrogenasa, epilepsia astático mioclónica (síndrome de Doose), complejo de esclerosis tuberosa, síndrome de Rett, epilepsia mioclónica severa de la infancia (síndrome de Dravet), espasmos infantiles refractarios a los corticosteroides, inclusive en los síndromes epilépticos catastróficos, como síndrome de Ohtahara y encefalopatía CDKL5.<sup>17,18</sup>

En 2016 la Dra. Laura Fabiola Pérez Rodríguez realizó el ensayo clínico abierto “Efectividad de la dieta cetogénica tipo Atkins modificada en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria” como trabajo de tesis, que incluyó a los pacientes de ambos sexos entre los 2 y los 16 años de edad de la consulta externa del Hospital de Pediatría de octubre de 2015 a enero 2016. Se excluyeron los pacientes previamente tratados con dieta cetogénica, con epilepsia de causa degenerativa, que recibieron el tratamiento con esteroides o inmunoglobulina, o ambos, en menos de un mes, o en los que se hubiera modificado el manejo con fármacos antiepilépticos durante el tratamiento con dieta cetogénica. Fueron hospitalizados con ayuno transitorio y toma de exámenes de laboratorio basales uno, dos y tres meses después de iniciada la dieta. Se realizó un electroencefalograma al inicio de tratamiento y tres meses después.

La dieta se aplicó en 12 pacientes, de los cuales siete eran hombres y cinco eran mujeres, con una mediana de nueve años y una mediana de uso de cuatro fármacos. Tres pacientes abandonaron la dieta al mes y tres fueron excluidos, ninguno por efectos secundarios. Se obtuvo una reducción de las crisis epilépticas de 58.5% al primer mes (p = 0.008), de 66% (p = 0.018) el segundo mes y de 58% (p = 0.027) el tercer mes (figura XIII-1). Se obtuvo una mejoría electroencefalográfica en 83% de los pacientes al tercer mes. Los efectos adversos fueron un incremento leve y transitorio del colesterol (p = 0.005) y los triglicéridos (p = 0.038), y la presencia de estreñimiento. No se presentó ningún caso de acidosis metabólica ni de hipoglucemia. La dieta cetogénica tipo Atkins modificada es efectiva, bien tolerada y segura para el tratamiento de la epilepsia refractaria, ya que los pacientes presentaron una mejoría clínica con disminución del número de crisis convulsivas con diferencia significativa; también se apreció una mejoría electroencefalográfica (cuadro XIII-3).<sup>19</sup>

Más adelante la Dra. Angélica A. Gutiérrez Rubio realizó el estudio de seguimiento de 2016 a 2018 para valorar la seguridad de la dieta a largo plazo, mediante el trabajo “Evaluación de parámetros bioquímicos en pacientes con epilepsia refractaria tratados con dieta cetogénica tipo Atkins”. Se



**Cuadro XIII-3. Número de crisis convulsivas en niños con epilepsia refractaria con tratamiento de dieta cetogénica tipo Atkins modificada**

	n = 12	n = 11	n = 7	n = 6
Número de crisis mediana	70	32.5	40	49
Rango	(De 6 a 600)	(De 3 a 428)	(De 2 a 176)	(De 2 a 215)
Porcentaje de reducción de crisis, mediana (rango)		58.5	66	58
Rango		(De 23 a 73)	(De 26 a 78)	(De 10 a 80)

Prueba no paramétrica de Wilcoxon. Basal vs. primer mes ( $p = 0.008$ ) vs. segundo mes ( $p = 0.018$ ) vs. tercer mes ( $p = 0.027$ ).

incluyeron 17 pacientes, de los cuales 13 (76%) presentaron alteraciones del perfil lipídico leves y transitorias, cuatro pacientes presentaron diarrea y dos pacientes con estado nutricional normal presentaron desnutrición leve al iniciar la dieta. Otros dos pasaron de la desnutrición leve a moderada. Tres recuperaron su peso. Ningún efecto adverso ocasionó la suspensión de la dieta. La disminución de peso al inicio de la dieta es esperada; sin embargo, se recupera después.<sup>20</sup>

### Corticoides

A pesar de que el uso de esteroides para la epilepsia data de 1958, aún no es bien conocido su mecanismo de acción a nivel del sistema nervioso central. Se han realizado estudios fase 3 en los que se ha corroborado su acción antiepiléptica a través de varios mecanismos:

- Existen receptores para los corticoides en diversas zonas del sistema nervioso central y esteroides producidos localmente en el cerebro (neuroesteroides), que intervienen en la regulación de la excitabilidad neuronal, por ejemplo, en el núcleo paraventricular del hipotálamo, el hipocampo y la amígdala.
- Modulan la excitabilidad neuronal, al modificar los canales iónicos de los neurotransmisores, como el GABA<sub>A</sub>, frenando la propagación de la descarga.
- Efecto antiinflamatorio por medio de la inhibición de la fosfolipasa A.
- La hormona adrenocorticotrópica (ACTH) inhibe el gen para el péptido hormonal liberador de la corticotropina, el cual se asocia por sí mismo como un excitador de crisis epilépticas.<sup>21-23</sup>
- Los receptores sigma 1 están presentes en las membranas neuronales plasmáticas, los organelos intracelulares y el citoplasma; pueden regular las corrientes de flujo de calcio y la movilización de calcio intracelular, así como la liberación de neurotransmisores. Los esteroides son efectores endógenos de estos receptores sigma 1.<sup>24</sup>

Entre los fármacos mejor descritos para el control de la epilepsia se encuentra la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), principalmente en el síndrome de West; se han utilizado otros esteroides, como la metilprednisolona, la prednisona, la dexametasona y la hidrocortisona, con el mismo enfoque terapéutico. Es evidente la función del esteroide en las epilepsias autoinmunitarias, como la encefalitis de Rasmussen; sin embargo, también se ha reportado su uso en las epilepsias farmacoresistentes y las encefalopatías epilépticas —síndrome de Landau-Kleffner, SLG, epilepsia astático-mioclónica, síndrome de Ohtahara y síndrome de Dravet.<sup>25,26</sup>

El ACTH tiene un uso básico en el manejo de espasmos infantiles en el síndrome de West observado y establecido en el estudio *The United Kingdom Infantile Spasms Study*, en el que el uso de ACTH logra un control total de las crisis en 70 a 75% de los niños.<sup>27</sup>

### Tratamiento con bolos de metilprednisolona

En 2009 se publicó en la revista *Neuropediatrics* el estudio del Dr. Sevilla en el Hospital de Especialidades N° 25 “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el que se utilizó

metilprednisolona intravenosa en 14 pacientes, mostrando una disminución de la frecuencia de las crisis hasta en 81% de los casos.<sup>24</sup> Un estudio similar se realizó con la Dra. Luz Elena Armejo Chávez en 2013, el cual incluyó pacientes con epilepsia refractaria que recibieron metilprednisolona en dosis de 15 mg/kg/día cada 24 h, cinco días cada mes, durante tres meses. Se realizaron pruebas de laboratorio antes, durante y después del tratamiento, así como electroencefalograma al término del tratamiento.

Se incluyeron 46 pacientes con una mediana de edad de 7.7 meses (de 8 meses a 15.4 años), de los cuales 17 (37%) eran mujeres y 29 (63%) eran hombres; 41 pacientes mostraban etiología sintomática (89.1%), cuatro estaban criptogénicos (8.7%) y uno idiopático (2.2%), de acuerdo con la clasificación previa de la ILAE. El modelo de crisis que predominó fue el de crisis generalizadas en 32 pacientes (69.6%).

Se observó mejoría clínica en 73.9% (n = 34). La mejoría electroencefalográfica se reportó en 60.86% (n = 28).

En 19 pacientes se apreció mejoría clínica y electroencefalográfica (41.3%). El valor de p para el número de las crisis, utilizando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, al comparar la basal con cada ciclo fue  $p = 0.000$  y  $p = 0.235$   $p = 0.001$ , respectivamente a cada ciclo. Ocho pacientes (17.39%) sufrieron efectos adversos, principalmente hiperglucemia y un caso de sepsis, en el cual se suspendió el tratamiento con metilprednisolona.<sup>28</sup>

### Niveles de CD20 como biomarcador en la epilepsia refractaria

En 2018 se realizó un estudio de investigación a cargo de la Dra. Martha Vidrio Becerra que evaluó si los niveles de CD20 sirven como biomarcador de mejoría clínica en los pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en tratamiento con metilprednisolona.

Esta pregunta de investigación surgió de los estudios publicados en el *New England Journal of Medicine* de 2011, que indican que la epilepsia refractaria tiene un origen inmunitario al desencadenar las múltiples crisis una respuesta inflamatoria local encefálica que contribuye a perpetuar la hiperexcitabilidad neuronal.

Herrera y col. encontraron que los niños con síndrome de West antes del tratamiento con ACTH presentaban un fenotipo linfocitario periférico particular, comparado con los sujetos control, caracterizado por un aumento significativo de los linfocitos CD3+, CD25+, CD19+ y CD20. Por otra parte, Morales y col. describieron que en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractaria existe una alteración linfocítica con activación del complemento, lo que lleva a un incremento de los marcadores, como CD20.

Se incluyeron 61 pacientes con epilepsia refractaria que recibieron tratamiento con metilprednisolona en el periodo de enero de 2015 a diciembre de 2016. Se tomó el nivel de CD20 antes y después del ciclo con metilprednisolona. Se encontró una relación de 2.5:1 en cuanto al sexo; 72.1% eran hombres y 27.9% eran mujeres.

La epilepsia más frecuente fue la del lóbulo frontal (31.1%, 19 pacientes), seguida de la epilepsia del lóbulo temporal (26.2%, 16 pacientes), el SLG (18%, 11 pacientes), los síndromes de Doose y West (8.2%, cinco pacientes) y el síndrome de Dravet (4.9%, tres pacientes).

Se estudió la mejoría clínica, definida como la disminución de 50% de las crisis, y la mejoría de los niveles de CD20, después de haber sometido a los pacientes a tratamiento con metilprednisolona, y se encontró que hay una disminución en ambos; 49 pacientes (80.3%) mejoraron la cantidad de crisis respecto a la basal y 48 (78.6%) tuvieron mejoría de los niveles de CD20, con un valor de  $p = 0.001$ , es decir, con significancia estadística. Se concluyó que los niveles de CD20 pueden ser un biomarcador, con la certeza de que si un paciente con epilepsia refractaria tiene un CD20 mayor que el normal tendrá mejoría clínica al someterlo a tratamiento con metilprednisolona y, por consiguiente, normalización de las cifras de CD20.<sup>29</sup>

## Inmunoglobulina

La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es un complejo extraído de sangre humana de múltiples donantes. La presentación comercial usualmente contiene más de 95% de inmunoglobulina G no modificada y algunas trazas de inmunoglobulina A o M.<sup>30</sup>

Se ha descrito que en la fisiopatología de la epilepsia se han encontrado pacientes con varios tipos de anormalidades inmunitarias, como bajo nivel de inmunoglobulina A sérica, ausencia de subclases de inmunoglobulina G e identificación de anticuerpos contra canales de potasio, calcio dependiente del voltaje, descarboxilasa del ácido glutámico y contra el receptor N-metil-D-aspartato. El mecanismo de acción de la IGIV se inicia en varios puntos de las vías del sistema inmunitario, incluyendo la modulación de los niveles de interferón e interleucinas 6 y 8. Se ha visto que el tratamiento con IGIV muestra una reducción relevante de la frecuencia de crisis en los pacientes con diagnóstico de síndrome de West y SLG, incluso con reporte de control completo en 20 a 100% de los casos.<sup>30</sup>

En 2008 la *European Federation of Neurological Sciences* recomendó el uso de IGIV para la epilepsia refractaria, advirtiendo que, aunque se observó mejoría en la mitad de los casos, las recaídas reportadas son frecuentes.<sup>30</sup>

Se ha visto que algunos síndromes epilépticos pueden tener cierto origen inmunitario, como la encefalitis de Rasmussen y otras encefalitis autoinmunitarias, por lo que van a responder a la inmunoterapia con IGIV y corticosteroides.<sup>31,32</sup>

La Dra. Kenia Covarrubias Aceves investigó la respuesta a la terapia con IGIV en la epilepsia de difícil control en un estudio descriptivo retrospectivo de enero de 2001 a diciembre de 2006, que incluyó 87 pacientes con diagnóstico de epilepsia de difícil control que recibieron terapia con IGIV. La edad promedio fue de 6.26 años, y fue más frecuente el sexo masculino (55.17%; n = 48). La edad promedio de inicio de la epilepsia fue de dos años. La etiología más frecuente fue sintomática en 60 casos (68.97%), criptogénica con 23 casos (26.44%) e idiopática en cuatro casos (4.6%) de la clasificación previa de la ILAE de epilepsia. La epilepsia del lóbulo frontal se presentó en 26 casos, el SLG en 21 y el síndrome de West en 16 pacientes. Todos los pacientes habían recibido tratamiento con antiepilépticos, y tres pacientes no respondieron a la cirugía de epilepsia previa. En 79 pacientes se utilizaron tres o más medicamentos antiepilépticos previos a la IGIV, y en 67 casos se emplearon tres o más fármacos antiepilépticos simultáneamente.<sup>33</sup>

## CIRUGÍA DE EPILEPSIA

El manejo quirúrgico como tratamiento de la epilepsia refractaria debe ser individualizado y elegir el tipo de cirugía a criterio del centro de atención y de los recursos disponibles. La resección de la zona epileptogénica es el tratamiento más efectivo para controlar la crisis y mejora la calidad de vida de los pacientes.<sup>34</sup> Sin embargo, la tasa de ausencia de crisis varía entre 40 y 80%, debido a muchos factores.<sup>35-37</sup>

El primer paso es la evaluación prequirúrgica, pues es necesario identificar al paciente que debe ser referido para su manejo con cirugía.<sup>38</sup> La evidencia sugiere que sólo una fracción de los pacientes candidatos a cirugía reciben una consulta formal y oportuna para su valoración.<sup>39,40</sup> De acuerdo con los epileptólogos Philippe Ryvlin y Sylvan Rheims,<sup>41</sup> se debe considerar la cirugía de epilepsia cuando se presentan las siguientes tres condiciones: el paciente o sus tutores entiendan el objetivo de la evaluación prequirúrgica y el consentimiento de un tratamiento quirúrgico; el paciente sufre crisis a pesar del adecuado manejo médico; y se cuenta con datos electroclínicos y de imagen que sean consistentes en la posibilidad de la mejoría con el tratamiento quirúrgico.

Entre las guías mexicanas del manejo quirúrgico de la epilepsia publicadas en 2019 se mencionan los siguientes criterios: diagnóstico confirmado de epilepsia refractaria; existencia de lesión estructural única, unilateral, reseccable; presencia de una zona epiléptica no reseccable, pero se considera



que la cirugía puede mejorar la epilepsia y las secuelas se consideran aceptables; y motivación del paciente para aceptar los procedimientos de evaluación prequirúrgica.<sup>2</sup> El paciente debe ser valorado de forma integral por un equipo multidisciplinario experto en neurología, neurocirugía, radiología, neuropsicología y trabajo social, entre otros.<sup>41</sup> El objetivo de esta valoración es distinguir los tipos de tratamiento disponibles con base en las valoraciones no invasivas y decidir si requiere valoraciones especiales. En términos generales, existen diversos procedimientos indicados en el tratamiento de las epilepsias refractarias, los cuales se dividen en procedimientos curativos y procedimientos paliativos (callosotomía y neuromodulación, estimulador vagal, estimulación profunda).

- **Lobectomía temporal anteromedial:** es el procedimiento más común empleado para el tratamiento de la epilepsia del lóbulo temporal refractaria. Tiene una tasa de ausencia de las convulsiones hasta en 70%.<sup>42</sup>
- **Amigdalohipocampectomía:** se desarrolló para preservar al máximo el lóbulo temporal con mejores resultados en el seguimiento neuropsicológico. Es una técnica más compleja. Tiene buenos resultados, similares a los de la lobectomía temporal anteromedial.<sup>43</sup>
- **Lobectomía frontal:** indicada en los pacientes con crisis de semiología frontal, como manifestaciones motoras, generalización secundaria rápida, actividad motora clónica, postura tónica asimétrica, automatismos motores complejos o bizarros, y *status epilepticus* en todos los tipos.<sup>44</sup>
- **Hemisferectomía/hemisferotomía:** tiene cuatro objetivos, que son la resección de estructuras mediales, la interrupción de las fibras formadas en la cápsula interna y la corona radiata, la callosotomía transventricular y la interrupción de las fibras frontales horizontales.<sup>45</sup>
- **Callosotomía:** la desconexión del cuerpo calloso es una cirugía paliativa que tiene la intención de reducir la frecuencia de las crisis y la mortalidad asociada. La desconexión puede ser parcial o total, y se puede realizar por craneotomía estándar o endoscópica. Las crisis atónicas son mejor tratadas con esta técnica. La intervención temprana está asociada a mejores resultados.<sup>46</sup> El Dr. Víctor Basilio Luna Macías realizó un estudio acerca de los factores de riesgo asociados a falla al tratamiento farmacológico y la necesidad de callosotomía en pacientes con SLG. Fue un estudio de tipo casos y controles con pacientes con diagnóstico de SLG atendidos en la consulta externa del Hospital de Pediatría de marzo de 2008 a febrero de 2013. Se reclutaron 58 pacientes en total, divididos en 28 en el grupo de falla de respuesta al tratamiento y 30 en el grupo de buena respuesta al tratamiento; los factores de riesgo para falla al tratamiento y necesidad de callosotomía fueron la etiología criptogénica ( $p = 0.012$ ) y el antecedente de síndrome de West ( $p = 0.037$ ).<sup>47</sup> Como factor protector se encontró el antecedente de encefalopatía hipóxico-isquémica ( $p = 0.029$ )

### Estimulación del nervio vago

La ENV puede ser un tratamiento eficaz para los pacientes con epilepsia refractaria y que no son candidatos a cirugía resectiva o dicho tratamiento ha fallado. Fue aprobada como tratamiento alternativo y paliativo por la *Food and Drug Administration* en 1997.

El nervio vago o X par craneal sale del bulbo a través del agujero rasgado posterior y desciende por el cuello y el tórax hasta el plexo esofágico, donde se une con el contralateral para formar los troncos vagales anterior y posterior. Se sitúa entre la vena yugular interna y la arteria carótida, situado en su vaina. El nervio vago izquierdo tiene fibras hacia los ventrículos e inerva el nodo atrioventricular, y el derecho inerva al atrio carotídeo y el nodo sinoatrial, lo que podría inducir un mayor riesgo de bradicardia y asistolia.

### Mecanismo de acción

En general se desconoce cómo actúa la estimulación del nervio vago, pero se piensa que podría inhibir la sincronización de los distintos núcleos, lo que evita que se convierta en actividad epileptó-

gena. Puede ser una estimulación cerebral retrógrada; hace variar directa o indirectamente la excitabilidad cortical y la del sistema límbico. Puede alterar los circuitos en diferentes niveles y aumentar la hiperpolarización lenta en las neuronas corticales.<sup>47</sup>

La influencia positiva sobre el humor y la depresión se explicaría por la influencia en las proyecciones del núcleo del tracto solitario y el *locus coeruleus* hacia la amígdala, la estría terminal y otras estructuras límbicas.<sup>48,49</sup>

La concentración de GABA y noradrenalina aumenta en el líquido cefalorraquídeo después de tres meses de tratamiento, y a los nueve meses se observa disminución del glutamato y el aspartato, así como un aumento de los niveles de serotonina.<sup>50</sup>

### **Cambios en el electroencefalograma**

Dependiendo de la intensidad y la frecuencia de la estimulación se pueden provocar cambios de sincronización o desincronización en el electroencefalograma. Después de un año se ha demostrado reducción de las descargas epileptiformes, lo cual indicaría que produce efectos sobre excitabilidad cortical.<sup>51</sup>

### **Estudios de imagen cerebral funcional**

Se ha encontrado aumento del flujo sanguíneo cerebral en la tomografía computarizada por emisión de positrones durante las fases de estimulación del nervio vago, especialmente en el tálamo derecho, la corteza temporal posterior bilateral, el putamen izquierdo y el hemisferio cerebeloso inferior izquierdo.<sup>52</sup>

Indicaciones de la estimulación del nervio vago:

1. Edad mayor de cuatro años.
2. Pacientes no candidatos a cirugía resectiva cerebral
3. Mejor respuesta en pacientes con lesión no visible en la resonancia magnética, epilepsias multifocales y temporales
4. SLG, ausencias de la infancia, síndrome de Landau-Kleffner, esclerosis tuberosa, hamartomas hipotalámicos y síndrome de Rett.

### **Contraindicaciones**

Apnea obstructiva del sueño, disfunción de la conducción cardíaca, arritmias, alteraciones autónomas, síncope vasovagales, úlcera gástrica y vagotomía cervical previa. Contraindicaciones relativas: enfermedad neurológica o sistémica progresiva, úlcera gástrica activa, diabetes insulino dependiente, asma grave y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

### **Técnica quirúrgica**

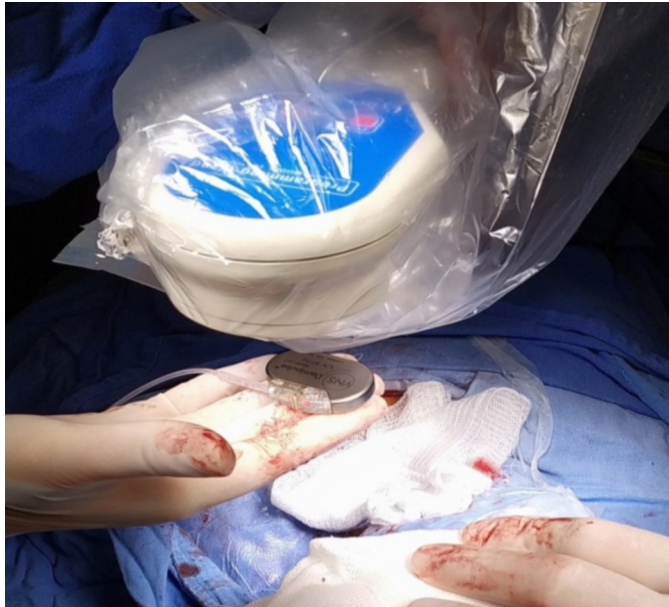
El generador de impulsos se implanta en un bolsillo subcutáneo a nivel infraclavicular; el electrodo helicoidal bipolar se dispone alrededor del tramo cervical del nervio vago izquierdo, el cual se conecta con el generador. El generador produce una corriente alterna de ondas que pueden ser programadas de acuerdo con la intensidad, la frecuencia, el ancho de pulso y los tiempos de activación y desactivación de la corriente (figura XIII-2).

### **Complicaciones y efectos adversos**

Infección, parálisis transitoria de las cuerdas vocales, hipoestesia, parálisis facial, disnea, disfagia, ruptura de conexión y migración del generador.

### **Eficacia de la estimulación del nervio vago**

Reduce las crisis algo más de 50% en un tercio de los pacientes y entre 30 y 50% en otro tercio; tiene muy poco o nulo efecto en el tercio restante. El número de pacientes que pueden estar libres de



**Figura XIII-2.** Corroboración y prueba de parámetros de funcionamiento de la estimulación del nervio vago antes de finalizar el procedimiento quirúrgico.

crisis varía entre 2 y 6% después del primer año de tratamiento. Estos estudios sugieren que la eficacia de la estimulación del nervio vago puede mejorar con el tiempo.<sup>53,54</sup>

En el hospital se colocan ENV desde enero de 2017. Se hace un estudio de la calidad de vida del paciente con epilepsia de difícil control después de la colocación del estimulador del nervio vago (ENV como trabajo de tesis del Dr. Víctor Alejandro del Real Padilla). Se describió la colocación de 24 ENV de enero de 2017 a agosto de 2021. De esos 24 casos se ha perdido el seguimiento de cuatro de ellos, 12 hombres (60%) y ocho mujeres (40%). Para la evaluación de la calidad de vida se utilizó la ya comentada escala QOLIE3. El peor puntaje equivale a 27.15 y el mejor a 89.39, con un promedio de 54.10 y una mediana de 53.25. Se observó mejoría en el control de la epilepsia, puesto que en 90% de los pacientes se redujo  $\geq 50\%$  el número de crisis, con un promedio de reducción de 83.57%; un paciente se encontró libre de crisis. De igual forma, se logró el descenso de fármacos en 12 pacientes (60%). Se considera que el ENV es una alternativa con efectos adversos leves y eficaz para el manejo de la epilepsia farmacorresistente que no responde a otras alternativas de manejo ni tampoco acepta el manejo quirúrgico.<sup>56</sup>

## CONCLUSIONES

La presencia de epilepsia en los pacientes pediátricos representa un reto tanto para el equipo médico como para los padres. A pesar del surgimiento de nuevos fármacos antiepilépticos, se enfrenta un alto porcentaje de epilepsia de difícil control. El trabajo no ha terminado, por lo que se contemplan futuras líneas de investigación con otros tipos de neuromodulación, la mejora de las técnicas de videoencefalografía, la realización de electrocorticografía intraoperatoria y los estudios funcionales para localizar la zona epileptógena, con el fin de ofrecer un manejo oportuno y adecuado. La finalidad siempre será beneficiar a la población infantil y a sus familiares.



## REFERENCIAS

1. **Panayiotopoulos CP:** *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. 2ª ed. Springer Healthcare, 2010.
2. **Reséndiz A et al.:** Guía clínica. Definición y clasificación de la epilepsia. *Rev Mex Neuroci* 2019;20.
3. **Targas Y et al.:** *Tratamiento farmacológico de las epilepsias*. ILAE, Leitura Médica, 2014.
4. **Kwan P, Brodie MJ:** Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-319.
5. **Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al.:** Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the *ad hoc* Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-1077.
6. **Kwon OY, Park SP:** Depression and anxiety in people with epilepsy. *J Clin Neurol (Seoul)* 2014;10:175-188.
7. **Sillanpää M, Shinnar S:** Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med* 2010;363:2522-2529.
8. **Begley CE, Famulari M, Annegers JF et al.:** The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia* 2000;41:342-351.
9. **Málaga I et al.:** Nuevos fármacos antiepilépticos en pediatría. *An Pediatr (Barc)* 2019;91(6):415-e1-415.e10.
10. **Morales PLB:** *Comorbilidades en pacientes pediátricos con epilepsia en un hospital de tercer nivel*. Tesis no publicada para obtener el grado de subespecialidad en neuropediatría. UMAE Hospital de Pediatría CMNO, IMSS, UNAM, 2018.
11. **García CSA:** *Determinación de niveles séricos de amonio en pacientes con epilepsia y su asociación con la epilepsia de difícil control*. Tesis no publicada para obtener el grado de especialista en Pediatría Médica, UMAE Hospital de Pediatría CMNO, IMSS, Universidad de Guadalajara, 2010.
12. **Chen Z, Brodie MJ, Liew D et al.:** Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol* 2018;75:279-286.
13. **Conry JA:** Pharmacologic treatment of the catastrophic epilepsies. *Epilepsia* 2004;45(Suppl 5):S12-S16.
14. **Kossoff EH, Nabbout R:** Use of dietary therapy for *status epilepticus*. *J Child Neurol* 2013;28(8):1049-1051.
15. **Henderson CB et al.:** Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol* 2006;21:193-198.
16. **Kossoff EH et al.:** Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Study Group. *Epilepsia* 2009;50(2):304-317.
17. **Klepper J, Leiendecker B:** Glut 1 deficiency syndrome, 2007 update. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:707-716.
18. **Kang HC et al.:** Comparison of short- versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms. *Epilepsia* 2011;52(4):781-787.
19. **Pérez Rodríguez LF:** *Efectividad de la dieta cetogénica tipo Atkins modificada en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria*. Tesis no publicada para obtener el grado de especialidad en pediatría médica. UMAE Hospital de Pediatría CMNO, IMSS, Universidad de Guadalajara, 2016.
20. **Gutiérrez RAA:** *Evaluación de parámetros bioquímicos en pacientes con epilepsia refractaria tratados con dieta cetogénica tipo Atkins*. Tesis no publicada para obtener el grado de especialidad en pediatría médica, UMAE Hospital de Pediatría CMNO, IMSS, Universidad de Guadalajara, 2018.
21. **Yub SS, Hee HT, Yeon LS et al.:** Direct corticosteroid modulation of gabaergic neurons in the anterior hypothalamic area of GAD65-eGFP mice. *Korean J Physiol Pharmacol* 2011;15(3):163-169.
22. **Marchi N, Granata T et al.:** Efficacy of anti inflammatory therapy in a model of acute seizures and in a population of pediatric drug resistant epileptics. *PLoS ONE* 2011;6(3).
23. **Lawrence C, Scott MB et al.:** Endogenous neurosteroid synthesis modulates seizure frequency. *Ann Neurol*. 2010;67(5):689-693.
24. **Sevilla CRA, Ramírez CJ, Mora PM, Díaz BR:** Methylprednisolone for the treatment of children with refractory epilepsy. *Neuropediatrics* 2009;40:265-268.
25. **Bast T et al.:** Efficacy and tolerability of methylprednisolone pulse therapy in childhood epilepsies other than infantile spasm. *Neuropediatrics* 2014;45(06):378-385.
26. **Elmagid D:** Efficacy of steroids in childhood drug-resistant epilepsy. *Alexandria J Pediatr* 2020; 33(1).
27. **Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al.:** The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) compar-



- ing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomized trial. *Lancet Neurol* 2005;4(11):712-717
28. **Armejo CLE:** *Efectividad de pulsos de metilprednisolona en el tratamiento de la epilepsia refractaria en niños de la UMAE Hospital de Pediatría.* Tesis no publicada para obtener el grado de especialidad en pediatría médica. UMAE Hospital de Pediatría CMNO, IMSS, Universidad de Guadalajara, 2013.
  29. **Vidrio BME:** *Niveles de CD20 como biomarcador de mejoría clínica en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en tratamiento con metilprednisolona.* Tesis de posgrado para obtener la subespecialidad en Neurología Pediátrica. UMAE Hospital de Pediatría CMNO, IMSS, UNAM, 2018.
  30. **Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P et al.:** EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008;15:893-908.
  31. **Granata T:** Rasmussen's syndrome. *Neurol Sci* 2003;24:S239-S243.
  32. **Geng J, Dong J, Li Y et al.:** Intravenous immunoglobulins for epilepsy (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017(7):CD008557.
  33. **Covarrubias AK:** *Respuesta a la terapia con inmunoglobulina intravenosa en epilepsia de difícil control.* Tesis no publicada para obtener el grado de especialidad en pediatría médica. UMAE Hospital de Pediatría CMNO, IMSS, Universidad de Guadalajara, 2006.
  34. **Ryvlin P, Cross JH, Rheims S:** Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol* 2014;13:1114-1126.
  35. **Spencer S, Huh L:** Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 2008;7:525-537.
  36. **Kwan P, Brodie MJ:** Drug treatment of epilepsy: when does it fail and how to optimize its use? *CNS Spectr* 2004;9:110-119.
  37. **Engel J, Wiebe S, French J et al.:** Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003;60:538-547.
  38. **Engel J Jr:** A greater role for surgical treatment of epilepsy: why and when? *Epilepsy Curr* 2003;3:37-40.
  39. **Steinbrenner M, Kowski AB, Holtkamp M:** Referral to evaluation for epilepsy surgery: reluctance by epileptologists and patients. *Epilepsia* 2019;60:211-219.
  40. **Ryvlin P, Rheims S:** Epilepsy surgery: eligibility criteria and presurgical evaluation. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:91-103.
  41. **Feldman L, Kotagal P:** Patient management conference: correlating pre-surgical data. *Seizure* 2020;77:40-42.
  42. **Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Hart YM, Shorvon SD:** Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet* 1995;346:140-144.
  43. **Adada B:** Selective amygdalohippocampotomy via the transsylvian approach. *Neurosurg Focus* 2008;25:E5.
  44. **Wetjen NM, Cohen GAA, Maher CO, Marsh WR, Meyer FB et al.:** Frontal lobe epilepsy: diagnosis and surgical treatment. *Neurosurg Rev* 2002;25:119-138.
  45. **Cook SW, Nguyen ST, Hu B, Yudovin S, Shields WD et al.:** Cerebral hemispherectomy in pediatric patients with epilepsy: comparison of three techniques by pathological substrate in 115 patients. *J Neurosurg* 2004;100:125-141.
  46. **Wong TT, Kwan SY, Chang KP:** Disconnection procedures: corpus callosotomy. En: Akalan N, di Rocco C: *Pediatric epilepsy surgery.* Viena, Springer, 2012.
  47. **Luna MVB:** *Factores de riesgo asociados a falla al tratamiento farmacológico y necesidad de callosotomía en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut.* Tesis no publicada para obtener el grado de especialidad en pediatría médica. UMAE Hospital de Pediatría CMNO, IMSS, Universidad de Guadalajara, 2008.
  48. **Zagon A, Kemeny AA:** Slow hyperpolarization in cortical neurons: a possible mechanism behind vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy? *Epilepsia* 2000;41:1382-1389.
  49. **Rutecki P:** Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1990;31(Suppl 2):S1-S6.
  50. **Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA:** Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998;39(7):709-714.
  51. **Amar AP, Heck CN, Levy ML, Smith T, DeGiorgio CM et al.:** An institutional experience with cervical



- vagus nerve trunk stimulation for medically refractory epilepsy: rationale, technique, and outcome. *Neurosurgery* 1998;43(6):1265-1276.
52. **Koo B:** EEG changes with vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 2001;18(5):434-441.
  53. **Henry TR, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Bakay RA et al.:** Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy. *Neurology* 1999;52:1166-1173.
  54. **George R, Sonnen A, Upton A et al.,** the Vagus Nerve Stimulation Study Group: A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995;45:224-230.
  55. **Handforth A, DeGorgio CM, Schachter SC et al.:** Vagus nerve stimulation therapy for partial onset seizures. A randomized, active control trial. *Neurology* 1998;51:48-55.
  56. **Del Real PV:** *Calidad de vida en pacientes con epilepsia de difícil control posterior a colocación de estimulador de nervio vago en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.* Tesis no publicada para obtener el grado de subespecialidad en neuropediatría. UMAE Hospital de Pediatría CMNO, IMSS, UNAM, 2021.







**IMSS**

## **CAPÍTULO XIV**

**Retinopatía del prematuro, Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente**

José de Jesús Ponce Morales, Jaime Diéguez Vega, Alonso Zepeda González



## INTRODUCCIÓN

La retinopatía del bebé prematuro es una enfermedad que afecta las retinas de los lactantes prematuros. El cambio anatomopatológico clave es la neovascularización retiniana; este trastorno vascular retiniano proliferativo está asociado a la hipoxia local y a la consiguiente neovascularización.<sup>1</sup>

En la retinopatía del prematuro la enfermedad vascular sólo se encuentra en los lactantes con retinas inmaduras vascularizadas de forma incompleta, porque está ligada al nacimiento prematuro. El ámbito de resultados posibles de los pacientes con retinopatía del prematuro se extiende de las secuelas mínimas, que no afectan la visión en los casos leves, a las bilaterales con una ceguera irreversible y total en los casos más avanzados. La práctica de la neonatología contemporánea en la sala de lactantes prematuros ha mejorado la supervivencia de los niños prematuros más pequeños, que son también los que tienen un riesgo más alto de presentar retinopatía.<sup>1</sup>

La retinopatía del prematuro, identificada por primera vez por Terry en 1942, se convirtió en una década en la causa principal de ceguera en la infancia en EUA y una causa de ceguera en todo el mundo desarrollado. En los estudios originales Terry llamó a esta enfermedad fibroplasia retrolental, basándose en su impresión de que había una proliferación del sistema hialoideo embrionario, pero Owens y Owens encontraron que el sistema hialoideo era normal en el nacimiento y que la displasia retrolental aparecía después de éste.<sup>1</sup>

El descubrimiento de la relación entre el oxígeno complementario y la retinopatía del bebé prematuro en la década de 1950 llevó a la práctica de una reducción rígida de la concentración de oxígeno en la sala de recién nacidos y una disminución espectacular de la incidencia de la retinopatía del prematuro.<sup>1</sup>

A finales de 1960 y principios de 1970 el análisis de los gases de sangre arterial comenzó a ser de uso general y se confirmaban mejor las necesidades de oxígeno de los lactantes prematuros con síndrome de dificultad respiratoria.<sup>1</sup>

Después de la aparición y el progreso de la neonatología como una subespecialidad, más lactantes prematuros con un riesgo más alto de gestaciones extremadamente cortas sobreviven en la actualidad. Son los lactantes con la mayor inmadurez de la vasculatura retiniana quienes tienen el riesgo más alto de retinopatía del prematuro. En 1981 Phelps estimó la incidencia de retinopatía del



prematureo, que estaba asociada a un incremento de la supervivencia de los lactantes que en el momento de nacer pesaran menos de 1,000 g; sólo 8% de estos lactantes con bajo peso al nacer habrían sobrevivido en 1950, pero gracias a los ventiladores, las sustancias tensoactivas, la nutrición intravenosa y un mayor conocimiento alcanzaron una supervivencia de 37 a 72%. Está claro que los lactantes que sobreviven hoy en día son los que no habrían sobrevivido como para presentar una retinopatía del prematuro en los primeros años; estos supervivientes con un peso al nacer muy bajo son responsables de la cantidad sustancial de casos nuevos de retinopatía del prematuro que aparecen en los años recientes.<sup>1</sup>

Desde 1950 se descubrió que el oxígeno complementario era una causa principal de retinopatía del prematuro, pero los intentos para precisar los valores críticos de oxígeno en la sangre que producen la retinopatía del prematuro no han sido fructíferos. Lucey y Dangman han indicado que el oxígeno terapéutico, aunque es importante, se ha relacionado en exceso como causa de retinopatía del prematuro bajo las prácticas de cuidado neonatal contemporáneas; asimismo, enfatizaron que otros factores relacionados con el bajo peso en el momento de nacer son muy importantes. Kalina, Johns y col. describieron que la retinopatía del prematuro en los lactantes se asocia a una cardiopatía congénita cianótica.<sup>1</sup>

El peso en el momento de nacer está inversamente relacionado con el riesgo de retinopatía del prematuro; aproximadamente 65% de los recién nacidos de menos de 1,250 g y 80% de los de menos de 1,000 g desarrollan algún grado de retinopatía del prematuro.<sup>1</sup>

La retinopatía del prematuro se desarrolla con el primer efecto de la elevación del oxígeno en la sangre en cualquier retina, que es la vasoconstricción retiniana, que si se mantiene, va seguida de algún grado de oclusión vascular; cuando la hiperoxia se sostiene ocasiona lesión de las células endoteliales de los vasos más inmaduros, al disminuir la perfusión local con hipoxia, ocasionando neovascularización y tejido fibrovascular proliferativo, que genera hemorragias, exudación, tracción de la retina, desprendimiento de retina y ceguera.<sup>1</sup> Se han determinado otros factores de riesgo que intervienen en el desarrollo de esta enfermedad, como la prematuridad extrema, el bajo peso, las concentraciones altas de oxígeno, la anemia, las transfusiones, la ventilación mecánica, la sepsis, la raza blanca y el sexo masculino.<sup>2,3</sup>

La Organización Mundial de la Salud define la prematuridad del recién nacido como el periodo de 20 a 37 semanas de gestación. A nivel internacional, 9% de los nacimientos registrados cada año son prematuros, de los cuales 2% nacen antes de las 32 semanas de gestación.<sup>4</sup>

En los países en desarrollo la retinopatía del prematuro afecta a 35% de los bebés prematuros con un peso menor de 1,500 g, de los cuales de 6 a 27% requieren tratamiento.<sup>5</sup> En Europa la incidencia de retinopatía del prematuro va de 5 a 7% de los recién nacidos vivos, y los casos severos que requieren tratamiento van de 3 a 7%.<sup>6</sup>

En 2006 el Departamento de Neonatología del Instituto Materno Infantil del Estado de México reportó un estadio grave de 3 o mayor en 31.5% de los casos, con una prevalencia de ceguera de 5.2%; se observó que el mayor número de bebés prematuros con algún grado de retinopatía nacieron a las 31 o 32 semanas de gestación.<sup>7</sup>

En México es obligatoria la revisión de los prematuros para el tamizaje de la retinopatía del prematuro con base en la Ley General de Salud a partir de 2013. Se señala que el tamiz oftalmológico neonatal se aplica a la cuarta semana del nacimiento para la detección temprana de malformaciones que puedan causar ceguera y su tratamiento en todos sus grados.<sup>8</sup>

## CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

La clasificación internacional de la retinopatía del niño prematuro divide la retina, desde el punto de vista clínico, en tres zonas anteroposteriores, y describe la extensión de la enfermedad por meridianos de 30° (horas del reloj) afectados; los cambios retinianos se dividen en estadios de gravedad.

### Zonas de la retina afectadas

La zona I es el polo posterior o la zona interna. Es un círculo centrado en la papila, cuyo radio es el doble de la distancia de la papila a la mácula.

La zona II se extiende desde el extremo periférico de la zona I hasta un círculo concéntrico tangencial a la ora serrata nasal.

La zona III es el remanente temporal en forma de media luna de la retina anterior a la zona II. La zona III es la más lejana de la papila; es la última zona que se vasculariza.<sup>1</sup>

### Extensión

La extensión de la retinopatía del prematuro se describe según los 12 sectores de 30° afectados, que se clasifican como las horas del reloj.<sup>1</sup>

### Estadificación

Los cambios vasculares anómalos se dividen en cinco estadios y pueden progresar a desprendimiento retiniano.

- **Estadio 1:** se caracteriza por una línea de demarcación que separa la retina anterior avascular de la posterior vascularizada, que es prácticamente plana y blanca.
- **Estadio 2:** la línea de demarcación tiene ahora altura y anchura; la cresta puede ser blanca o rosa; las crestas pequeñas de los vasos nuevos (descritas como “palomitas de maíz”) se pueden localizar detrás de la cresta.
- **Estadio 3:** se caracteriza por la adición del tejido fibrovascular extrarretiniano que prolifera a partir de la cresta del estadio 2 anterior; ese tejido se localiza en las caras posterior e interior de la cresta, lo que provoca un aspecto desgarrado de la cresta conforme aumenta la proliferación en el vítreo con presencia de neovasos elevados discurriendo por la superficie retiniana a la altura de la cresta.
- **Estadio 4:** se caracteriza por el desprendimiento de retina parcial.
  - **Estadio 4A:** es un desprendimiento cóncavo del tipo de tracción que se produce en la zona periférica y no afecta la mácula central.
  - **Estadio 4B:** el desprendimiento de retina afecta a la fovea; el pronóstico para la recuperación de la agudeza visual es malo.
- **Estadio 5:** desprendimiento de retina total; casi siempre tiene un aspecto en embudo.<sup>1</sup>

Actualmente en México están disponibles los protocolos de tamizaje de lineamiento técnico para el manejo de la retinopatía del recién nacido prematuro.

### Guía de práctica clínica de la Secretaría de Salud y el grupo ROP México actualizada en 2015

Se sugiere el tamizaje a la siguiente población:

- Todos los recién nacidos pretérmino de menos de 34 semanas de edad gestacional o de menos de 1,750 g de peso en el momento de nacer, o ambos.
- A criterio del médico tratante los recién nacidos pretérmino que tengan factores asociados.

Se debe realizar la revisión de la retina con oftalmoscopio binocular indirecto y una lupa esférica de 20 o 28 dioptrías, bajo dilatación pupilar con tropicamida a 2.5%; aplicar dos o tres gotas una



hora antes del examen de fondo de ojo; no debe exceder tres aplicaciones y con blefarostato y depresión escleral para detectar la retinopatía del prematuro en los recién nacidos.

El paciente debe ser vigilado mediante oximetría de pulso, frecuencia cardíaca y tensión arterial continua.<sup>9</sup>

Es necesaria una valoración precoz y regular, por lo que es imprescindible realizar un programa de detección temprana que permita identificar a la población en riesgo para así ofrecer un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno en búsqueda de reducir las secuelas visuales irreversibles, ya que esta enfermedad no genera signos ni síntomas, y sólo se puede diagnosticar mediante una oftalmoscopia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal, mediante la revisión de expedientes de 2018 a 2021, y la recolección de información en hojas de captación de datos, así como de las notas médicas del expediente físico y virtual.

En este estudio se incluyeron pacientes referidos de otras delegaciones, entre las que se incluyen Baja California Norte, Baja California Sur, Sonora, Sinaloa, Nayarit, Jalisco, Colima, Michoacán, Guanajuato y Aguascalientes.

La muestra fue consecutiva no probabilística. Los criterios de exclusión consistieron en el expediente del recién nacido mayor de 37 semanas de gestación y en los expedientes incompletos, así como los de los pacientes que fallecieron antes de su valoración oftalmológica.

## RESULTADOS

Entre 2018 y 2021 se registraron un total de 10,653 casos de bebés prematuros en el Departamento de Oftalmología Pediátrica y la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Las pruebas fueron realizadas por dos retinólogos.

Fueron excluidos 428 expedientes que no cumplieron con los criterios de peso y edad gestacional, y eliminados 48 casos, ya que el expediente se encontraba incompleto; 10,177 cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio, de los cuales 8,479 (83.32%) no presentaron retinopatía del prematuro y 1,698 (16.68%) pacientes desarrollaron la retinopatía del prematuro que requirió tratamiento; fue más frecuente en el sexo masculino; los bebés prematuros tardíos presentaron cuadros más severos y los que presentaron un grado de retinopatía mayor fueron los que se encontraban entre las 28 y las 35 semanas de gestación, con una mayor frecuencia entre las 32 y las 34 semanas de gestación (figuras XIV-1 y XIV-2).

En cuanto al factor de riesgo de peso para retinopatía del bebé prematuro, 97% pesaron menos de 1,750 g y ninguno de ellos requirió tratamiento con un peso mayor de 1,750 g (cuadro XIV-1 y figura XIV-3).

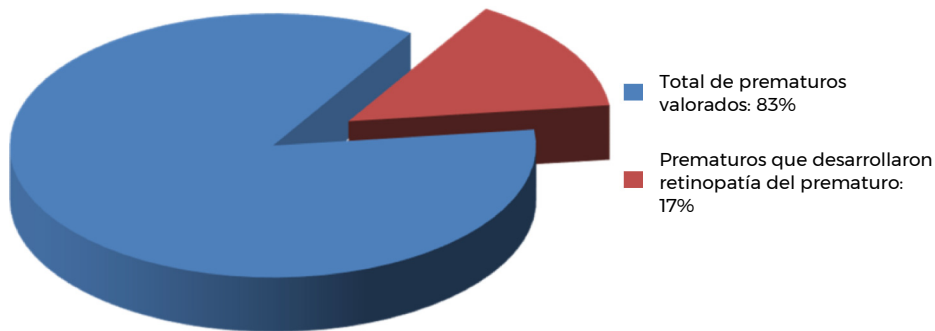
## DISCUSIÓN

La retinopatía del prematuro es una enfermedad que cursa con una vitreorretinopatía proliferativa en niños prematuros que debe ser diagnosticada y tratada oportunamente para evitar secuelas visuales irreversibles, e incluso ceguera.

Se debe mencionar que la prevalencia acumulada de la retinopatía del bebé prematuro fue de 16.68%, y es inferior a la reportada en los hospitales de otros países en vías de desarrollo.

Se encontró un caso con un peso de 2,100 g con retinopatía del prematuro, por lo que se debe considerar aumentar el criterio de peso.





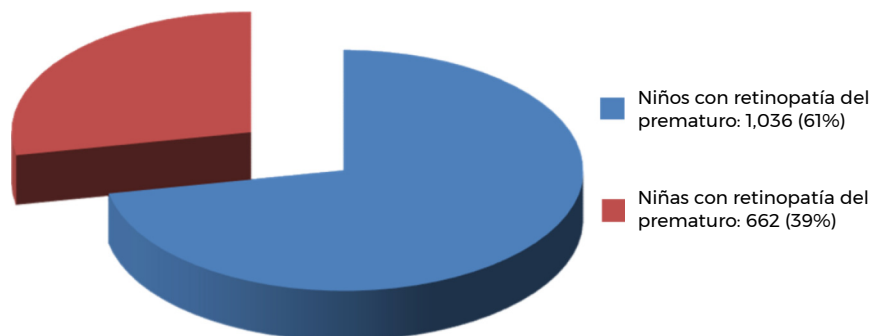
**Figura XIV-1.** Retinopatía del prematuro. El color azul representa el total de niños que no desarrollaron retinopatía del prematuro, que equivale a 83%. El color rojo muestra que 17% sí desarrollaron retinopatía del prematuro.

Los pacientes que se encontraban en estadios 1, 2 y 3 presentaron buenos resultados en relación con los estadios 4 y 5.

La supervivencia de bebés con prematuridad extrema menores de 28 semanas de gestación aún no está totalmente documentada en México y es considerada como baja. Son escasos los reportes, como describe Montiel, de hospitales en los que el límite de viabilidad es de 26 semanas de gestación y 700 g en el momento del nacimiento, con una sobrevivida intacta sin secuelas significativas en 28 semanas de gestación y 900 g de peso en el momento de nacer, a diferencia<sup>10</sup> de los países desarrollados, en los que la supervivencia de los bebés prematuros extremos es de hasta 24 semanas de gestación, lo cual condiciona que la retinopatía del prematuro vaya en aumento.<sup>10</sup>

## CONCLUSIONES

1. La retinopatía del prematuro presentó una prevalencia acumulada de 16.68% en cuatro años (de 2018 a 2021).
2. La prevalencia de la retinopatía del prematuro fue de 1,698 (16.68%).
3. La retinopatía del prematuro fue más frecuente en el sexo masculino.
4. Las edades gestacionales que presentaron retinopatía del prematuro fueron en el rango de 28 a 35 semanas de gestación, con un pico máximo entre la trigésima primera y la trigésima cuarta semanas de gestación.

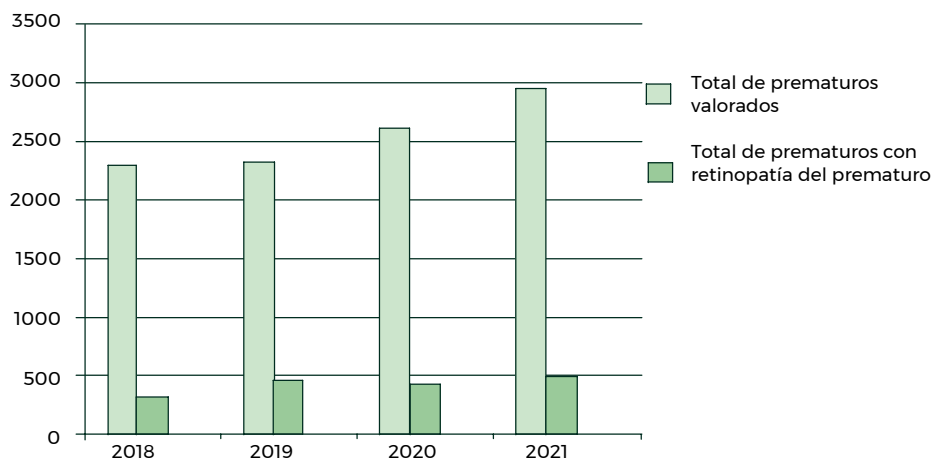


**Figura XIV-2.** Frecuencia por sexo. El color azul representa el sexo masculino y el color rojo corresponde al sexo femenino.

**Cuadro XIV-1. Cifras de pacientes prematuros valorados y de pacientes prematuros que desarrollaron retinopatía del prematuro por año, de 2018 a 2021**

Año	Total de pacientes prematuros revisados	Pacientes que desarrollaron retinopatía del prematuro
2018	2,298	321
2019	2,324	459
2020	2,609	426
2021	2,946	492

5. Todos los casos que desarrollaron retinopatía del prematuro tuvieron un peso inferior a 1,750 gramos a excepción de un caso que pesó 2,100 gramos y tuvo 36 semanas de gestación.
6. Se observa que anualmente se incrementa 12% en la demanda de atención para la retinopatía del prematuro en esta Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.



**Figura XIV-3.** El color azul representa el total de bebés prematuros valorados por año y el color rojo el total de bebés que desarrollaron retinopatía del prematuro por año. Se aprecia un incremento de 12% anual.

## REFERENCIAS

1. **Ryan SJ, Schachat AP:** *Retina*. 4ª ed. Filadelfia, Elsevier, 2009:1297-1320.
2. **Flores N, Barrera V, De la Fuente T:** Retinopatía del prematuro: determinación de algunos factores de riesgo. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 2009;66:325-30.
3. **Perrone S, Tataranno ML, Stazzoni G, del Vecchio A, Buonocore G:** Oxidative injury neonatal erythrocytes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:104B.
4. Organización Mundial de la Salud: *Nacimientos prematuros*. 2022.
5. **Gilbert C, Fielder A:** Characteristic of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening program. *Pediatrics* 2005;115: 518-525.
6. **Wong HS, Santhakumaran S, Statnikov Y, Gray D, Watkinson M et al.,** the UK Neonatal Collaborative: Retinopathy of prematurity in English neonatal units: a national population-based analysis using NHS

- operational data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F196-F202.
7. *Retinopatía del prematuro*. México, Grupo ROP México, 2013.
  8. *Norma Oficial Mexicana NOM 034-SSA2-2000, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento*. México. Secretaría de Salud, 2000.
  9. Instituto Mexicano del Seguro Social: *Guías de práctica clínica: detección, diagnóstico y tratamiento de retinopatía del prematuro en el segundo y tercer nivel de atención*. IMSS-2814-10. 2015.
  10. **Sola L, Chow M:** Retinopatía de la prematuridad y oxigenoterapia; una relación cambiante. *An Pediatr (Barc)* 2005;62:48-63.







## CAPÍTULO XV

### Actualidades en cardiología intervencionista pediátrica

Lorenzo Gutiérrez Cobián, Paola Leticia Castro Santiago, Carlos Alejandro Chávez Gutiérrez,  
Rafael García León, Jorge Luis Villatoro Fernández, Vitelio Augusto Mariona Montero,  
Sandra Livier Pacheco López, Ada Lila Lacayo Molina



## INTRODUCCIÓN

**E**stá bien establecido que las cardiopatías congénitas son las más frecuentes en el ámbito de las malformaciones en el momento del nacimiento. Se desconoce la prevalencia real en México, pero en el resto del mundo se considera que es de 8 por 1,000 nacidos vivos, por lo que, de acuerdo con la tasa de natalidad en México, se puede inferir que cada año nacen alrededor de 18,000 a 21,000 niños con algún tipo de malformación cardíaca. Las cardiopatías congénitas en los menores de un año constituyen la segunda causa de mortalidad a partir de 2005. Por tanto, en México representan un problema de salud pública.<sup>1-3</sup> Una atención oportuna y adecuada incide de manera evidente en la disminución de la mortalidad por cardiopatías congénitas. Para el tratamiento de estas cardiopatías existen alrededor de 140 procedimientos quirúrgicos; sin embargo, en la actualidad se cuenta con la posibilidad de tratar algunas de estas enfermedades mediante técnicas de mínima invasión, como el cateterismo cardíaco.

### Historia y evolución de la cardiología intervencionista pediátrica

El primer cateterismo cardíaco fue realizado en 1929 por el doctor alemán Werner Forssmann (Berlín, 1904-1979), quien realizó una disección en su propio brazo e introdujo una sonda vesical en una de sus venas, y después se trasladó a la sala de fluoroscopia (rayos X en tiempo real) para visualizar la sonda, e introdujo cerca de 65 cm de sonda hasta ver que entraba en las cavidades derechas de su corazón. En 1953 en México se realizó el primer tratamiento por cateterismo de una estenosis valvular congénita.<sup>4-7</sup> Pero desde hace un par de décadas la cardiología intervencionista pediátrica tuvo un gran avance gracias al desarrollo de procedimientos terapéuticos percutáneos y de nuevas tecnologías y materiales con los que se fabrican los dispositivos, los catéteres y otros artefactos, lo cual ha permitido tratar a pacientes de muy corta edad. El abordaje no quirúrgico de las cardiopatías congénitas representa en la actualidad más de 50% de los cateterismos cardíacos pediátricos. En algunos defectos congénitos constituye el tratamiento de elección y persigue la corrección completa; en otros actúa coordinadamente con la cirugía, sea como tratamiento paliativo inicial o como abordaje de las secuelas y las lesiones residuales quirúrgicas.<sup>8-16</sup>

La sala de hemodinámica del Hospital de Pediatría cuenta con un angiógrafo biplanar desde 2010, otorga atención a nueve delegaciones del país y da apoyo a la Unidad Médica de Alta Especiali-



dad (UMAE) de Ciudad Obregón, Sonora, y a la de León, Guanajuato, por lo que nuestra área de influencia abarca las regiones noroeste, occidente y del Bajío. Al año se realizan alrededor de 500 cateterismos cardíacos únicamente pediátricos, de los cuales cerca de 60% constituyen procedimientos intervencionistas. Los procedimientos realizados con más frecuencia son los cateterismos para diagnóstico y los procedimientos intervencionistas, como atrioseptostomía, angioplastia aórtica con balón o con *stent*, o ambos, en coartación aórtica; angioplastia del *ductus arteriosus* con *stent* en las cardiopatías ductodependientes; angioplastia con balón o *stent*, o ambos, en fistulas sistemicopulmonares disfuncionales; y colocación de *stent* en tracto de salida del ventrículo derecho. También se realizan procedimientos como el cierre percutáneo del conducto arterioso, el cierre percutáneo de los defectos interauriculares, la embolización de colaterales venosas o arteriales, y la embolización de trayectos fistulosos; la extracción de cuerpos extraños, como catéteres migrados al corazón o las arterias, y la recuperación de dispositivos oclusores embolizados; asimismo, existe un amplio programa para el tratamiento de arritmias, ya que se realizan entre 60 y 80 procedimientos al año, como ablación con radiofrecuencia, colocación de marcapasos y desfibriladores automáticos implantables, así como la colocación de dispositivos de resincronización cardíaca.

En los últimos años el tratamiento percutáneo de las cardiopatías congénitas ha crecido a pasos agigantados, por lo que la sala de hemodinámica también ha evolucionado, y en la actualidad se realizan procedimientos de alta complejidad mediante el trabajo de un equipo multidisciplinario que incluye cardiólogos intervencionistas pediátricos, cardiólogos ecocardiografistas pediátricos, cardiólogos electrofisiólogos pediátricos, cardiólogos pediátricos expertos en imagen cardiovascular, anestesiólogos pediátricos, enfermeras especialistas en procedimientos percutáneos pediátricos, técnicos radiólogos, médicos residentes, proveedores de material y personal administrativo, que en conjunto han logrado iniciar un programa con técnicas innovadoras de primer nivel para el tratamiento de los pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas.

Además, la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, es de los pocos centros del país en los que se realiza la colocación percutánea de válvula pulmonar, de modo que se han realizado más de 50 cierres de comunicaciones interventriculares por vía percutánea y 20 cierres de conducto arterioso en bebés recién nacidos menores de 2 kg de peso. Asimismo, se han realizado algunos procedimientos híbridos, como cierre de comunicación interventricular periventricular y tratamiento híbrido del síndrome de corazón izquierdo hipoplásico. Actualmente se trabaja con el equipo de médicos materno-fetales de la UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente en la planeación de procedimientos de intervencionismo cardíaco fetal. Como parte del programa de electrofisiología se realizan ablaciones sin uso de fluoroscopia tanto del lado derecho como del izquierdo del corazón, utilizando navegadores 3D y con apoyo de ecocardiograma intracardiaco. A continuación se describen algunas de las técnicas más novedosas realizadas en la sala de hemodinámica, así como sus indicaciones, técnica y complicaciones.

## **CIERRE PERCUTÁNEO DE CONDUCTO ARTERIOSO EN RECIÉN NACIDOS MENORES DE 2 KG DE PESO**

### **Generalidades**

Un conducto arterioso persistente (CAP) es una persistencia de la conexión fetal entre la arteria pulmonar y la aorta después de nacimiento, que generalmente ocasiona cortocircuito continuo de izquierda a derecha. Después del parto la adaptación circulatoria depende del cierre del ducto arterioso dentro de los primeros días de vida. En los lactantes prematuros el cierre de este ducto con frecuencia no ocurre de manera normal, debido a estructuras inmaduras y a una respuesta a los mecanismos constrictivos. El conducto arterioso permanece abierto más allá de la primera semana



de vida hasta en 50% de los bebés prematuros y en más de 80% de los bebés prematuros graves con peso extremadamente bajo en el momento del nacimiento (< 1,000 g al nacer). La presencia de un CAP hemodinámicamente significativo en estos recién nacidos prematuros se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar enterocolitis necrosante, enfermedad pulmonar crónica, hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular y muerte. Hasta la fecha no hay un consenso acerca de los criterios clínicos o ecocardiográficos que definen la necesidad de cierre del CAP.<sup>17-20</sup>

Existen modelos predictores de riesgo para desarrollar complicaciones graves en los bebés prematuros con CAP, que permiten decidir qué pacientes ameritan tratamiento.<sup>18</sup> Las opciones actuales de tratamiento más utilizadas para el cierre del CAP hemodinámicamente significativo en los bebés prematuros incluyen tratamiento médico o ligadura quirúrgica. El tratamiento médico está dirigido al cierre del CAP hemodinámicamente significativo, y consiste en la administración intravenosa de los inhibidores de la ciclooxigenasa o paracetamol. Desafortunadamente, este tratamiento es efectivo en sólo cerca de 50% de los pacientes prematuros de muy bajo peso (< 1,000 g) y se asocia a efectos secundarios, incluyendo alteraciones permanentes o transitorias de la función renal, enterocolitis necrosante, perforación gastrointestinal y deterioro del flujo sanguíneo cerebral. La ligadura quirúrgica ha constituido la principal opción de tratamiento para estos pacientes, aunque se ha asociado a complicaciones, incluido el empeoramiento de la enfermedad pulmonar y las alteraciones del desarrollo psicomotor, así como el síndrome posligadura. El cierre percutáneo del CAP con dispositivo es el estándar de atención en las poblaciones de lactantes, infantes y adultos. Históricamente, el cierre percutáneo del CAP no se ha realizado de forma rutinaria en los lactantes muy pequeños (peso  $\leq$  2 kg).<sup>20-26</sup> Recientemente se publicaron evidencias que sugieren que el cierre percutáneo del conducto arterioso es factible de forma segura y eficaz en los recién nacidos prematuros con el dispositivo Amplatzer Piccolo®, aprobado por la *Food and Drug Administration* en enero de 2019.<sup>27-33</sup> Existen algunas consideraciones especiales respecto al conducto arterioso en los pacientes prematuros. La morfología del CAP en los casos extremadamente prematuros se asemeja a la del conducto fetal, y actualmente es conocida como morfología tipo F. Por lo general suele ser largo y tubular, con una configuración a manera de palo de *hockey*,<sup>34</sup> como se muestra en la figura XV-1 A.

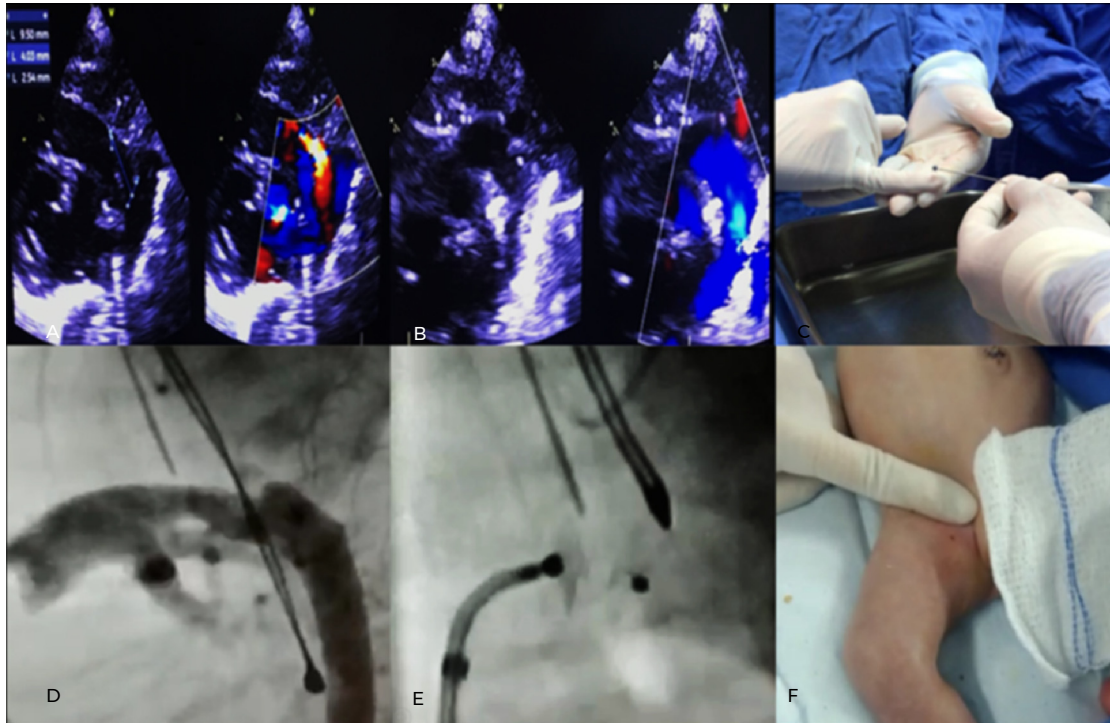
### **Criterios para el cierre percutáneo del conducto arterioso en los recién nacidos < 2 kg**

- **Indicaciones:** peso  $\geq$  700 g, más de tres días de vida, que el CAP sea hemodinámicamente significativo, intento fallido o contraindicación para tratamiento farmacológico, conducto arterioso con boca más estrecha  $\leq$  4 mm y longitud de  $\geq$  3 mm.<sup>30</sup>
- **Contraindicaciones:** infección activa, endocarditis, inestabilidad que impida el traslado del paciente a la sala de hemodinámica, cortocircuito de derecha a izquierda a través del conducto arterioso, trombo intracardiaco, lesión renal severa, coartación aórtica y estenosis de la rama izquierda de la arteria pulmonar.<sup>30</sup>

### **Técnica del procedimiento**

Es de suma importancia el cuidado de la temperatura durante el traslado del paciente a la sala de hemodinámica, así como a lo largo del procedimiento. Con el paciente bajo anestesia general e intubación endotraqueal, se realiza una punción venosa femoral, idealmente guiada por ultrasonido; se utiliza una aguja de 21 G x 3/4" x 7" (0.8 x 19 mm) y una guía de 0.014", así como un introductor radial hidrofílico de 4 Fr. Se debe evitar la punción arterial femoral. Se sugiere realizar mediciones ecocardiográficas antes de cruzar el conducto arterioso, para evitar el riesgo de espasmo ductal (figura XV-1 A). La colocación de un termómetro esofágico servirá como referencia anatómica o *landmarks* (figura XV-1 D). En la vía venosa anterógrada, bajo visión fluoroscópica, se introduce una





**Figura XV-1.** Técnica del procedimiento. **A.** Medición ecocardiográfica del conducto arterioso persistente (CAP). **B.** Control ecocardiográfico durante el cierre percutáneo. **C.** Dispositivo Amplatzer Piccolo® 4-2. **D.** Angiografía del CAP y landmarks. **E.** Cierre del ducto arterioso con dispositivo Amplatzer Piccolo® 4-2. **F.** Compresión gentil de la región inguinal después del cierre percutáneo.

sonda en el conducto arterioso con apoyo de un catéter hidrofílico vertebral de 4 Fr y una guía hidrofílica. Se realiza una angiografía con 2 mL de medio de contraste en la aorta descendente, frente al conducto arterioso, y después la medición angiográfica del mismo (figura XV-1 D). Se utiliza el dispositivo Amplatzer Piccolo® Occluder, el cual se puede entregar a través de un sistema TorqVue® LP de 4 Fr (Abbott Structural Heart, Plymouth, Minnessota). Se elegirá un diámetro del dispositivo 1 mm mayor que el diámetro de la porción más estrecha del conducto arterioso; en la mayoría de los casos se prefiere la longitud de 2 mm del dispositivo, considerando que el objetivo es que ambos discos de retención permanezcan situados intraductales para así disminuir el riesgo de obstrucción de la aorta descendente o la arteria pulmonar izquierda. El dispositivo más utilizado es el de 04 a 02 (figura XV-1 C). Se verifica la posición del dispositivo, descartando un cortocircuito residual, y la obstrucción de la aorta o la arteria pulmonar mediante ecocardiografía (figura XV-1 B), y fluoroscopia (figura XV-1 E); se libera el dispositivo y se vigila al paciente unos minutos; si no hay complicaciones, se retira el introductor venoso y se realiza una compresión gentil durante unos minutos (figura XV-1 F).

## Resultados

Hasta el día de hoy, en el Hospital de Pediatría se han realizado 20 procedimientos en los bebés prematuros que van desde los 960 g a los 2 kg de peso, con una tasa de éxito para implante de 100% durante el procedimiento, lesiones vasculares 0%, insuficiencia tricuspídea 0%, obstrucción aórtica 0%, obstrucción pulmonar 0%, hemólisis 0%, nefropatía por contraste 0% y mortalidad 0%. Hubo

un caso de embolización del dispositivo seis horas después del procedimiento, que se logró retirar por vía venosa percutánea sin complicaciones. Más adelante el paciente fue sometido a cirugía de manera programada. Por lo tanto, la tasa de complicaciones (no graves o catastróficas) hasta el momento es de 5% (un paciente).

### **Discusión**

En 2021 se publicaron las guías para prevenir y tratar complicaciones asociadas al procedimiento, en las que se dio a conocer que las complicaciones más frecuentes para este procedimiento son la embolización, la migración y la protrusión del dispositivo, la insuficiencia tricuspídea, la lesión vascular, el cortocircuito residual, la hemólisis y la nefropatía inducida por contraste. Se analizaron los resultados de siete centros que reunieron a 327 pacientes de menos de 2 kg de peso tratados con esta técnica, y se encontró un éxito del implante de 97%, una tasa de embolización de 2.8%, obstrucción aórtica de 1.2%, insuficiencia tricuspídea de 3.1%, lesión vascular de 0.9% y mortalidad de 0.6%. Esto es equiparable a los resultados quirúrgicos, por lo que se puede considerar como un procedimiento seguro y efectivo.<sup>35</sup> Asimismo, los resultados del equipo son similares a los de otros centros que están realizando el procedimiento.

## **IMPLANTE PERCUTÁNEO DE VÁLVULA PULMONAR EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS DE EDAD**

### **Antecedentes**

Cerca de 20% de los recién nacidos con cardiopatía congénita tienen anomalías en la válvula pulmonar o en el tracto de salida del ventrículo derecho, como tetralogía de Fallot, tronco arterioso, atresia pulmonar con o sin comunicación interventricular, algunas formas de doble vía de salida del ventrículo derecho o transposición de grandes arterias, las cuales requieren reconstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho mediante diferentes estrategias, que incluyen el uso de parche transanular e infundibular, válvulas protésicas biológicas y conductos valvados, con el fin de conectar el ventrículo derecho con la arteria pulmonar.<sup>36</sup>

Recientemente surgió la implantación percutánea de válvulas pulmonares protésicas como una opción factible y de mínima invasión en pacientes seleccionados, evitando las intervenciones quirúrgicas.<sup>37</sup>

### **Implantación percutánea de válvula pulmonar**

Los conductos ventriculopulmonares y las válvulas bioprotésicas están destinados a volverse disfuncionales y requieren ser reemplazados entre 10 y 20 años después de la implantación. Una válvula bioprotésica disfuncional proporciona una zona ideal para el implante percutáneo de válvula pulmonar, un procedimiento denominado *valve in valve*, obviando la reintervención quirúrgica y con excelentes resultados. En presencia de válvulas bioprotésicas de tamaño insuficiente colocadas en la infancia, el procedimiento *valve in valve* aún se puede realizar aumentando el tamaño de la válvula bioprotésica con el uso de balones de alta presión para fracturar el anillo de la válvula, por lo regular inflando un balón ligeramente sobredimensionado (alrededor de 2 mm por encima del diámetro interior de la válvula y en general utilizando > 10 atm de presión).<sup>38</sup>

### **Indicaciones de recambio de válvula pulmonar**

La mayoría de los pacientes con lesiones congénitas del lado derecho (como tetralogía de Fallot) necesitan múltiples reemplazos de válvulas pulmonares a lo largo de su vida, debido a la disfunción valvular por estenosis o la regurgitación, o ambas, lo cual tiene efectos nocivos en el corazón de estos individuos.<sup>39</sup>

Las recomendaciones actuales para el recambio valvular pulmonar incluyen hipertensión severa del ventrículo derecho con una razón de presión ventrículo derecho/ventrículo izquierdo > 0.7, sín-



tomas de insuficiencia cardiaca que requieren manejo farmacológico, insuficiencia pulmonar significativa (fracción regurgitante > 25%) y estenosis pulmonar significativa con una relación de presión del ventrículo derecho/ presión sistémica > 2/3, gradiente Doppler máximo > 50 mmHg o medio > 30 mmHg, dilatación del ventrículo derecho (volumen telediastólico indexado > 150 a 170 mL/m<sup>2</sup>, volumen telesistólico indexado > 70 a 85 mL/m<sup>2</sup>), alteración de la contractilidad del ventrículo derecho (fracción de eyección del ventrículo derecho < 47%), disminución del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo < 65 mL/m<sup>2</sup>, deterioro de la función cardiopulmonar durante el ejercicio y duración del intervalo QRS > 140 mseg. El incremento de los niveles de péptido natriurético cerebral constituye un criterio adicional.<sup>40</sup>

### **Perspectiva histórica**

La implantación percutánea de válvula pulmonar es quizá el procedimiento más innovador desarrollado para tratar las cardiopatías congénitas en las últimas dos décadas. En agosto de 2000 Bonhoeffer y col. informaron por primera vez la implantación percutánea de una válvula pulmonar en un modelo de cordero. Aunque sólo 7 de 11 implantes tuvieron éxito (debido a los ángulos agudos en estos pequeños animales), el estudio inició el camino para su aplicación en seres humanos.<sup>41</sup>

En octubre de 2000, en Francia, Bonhoeffer y col. reportaron la primera implantación humana de una válvula pulmonar percutánea en un niño de 12 años que se había presentado con atresia pulmonar con defecto del tabique ventricular y un conducto disfuncional entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar.<sup>42</sup>

La primera implantación en EUA fue en enero de 2007 en el *Boston Children's Hospital*, y llevó a la aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* en 2010.<sup>39</sup>

### **Experiencia en México**

En México existe poca información publicada respecto al implante percutáneo de válvula pulmonar, considerando el elevado costo de esta tecnología; su llegada a México se ha visto limitada y pocos centros realizan este procedimiento.

Patrón Chi y col. publicaron su experiencia inicial con el implante percutáneo de la válvula Melody® donde se realizó el procedimiento en cuatro pacientes, tres de ellos con diagnóstico de tetralogía de Fallot (75%) y uno con tronco arterioso tipo 1; no se reportaron complicaciones después del procedimiento, con una importante reducción del gradiente pico-pico e insuficiencia menos que leve luego del implante.<sup>43</sup>

### **Válvula percutánea por primera vez en el Instituto Mexicano del Seguro Social**

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) siempre se ha caracterizado por estar a la vanguardia en el manejo y el tratamiento de los pacientes, y esta ocasión no es la excepción. En septiembre de 2017 se colocó la primera válvula pulmonar por vía percutánea en el IMSS y la cuarta en México, en la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, en Guadalajara, Jalisco.

Entre los pacientes susceptibles de colocación de válvula Melody® fue evaluada una paciente de 14 años con diagnóstico posquirúrgico de tetralogía de Fallot, con antecedente de cirugía al año de edad y reintervención quirúrgica para la colocación de válvula biológica St. Jude en posición pulmonar.

La paciente desarrolló estenosis de la prótesis biológica valvular pulmonar, con disminución de la clase funcional y alto riesgo quirúrgico para una tercera intervención quirúrgica, por lo que se presentó el caso en sesión médico-quirúrgica, considerando como opción este innovador procedimiento que se estaba realizando en el mundo, y del cual sólo se habían llevado a cabo dos procedimientos en México en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Siempre con la mentalidad innovadora en bene-

ficio de la población derechohabiente, se decidió proponer a esta paciente, por cumplir con los criterios, para sustitución valvular pulmonar, que se realizaría por vía percutánea. En el protocolo descrito se solicitó un cateterismo antes de la colocación de válvula pulmonar por vía percutánea. Mediante accesos vasculares venoso y arterial femoral se procedió a ascender los catéteres para sondar el ventrículo derecho y la arteria pulmonar, con toma de presión y trazo de retiro para evidenciar el gradiente. Después se realizó una ventriculografía derecha en la que se determinó una estenosis severa de la válvula protésica, con un anillo de 19 mm de diámetro. Se procedió a insuflar el balón a nivel de la válvula protésica, a fin de determinar el comportamiento del tracto de salida del ventrículo derecho, así como a revisar el trayecto de las arterias coronarias, a fin de descartar la compresión coronaria al colocar la prótesis. Debido a que el hospital fue pionero en este procedimiento, cuando observó una válvula protésica muy estenótica y que limitaría la adecuada apertura de la válvula Melody®, se decidió fracturar la válvula biológica para incrementar el área de implantación de la válvula percutánea. Con un balón de alta presión y un diámetro de 22 mm se logró la fractura de la válvula bioprotésica, con disminución del gradiente y ampliación del tracto de salida del ventrículo derecho; después se procedió a la colocación del Stent CP recubierto®, para preparar la zona de anclaje para la colocación de la válvula pulmonar.

### **Colocación de válvula pulmonar**

Se procedió a montar la válvula Melody® del número 18 en un sistema de ensamble del número 22. Para ello se ascendió sobre el tracto de salida del ventrículo derecho, se colocó sobre el plano valvular, se insufló a nominal con adecuada apertura de ésta y se procedió a realizar la angiografía en el tronco de la arteria pulmonar, sin datos de insuficiencia; se realizó el trazo del retiro sin gradiente residual.

La paciente tuvo una excelente recuperación, con deambulación en las siguientes 24 h después del procedimiento y el egreso a las 48 h posprocedimiento (figura XV-2).

### **Resultados**

De 2017 a la fecha, en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, en Guadalajara, Jalisco, se han colocado 13 válvulas pulmonares por vía percutánea, de las cuales 12 han sido válvulas Melody® y una ha sido válvula Edwards. A todos los pacientes se les realizó un cateterismo antes de colocar la válvula Melody® y se aplicó un examen de las coronarias; en tres pacientes su tuvo que fracturar la válvula protésica para ampliar la vía de salida, con la colocación de *stent* prevalvular. En 100% de los pacientes no hubo un gradiente significativo después de la colocación de la válvula Melody® o Edwards. No hubo complicaciones significativas durante el egreso en las siguientes 24 a 48 h.

Durante el seguimiento sólo un paciente requirió valvuloplastia percutánea por reestenosis de la válvula pulmonar, sin necesidad de nuevo manejo.

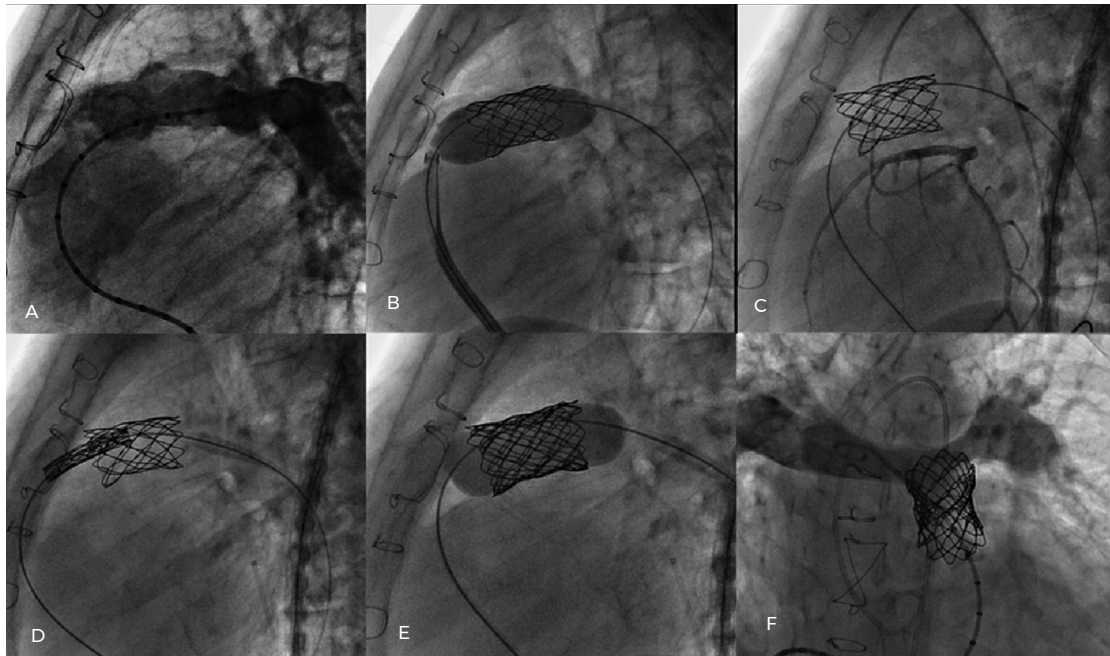
La implantación percutánea de la válvula pulmonar hoy es una realidad y constituye claramente un método seguro y eficaz que beneficia a los pacientes de alto riesgo quirúrgico, con una tasa baja de complicaciones.

### **ABLACIÓN DE ARRITMIAS EN PEDIATRÍA**

La electrofisiología cardíaca es parte de la cardiología intervencionista y se encarga de estudiar las alteraciones del ritmo cardíaco, que han sido divididas en bradiarritmias y taquiarritmias; la ausencia de tratamiento puede llevar a disfunción cardíaca, dilatación de las cavidades del corazón y muerte súbita.

Los trastornos del ritmo cardíaco en los niños constituyen una entidad nosológica propia de la edad, cada vez más reconocida. Los niños con cardiopatía congénita tienen una prevalencia de arrit-





**Figura XV-2.** Implante de prótesis valvular pulmonar percutánea. **A.** Angiografía diagnóstica de disfunción del tracto de salida del ventrículo derecho por insuficiencia valvular pulmonar severa. **B.** Implante de *stent* en el tracto de salida del ventrículo derecho. **C.** Angiografía coronaria. **D.** Ascenso de la válvula Melody® crimpada. **E.** Entrega de la válvula Melody®. **F.** Angiografía final para observar la válvula Melody® en adecuada posición y sin insuficiencia valvular.

mias mayor, pero la mayoría de los casos de arritmias que llegan a un servicio especializado cuentan con un corazón estructuralmente normal. Aunque no tengan una cardiopatía estructural, los sustratos anatómicos que causan las arritmias son congénitos.<sup>44,45</sup>

La prevalencia de trastornos del ritmo aumenta hasta la adolescencia. Se ha estimado en 1.25% de los niños de cinco y seis años, y en 2.32% de los niños de 12 a 13 años de edad. La prevalencia de cardiopatías congénitas es de 0.4 a 1.2%, por lo que se puede afirmar que las arritmias son la principal enfermedad cardíaca del niño.<sup>44,46</sup> Las arritmias se pueden iniciar a cualquier edad, incluso estar presente en el feto.<sup>47-49</sup>

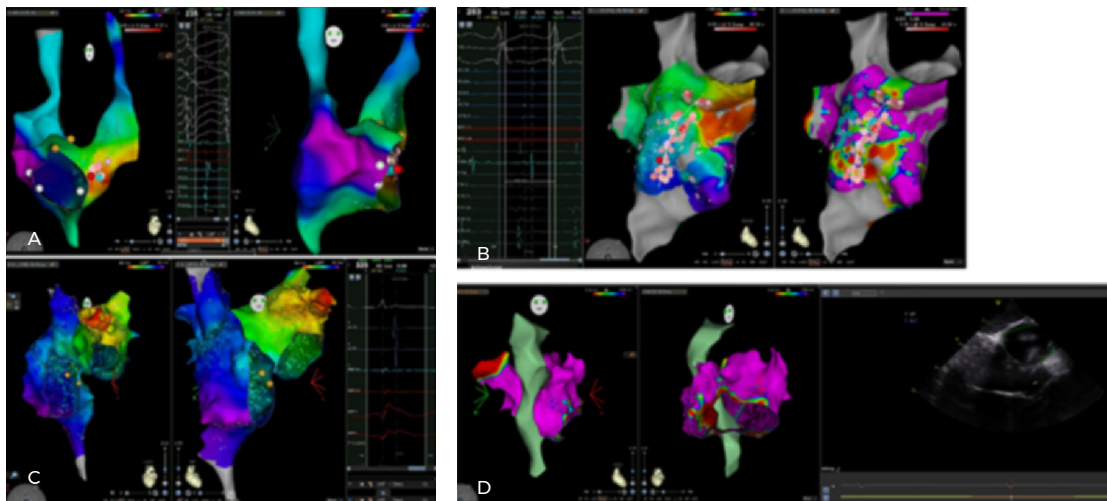
En la consulta externa de pediatría predominan las formas benignas. En las consultas de cardiología y de la Clínica de Arritmias del hospital siguen predominando las arritmias benignas, pero también, por ser un hospital de concentración, se observan las formas más graves, provenientes de varias entidades federativas (Baja California, Baja California sur, Sonora, Sinaloa, Nayarit, Aguascalientes, Zacatecas, Guanajuato, Michoacán, Colima y Jalisco).

Se empezó a utilizar las ablaciones transcatóter en casos pediátricos en el decenio de 1990 como una alternativa a la cirugía que estaba reservada para casos seleccionados con taquicardias incesantes o que amenazaban la vida del niño.<sup>50</sup> En México comenzaron a realizarse estudios electrofisiológicos en la población pediátrica y con cardiopatías congénitas en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, el Hospital General de México y el Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, del IMSS, así como procedimientos para taquicardias supraventriculares, taquicardias ventriculares provenientes de los fascículos y aleteos dependientes del istmo cavotricuspídeo. Sin embargo, en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, en Guadalajara, Jalisco, se inició el Servicio de Electrofisiología Cardíaca en 2012, el cual fue el primero en

tener servicio exclusivo para la atención de arritmias en la población pediátrica en el IMSS, con una plaza de electrofisiología. Actualmente se realizan en promedio de 60 a 80 procedimientos al año, entre estudios electrofisiológicos de diagnóstico y ablación convencional o con sistemas de mapeo 3D, o ambos; este último sin el uso de fluoroscopia desde 2019, implante de marcapasos endocárdicos, desfibriladores automáticos implantables, resincronizadores cardiacos, implante de Holter subcutáneo y extracción de electrodos y sistemas de estimulación cardiaca. La edad de los pacientes que han necesitado la realización de estudios electrofisiológicos más ablación va de 7 días de vida a 17 años 11 meses de edad.

Hay que destacar que el Hospital de Pediatría es el único centro que realiza procedimientos de ablaciones sin el uso de fluoroscopia tanto del lado derecho como del izquierdo del corazón, usando navegadores 3D (Carto®, Biosense Webster, Johnson & Johnson), y para el abordaje izquierdo, con el apoyo de un ecocardiograma intracardiaco.

Tras realizar las punciones venosas y la colocación de introductores de 6 Fr y dos punciones de 8 Fr se procedió a avanzar por el introductor de 8 Fr el catéter de ablación Thermocool Smarttouch® SF o Pentaray®, con el cual se realiza la visualización de la matriz hasta observar electrogramas auriculares. Una vez en la aurícula se realiza la calibración de la fuerza de contacto a 0 g y se procede a realizar un mapa anatómico que detalla la anatomía auricular y delimita las siguientes estructuras: vena cava inferior, vena cava superior, seno coronario, anillo tricuspídeo y la región de His. Después se avanzan los catéteres diagnósticos cuadripolar deflectable y decapolar, unidireccional o bidireccional cual fuera el caso, a través de la visualización de la matriz, llevándose a la región de His/ventrículo derecho y al seno coronario. Una vez situados, se procede a realizar el mapa de activación en caso de arritmias, como aleteo auricular y taquicardia auriculoventricular por reentrada nodal, como el síndrome de Wolff-Parkinson-White, la taquicardia recíproca auricu-



**Figura XV-3. A.** Reconstrucción anatómica con mapa de activación de la aurícula derecha y venas cavas superior e inferior, y vena cava izquierda persistente, a la cual se le realizó ablación de taquicardia auriculoventricular con reentrada nodal. **B.** Reconstrucción anatómica de la aurícula derecha (AD) en proyección oblicua anterior derecha, mostrando un mapa de activación y voltaje en el paciente después de ablación de aleteo auricular atípico de la pared lateral de la AD, con antecedente de corrección de transposición de grandes arterias. **C.** Ablación de taquicardia auricular focal proveniente de la orejuela izquierda. La zona roja corresponde al lugar de inicio de la activación durante la taquicardia; las zonas azules y las moradas son las últimas regiones en activarse en este caso a la aurícula derecha. **D.** Reconstrucción anatómica con ecocardiograma intracardiaco de paciente con procedimiento de Fontan intracardiaco a quien se le realizó ablación de aleteo auricular dependiente del istmo cavotricuspídeo.

loventricular ortodrómica, la taquicardia recíproca auriculoventricular antidrómica y las extrasístoles ventriculares del ventrículo derecho. En caso de taquicardias auriculares o abordajes anterógrados de las vías accesorias izquierdas se realiza la punción transeptal sin aguja, guiada por la visualización de la vaina Vizigo® y el ecocardiograma intracardiaco, así como el abordaje retroaórtico para extrasístolia ventricular izquierda (figura XV-3).

## CONCLUSIONES

La cardiología intervencionista pediátrica ha tenido un gran avance en los últimos años, gracias al desarrollo de procedimientos terapéuticos percutáneos, las nuevas tecnologías y los materiales con los que se fabrican los dispositivos, y los catéteres, entre otros, lo que ha permitido tratar a pacientes de muy corta edad con procedimientos de mínima invasión y contribuye a reducir la morbimortalidad, acortar la estancia hospitalaria, disminuir los costos y mejorar la calidad en la atención. El apoyo de las autoridades del IMSS y del gobierno federal permite contar con material innovador, de excelente calidad, para la realización de procedimientos cada vez más complejos. Sin embargo, existen áreas de oportunidad, como la adquisición de tecnología que actualmente es utilizada en los países de primer mundo, como salas de hemodinámica con fusión de imagen de ecocardiografía, angiotomografía y resonancia magnética, así como modelos de realidad virtual, que brindan seguridad y reducen el tiempo de los procedimientos y la cantidad de radiación administrada a los pacientes pediátricos. El personal médico está consciente de la responsabilidad que implica trabajar para los niños mexicanos con enfermedades cardíacas, por lo que el Hospital de Pediatría está comprometido a continuar con el trabajo en equipo que ha realizado en los últimos años, en beneficio de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. **Mitchell SC, Korones SB, Berrendees HW:** Congenital heart disease in 56,109 births. Incident and natural history. *Circulation* 1971;43:323-332.
2. **Calderón J, Cervantes J, Curi CP, Ramírez S:** *Arch Cardiol Mex* 2010;80(2):133-140.
3. **Fernández CSB, Gonzalo GT, Ricardo VU:** Principales causas de mortalidad infantil en México: tendencias recientes. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 2012;69(2):144-148.
4. **Sánchez AA, Carrasco MJ:** El cateterismo cardíaco como tratamiento de las cardiopatías congénitas. *Acta Pediatr Esp* 2009;67(2):53-59.
5. **Rubio V, Limón R, Soni J:** Intracardiac valvulotomy by means of a catheter. *Arch Inst Cardiol Méx* 1953; 23:183-192.
6. **Rashkind WJ, Miller WW:** Creation of an atrial septal defect without thoracotomy: palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA* 1966;96:991-992.
7. **Porstman W, Wierny L, Warnke H:** Closure of persistent *ductus arteriosus* without thoracotomy. *Ger Med Mon* 1967;12(6):259-261.
8. **Fernández M, Del Cerro M:** Cardiología intervencionista en el tratamiento de las cardiopatías congénitas. *An Pediatr Contin* 2004;2(3):167-171.
9. **Waight DJ, Hijazi ZM:** Pediatric interventional cardiology: the cardiologist's role and relationship with paediatric cardiothoracic surgery. *Adv Card Surg* 2001;13:143-167.
10. **Andrews RE, Tulloh RM:** Interventional cardiac catheterization in congenital heart disease. *Arch Dis Child* 2004;89(12):1168-1173.
11. **Feltes TF, Bacha E et al.:** Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(22):2607-2652.
12. **Kang SL, Benson L:** Recent advances in cardiac catheterization for congenital heart disease. *F1000Res* 2018;7:370.
13. **Zampi JD, Whiteside W:** Innovative interventional catheterization techniques for congenital heart disease. *Transl Pediatr* 2018;7(2):104-119.



14. **Zablah JE:** Innovations in congenital interventional cardiology. *Pediatr Clin N Am* 2020;67(5):973-993.
15. **Kim SH:** Recent advances in pediatric interventional cardiology. *Korean J Pediatr* 2017;60(8):237-244.
16. **Abadir S, Sarquella BG, Mivelaz Y, Dahdah N, Miró J:** Advances in paediatric interventional cardiology since 2000. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102(6-7):569-582.
17. **Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F et al.,** Primer Grupo de Consenso Clínico SIBEN: Enfoque diagnóstico y terapéutico del *ductus* arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr (Barc)* 2008;69(5):454-481
18. **Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT et al.:** Patent *ductus arteriosus* of the preterm infant. *Pediatrics* 2020;146(5):e20201209.
19. **Philip R, Towbin JA, Sathanandam S et al.:** Effect of patent *ductus arteriosus* on the heart in preterm infants. *Congenit Heart Dis* 2019;14(1):33-36.
20. **Hamrick SE, Hansmann G:** Conducto arterioso persistente del lactante prematuro. *Pediatría* 2010;125(5):1020-1030.
21. **Sung SI, Chang YS, Kim J, Choi JH, Ahn SY et al.:** Evolución natural del conducto arterioso con tratamiento conservador no intervencionista en lactantes extremadamente prematuros nacidos a las 23-28 semanas de gestación. *PLoS One* 2019;14(2):e0212256
22. **Clyman RI:** Ibuprofen and patent *ductus arteriosus*. *N Engl J Med* 2000;343(10):728-730.
23. **Gillam KM, Hagadorn JI, Reese J:** Cierre farmacológico del conducto arterioso persistente: cuando el tratamiento todavía tiene sentido. *J Perinatol* 2019;39(11):1439-1441.
24. **Koehne PS, Bein G, Alexi MV, Weng Y, Bühner C et al.:** Patent *ductus arteriosus* in very low birthweight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. *J Perinat Med* 2001;29(4):327-334.
25. **Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F et al.:** Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent *ductus arteriosus* treated with indomethacin. *Ann Surg* 1996;224(3):350-355.
26. **Zbar RI, Chen AH, Behrendt DM, Bell EF, Smith RJ:** Incidence of vocal fold paralysis in infants undergoing ligation of patent *ductus arteriosus*. *Ann Thorac Surg* 1996;61(3):814-816.
27. **Zahn EM, Nevin P, Simmons C, Garg R:** A novel technique for transcatheter patent *ductus arteriosus* closure in extremely preterm infants using commercially available technology. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85(2):240-248.
28. **Sathanandam S, Balduf K, Chilakala S et al.:** Role of transcatheter patent *ductus arteriosus* closure in extremely low birth weight infants. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;93(1):89-96.
29. **Sathanandam S, Agrawal H, Chilakala S et al.:** Can transcatheter PDA closure be performed in neonates  $\leq 1,000$  grams? The Memphis experience. *Congenit Heart Dis* 2019;14(1):79-84.
30. **Sathanandam SK, Gutfinger D, O'Brien L et al.:** Amplatzer Piccolo Occluder clinical trial for percutaneous closure of the patent *ductus arteriosus* in patients  $\geq 700$  grams. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020;96(6):1266-1276.
31. **Francis E, Singhi AK, Lakshmivenkateshaiah S, Kumar RK:** Transcatheter occlusion of patent *ductus arteriosus* in pre-term infants. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(5):550-555.
32. **Zahn EM, Peck D, Phillips A et al.:** Transcatheter closure of patent *ductus arteriosus* in extremely premature newborns: early results and midterm follow-up. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9(23):2429-2437.
33. **Bentham J, Meur S, Hudsmith L, Archer N, Wilson N:** Echocardiographically-guided catheter closure of arterial ducts in small preterm infants on the neonatal intensive care unit. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77(3):409-415.
34. **Philip R, Rush Waller B, Agrawal V et al.:** Morphologic characterization of the patent *ductus arteriosus* in the premature infant and the choice of transcatheter occlusion device. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87(2):310-317.
35. **Sathanandam S, Gutfinger D, Morray B et al.:** Consensus guidelines for the prevention and management of periprocedural complications of transcatheter patent *ductus arteriosus* closure with the Amplatzer Piccolo Occluder in extremely low birth weight infants. *Pediatr Cardiol* 2021;42(6):1258-1274.
36. **Ansari MM, Cardoso R, García D, Sandhu S, Horlick E et al.:** Percutaneous pulmonary valve implantation: present status and evolving future. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(20):2246-2255.
37. **Virk SA, Liou K, Chandrakumar D, Gupta S, Cao C:** Percutaneous pulmonary valve implantation: a systematic review of clinical outcomes. *Int J Cardiol* 2015;201:487-489.

38. **Sinha S, Aboulhossn J, Levi DS:** Transcatheter pulmonary valve replacement in congenital heart disease. *Interv Cardiol Clin* 2019;8(1):59-71.
39. **Qureshi AM, Prieto LR:** Percutaneous pulmonary valve placement. *Texas Hear Inst J* 2015;42 (3):195-201.
40. **Biernacka EK, Ruzyllo W, Demkow M:** Percutaneous pulmonary valve implantation-state of the art and Polish experience. *Postep Kardiol Interwencyjnej* 2017;13(1):3-9.
41. **Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Hausse AO et al.:** Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation* 2000;102(7):813-816.
42. **Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Qureshi SA, le Bidois J, Iserin L et al.:** Percutaneous insertion of the pulmonary valve. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(10):1664-1669.
43. **Patrón CSA, Salgado SA, Antúnez SSP, Montalvo AJF, Meléndez UE et al.:** Experiencia inicial con el implante percutáneo de la válvula Melody® en un centro hospitalario de la Ciudad de México. *Arch Cardiol Méx* 2020;90(2):219-224.
44. **Walsh E, Saul JP, Treidman J:** *Cardiac arrhythmias in children and adults with congenital heart disease.* Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
45. **Niwa K, Warita N, Sunami Y, Shimura A, Tateno S et al.:** Prevalence of arrhythmias and conduction disturbances in large population-based samples of children. *Cardiol Young* 2004;14(1):68-74.
46. **Liu S, Joseph K, Lisonkova S, Rouleau J, van den Hof M et al.:** Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: a population-based cohort study. *Circulation* 2013;128(6):583-589.
47. **Kleinman CS, Nehgme R:** Cardiac arrhythmias in the human fetus. *Pediatr Cardiol* 2004;25(3):234-251.
48. **Durán R, Brotons D, Argüelles I, Concepción P:** Advances in pediatric cardiology and congenital heart diseases. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(Supl 1):15-26.
49. **Kaltman JR, Madan N, Vetter V, Rhodes L:** Arrhythmias and sudden cardiac death. En: Vetter VL: *Pediatric cardiology: the requisites in pediatrics.* Amsterdam, Mosby-Elsevier, 2006:171-194.
50. **Garson A, Moak JP, Friedman RA et al.:** Surgical treatment of arrhythmias in children. *Cardiol Clin* 1989;7:319-329.



## **CAPÍTULO XVI**

**Atención integral del paciente pediátrico que vive  
con virus de la inmunodeficiencia humana**

Iván Fernando Contreras Coronado, Rafael Tadeo Loeza Rodríguez



## INTRODUCCIÓN

**A**ctualmente las personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) enfrentan una serie de obstáculos que dificultan la adecuada aceptación de la enfermedad tanto por parte de las personas que los rodean como por ellos mismos.

La desigualdad social, la marginación y la estigmatización de la enfermedad y de quienes la padecen son parte de dichos obstáculos.

Una parte integral de los Objetivos de Desarrollo Sostenible, que los Estados miembros de las Naciones Unidas aprobaron en 2015, incluyen poner fin a la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) para 2030.

Con base en los conceptos de igualdad y responsabilidad compartida, y con fundamento en el artículo 4° de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, que expresa que toda persona tiene derecho a la salud, México busca ampliar a través de sus instituciones los servicios para llegar a poblaciones clave, ofreciéndoles prevención y tratamiento del VIH y otras enfermedades de transmisión sexual.

La adecuada atención de esta patología implica el manejo integral de las personas que la padecen. El tratamiento antirretroviral prescrito por el médico infectólogo es insuficiente si no esté acompañado de la valoración nutricional, el acompañamiento psicológico, la intervención de trabajo social en el entorno familiar y la difusión de información a la población general para lograr erradicar la discriminación.

## EPIDEMIOLOGÍA

Desde el inicio de la pandemia, a mediados de la década de 1980, la Organización de las Naciones Unidas, junto con la Organización Mundial de la Salud, formaron el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) y han reportado aproximadamente 32 millones de muertes atribuibles al VIH a nivel mundial. Actualmente 37.8 millones de personas viven con el VIH, de las cuales 1.8 millones son niños y 8.1 millones son sujetos que no saben que lo padecen.

Los grupos de mayor riesgo de contraer la infección son principalmente:

- Hombres que tienen sexo con otros hombres.



- Usuarios de drogas intravenosas.
- Personas en prisión y sus contactos.
- Trabajadores sexuales.
- Personas transgénero.
- Amas de casa.

Los hijos de mujeres que viven con VIH son otro grupo con alto riesgo de infección. Afortunadamente, uno de los más grandes éxitos es la respuesta positiva a las campañas de erradicación de esta forma de transmisión, debido principalmente al diagnóstico materno oportuno y a las guías de tratamiento del recién nacido con riesgo de infección. El colectivo ONUSIDA propuso en 2014 “Los objetivos del milenio”, un programa en el que se pretendía contribuir al fin de la pandemia; dichos objetivos inicialmente consistían en que:

- 90% de las personas que viven con VIH conocieran su estado serológico.
- 90% de las personas que conocen su estado serológico recibieran tratamiento antirretroviral.
- 90% de las personas que recibieran tratamiento antirretroviral presentaran cargas virales indetectables.

Desafortunadamente, en 2020 el ONUSIDA reportó que de esta población sólo 81% conocen su estado serológico, 67% tienen acceso a tratamiento y 59% se encuentran en supresión virológica. Esto significa que el enfoque actual no está dando suficientes resultados. Si bien se han logrado algunos avances, como lo comentado en la transmisión perinatal, se sigue olvidando a los grupos de población marginal, el estigma de la enfermedad sigue presente y se sigue luchando por usar adecuadamente los recursos para garantizar un mayor impacto.

La población adolescente constituye uno de estos grupos marginales, pues de 2005 a 2012 hubo un incremento de hasta 50% de mortalidad. El VIH fue la segunda causa de muerte en el mundo y la primera causa de muerte en África en ese grupo poblacional.

En la población pediátrica se debe priorizar el diagnóstico temprano, ya que presenta un pico de mortalidad entre los dos y los tres meses de vida. En años recientes 40% de los niños fueron diagnosticados a tiempo en 21 países, < 1/10 niños tuvieron acceso a una prueba; sin embargo, este grupo tiene opciones de tratamiento limitadas, debido a la falta de presentaciones pediátricas.

En Latinoamérica se reportó un incremento de 21% de infecciones desde 2010; 77% de las personas que viven con el VIH conocen su estado, 60% se encuentran en terapia antirretroviral y sólo 53% no han sido detectadas.

Diversas encuestas reportan que hasta uno de cada tres adultos presentan actitudes de discriminación hacia las personas que viven con VIH. Por otro lado, las muertes relacionadas con el VIH disminuyeron 8% desde 2010 y la tasa de transmisión madre-hijo se redujo de 20 a 15% entre 2010 y 2019.

El Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH/SIDA de México reportó hasta el primer trimestre de 2019 un total de 205,351 personas viviendo con VIH, de las cuales 4,006 corresponden a la población pediátrica (de 0 a 14 años), representando 2.1% del total. Se estima que hasta el corte de 2018 existían 2,644 casos nuevos de VIH/SIDA diagnosticados, de los cuales 20 fueron menores de 14 años de edad.

En el occidente del país el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente brinda atención a 42 pacientes pediátricos originarios de los estados de Jalisco, Colima, Michoacán, Nayarit, Baja California y Sinaloa. La Clínica de VIH del Hospital de Pediatría cuenta con 92% de sus pacientes en supresión viral, 100% de acceso a fármacos antirretrovirales, manejo conjunto con los servicios de nutrición, psicología, psiquiatría y trabajo social, y diariamente se difunde información en la población hospitalaria (pacientes con otras patologías y personal de salud) respecto a la meta de cero discriminación.

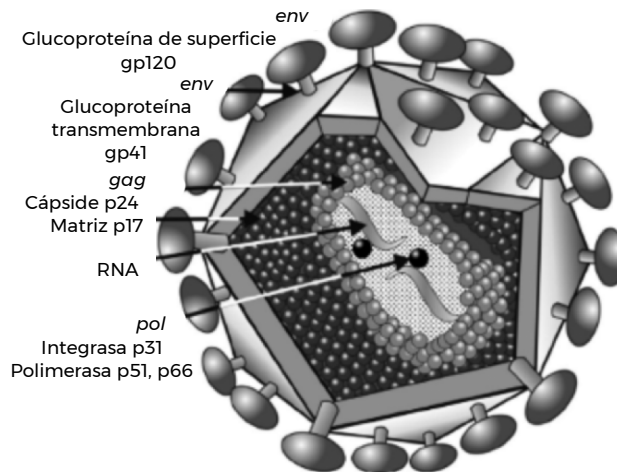


Figura XVI-1.

## VIROLOGÍA

El VIH es un retrovirus perteneciente al género *Lentivirus* y a la familia *Retroviridae*, los cuales se caracterizan por ser virus de RNA de cadena sencilla con envoltura. Los lentivirus típicamente muestran un curso crónico de la enfermedad, con un largo periodo de latencia. Se replican por medio de intermediarios de DNA ya que codifican una enzima conocida como transcriptasa inversa, una DNA polimerasa dependiente de RNA, la cual convierte el genoma RNA en una copia de DNA de doble cadena que más tarde se integra en el cromosoma del hospedero, lo que lo hace extremadamente difícil de erradicar con las terapias actuales.

En la actualidad se conocen dos variedades virales: VIH-1 y VIH-2, que filogenéticamente tienen una similitud de 60%. El VIH-1 es el causante de la pandemia mundial de SIDA; el VIH-2, aunque también puede producir SIDA, se considera menos patógeno, menos transmisible y se encuentra confinado principalmente a las zonas del África Occidental.

El VIH-1 tiene forma de esfera con un diámetro de 100 a 120 nm. Posee una envoltura que consiste en una bicapa lipídica tomada de la membrana de la célula humana durante el proceso de gemación de nuevas partículas virales, glucoproteínas que consisten en glucoproteína 120 o de superficie (gp120), y un tronco de tres moléculas llamadas glucoproteína 41 (gp41) o simplemente conocidas como transmembranas. Fuera de la membrana, el virus posee receptores para CD4<sup>+</sup> y receptores de quimiocina, llamados CCR5 y CXCR4, que actúan como correceptores en la unión celular. Entre la envoltura y el núcleo se encuentra la matriz, formada principalmente por la proteína p17.

El nucleoide central o nucleocápside es una estructura tubular proteica que alberga en su interior la información genética en dos cadenas idénticas de RNA. En el núcleo se encuentran la proteína p7 y las principales proteínas estructurales del núcleo, la p24 y la p6. También contiene tres enzimas esenciales para la replicación viral: transcriptasa inversa, proteasa e integrasa (figura XVI-1).

### Ciclo de replicación

Se sabe que el principal receptor del VIH es el CD4, que se expresa en la superficie de los linfocitos T, los monocitos, los macrófagos y las células dendríticas. También requiere un correceptor para lograr entrar en la célula huésped, que típicamente son los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4. Diferentes variantes usan una u otra quimiocina, y algunas pueden usar cualquiera de las



dos. CCR5 y CXCR4 se expresan diferencialmente en algunos subtipos de células T, con CCR5 expresado en altos niveles en linfocitos T de memoria, pero no en linfocitos T vírgenes, que expresan CXCR4 o ambos. CCR5 también se expresa en los macrófagos y las células dendríticas.

Los viriones retrovirales se absorben a los receptores de la membrana celular e ingresan en la célula por fusión directa entre la envoltura viral y la membrana plasmática de la célula hospedera. En el caso del VIH-1, la proteína de unión del virión es la glucoproteína gp120 y el receptor celular es la molécula CD4 con uno de los receptores de quimiocina —CCR5 o CXCR4— que actúan como correceptores. Estos receptores y correceptores se encuentran principalmente en la membrana plasmática de los linfocitos T CD4, en las células de linaje monocito-macrófago y en algunas otras células blanco, como las células de Langerhans, las dendríticas y las de la microglía. Esta unión o acoplamiento origina un cambio conformacional en gp120, que permite plegarse a gp41, permitiendo el ingreso y la fragmentación de la nucleocápside, lo que da paso a la liberación de los componentes genéticos-enzimáticos/RNA.

Poco después de ser liberado el RNA en el citoplasma celular, la transcriptasa reversa comienza el proceso de retrotranscripción o transformación de RNA viral a DNA viral, con la formación del RNA viral en una cadena complementaria de DNA, dando origen a una doble hélice de RNA-DNA. Posteriormente se separa la doble cadena de RNA-DNA, eliminando la cadena simple de RNA, y ocurre la síntesis de una secuencia consenso a la secuencia simple de nucleótidos retrotranscrita, formando una cadena útil de DNA viral. La integrasa crea extremos cohesivos en la cadena de DNA viral, permitiendo la integración del genoma del virus a la célula huésped; una vez que ocurre este paso el genoma viral se vuelve parte del genoma celular y la célula se infecta de manera permanente, finalizando así la primera mitad de su ciclo replicativo.

La segunda etapa del ciclo biológico comprende desde la biosíntesis de los componentes virales hasta la salida de los viriones. Inicia la transcripción del provirus, en el que el RNA generado es procesado en el núcleo y transportado al citoplasma, donde se traduce y da origen a las distintas proteínas virales, que viajan hasta los centros de ensamblaje para formar los nuevos viriones. Una enzima fundamental en la formación de los viriones es la proteasa viral, la cual provoca la ruptura de la poliproteína Gag en proteínas de la cápside y de la poliproteína Pol, precursora de las enzimas virales del VIH-1 (proteasa, integrasa y transcriptasa reversa).

La maduración final de los viriones y el ensamblaje correcto de las proteínas virales se producen al final del ciclo de infectivo, cuando este complejo neoformado abandona la célula, llevándose consigo un fragmento membranaral.

## DIFERENCIAS CON LA POBLACIÓN ADULTA

Es bien conocido que la fisiología del paciente pediátrico es diferente de la del adolescente y del adulto, y la infección por VIH no es la excepción. Algunas de las diferencias más notables son:

- Los niños menores de un año de edad tienden a progresar más rápido, debido a la mayor cantidad de células inmunitarias que el VIH puede infectar, por lo que de 20 a 30% mueren durante el primer año de vida.
- El sistema inmunitario inmaduro del paciente pediátrico permite una respuesta inmunitaria retardada o disminuida, por lo que las cargas virales plasmáticas declinan más lentamente; además, debido a la oscilante cantidad de linfocitos en los pacientes menores de 12 años de edad, se deben monitorear los linfocitos T CD4 en porcentajes y no en cantidad total.

## TRANSMISIÓN DE MADRE A HIJO

La mayoría de las infecciones pediátricas por VIH se producen por transmisión de madre a hijo en tres puntos temporales distintos: el útero (30%), el intraparto (70%) o la leche materna. En ausencia



de cualquier intervención, las tasas de transmisión oscilan entre 15 y 45%; sin embargo, las intervenciones eficaces permiten reducir esas cifras a niveles menores de 5%. La Organización Mundial de la Salud considera aceptable una tasa de transmisión vertical del VIH menor de 2%.

Los niveles maternos de VIH son un factor de riesgo importante para todas las formas de transmisión; sin embargo, la mayoría de los niños nacidos de mujeres con carga viral alta y recuento de células T CD4 bajo no se infectan.

La transmisión transplacentaria del VIH es la forma menos frecuente del contagio de madre a hijo. A pesar de la exposición continua y prolongada al virus por el intercambio bidireccional celular entre la madre y el feto, sólo de 5 a 10% de los niños se infectan. Esta transmisión es factible de acuerdo con los niveles de carga viral materna.

La patogenia es multifactorial, e incluye las microtransfusiones sanguíneas durante la contracción uterina, la presencia de corioamnionitis, que condiciona un mayor proceso inflamatorio y una mayor susceptibilidad a la infección; y el ascenso del virus a través de secreciones vaginales.

En ausencia de profilaxis antirretroviral la mayoría de las transmisiones del VIH ocurren en el momento del parto; es incierto si esto se debe a la transferencia transplacentaria del virus durante el parto o a la exposición infantil a secreciones maternas y sangre en el momento del nacimiento. Adicionalmente, las citocinas inflamatorias y las quimiocinas presentes en la placenta de madres que transmitieron el virus de forma intrauterina no se encuentran presentes en la placenta de los casos de transmisión durante el trabajo de parto, sugiriendo un mecanismo diferente de transmisión, que es poco probable que sea transplacentario.

Algunos factores aumentan el riesgo de transmisión del VIH intraparto, como la adquisición reciente del virus por una mayor exposición viral y el decremento de la respuesta inmunitaria materna, la carga viral elevada, el uso materno de drogas intravenosas, la presencia concomitante de enfermedades de transmisión sexual, el bajo conteo de CD4<sup>+</sup>, la corioamnionitis, la ruptura prolongada de membranas, las úlceras genitales maternas y la candidiasis vaginal. En cuanto a los factores propios del recién nacido, se encuentran el bajo peso y la prematuridad.

Una característica única de la transmisión pediátrica es que generalmente ocurre en presencia de anticuerpos específicos para el VIH. Durante el tercer trimestre de gestación la inmunoglobulina materna G (IgG) se transfiere de forma transplacentaria, de modo que al término de la gestación los niveles infantiles son equivalentes o mayores a los de la circulación materna. Respecto a la lactancia materna, se estima que al menos uno de cada cinco recién nacidos se infecta a través de la leche materna; la transmisión del VIH-1 mediante el seno materno, al igual que la transmisión sexual, dependen de una disrupción de una barrera epitelial.

## CLÍNICA

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana implica una amplia gama de consecuencias clínicas que comprende desde el estado de portador asintomático hasta enfermedades oportunistas que ponen en peligro la vida del paciente.

Sin tratamiento, la historia natural de la infección por VIH conlleva una inmunosupresión causada por una depleción de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, la cual predispone al paciente a padecer infecciones oportunistas y tumores de alto grado de malignidad, presentando altas tasas de mortalidad infantil, principalmente en los primeros cinco años de vida. Puede existir un periodo de latencia clínica prolongado, durante el cual muchos pacientes desconocen que tienen la infección.

En el momento de nacer sólo una pequeña cantidad de bebés presentan signos de infección por el VIH; sin embargo, se estima que entre 80 y 90% de los niños ya habrán presentado manifestaciones clínicas al año de vida. La infección por el VIH causa tres tipos principales de manifestaciones: enfermedad viral aguda, que se observa en las primeras semanas de la infección y se asocia a una carga viral elevada y una gran respuesta inmunitaria por parte del huésped; procesos mediados in-



munitariamente relacionados con las respuestas del huésped ante la infección viral crónica; y enfermedades oportunistas debidas a la alteración de las respuestas del huésped. Entre los niños infectados por VIH verticalmente existe una considerable variabilidad en cuanto a las manifestaciones clínicas, la progresión de la enfermedad, la inmunosupresión y la mortalidad, habiéndose descrito dos patrones clínicos y de progresión en los niños no tratados:

- **Inicio lentamente progresivo:** es la forma más frecuente de presentación del VIH y ocurre en acerca de 80% de casos. El sistema inmunitario de estos pacientes es capaz de iniciar una respuesta inmunitaria eficaz contra el VIH, la cual brinda protección durante varios años, por lo que suelen presentar signos inespecíficos de la infección en los primeros 12 meses de vida; tras este periodo suelen permanecer asintomáticos durante dos a cinco años, y a partir de entonces se produce un deterioro inmunitario progresivo con predisposición a las infecciones oportunistas. Cerca de 11% de estos niños pueden permanecer hasta los ocho años asintomáticos e inmunitariamente competentes.
- **Inicio precoz:** se presenta entre 26 y 38% de los niños infectados por el VIH; debuta con sintomatología grave durante los primeros meses de vida; 80% de ellos fallecen antes de los dos años por infecciones oportunistas e infecciones bacterianas graves, presentando una supervivencia menor de 10% a los cinco años de evolución de la enfermedad. Se postula que esos niños han adquirido la infección intraútero con afectación severa del timo y del sistema inmunitario inmaduro del recién nacido, favoreciendo el desarrollo de infecciones graves los primeros meses de vida.
- **Síndrome retroviral agudo:** es la manifestación inicial de la infección por el VIH en la mitad o en los dos tercios de las personas recientemente infectadas.

Las características clínicas del síndrome retroviral agudo son inespecíficas y variables. El inicio de la enfermedad es de una a seis semanas tras la exposición al virus, pero tiene un valor máximo a las tres semanas. Los síntomas predominantes son fiebre, diaforesis, malestar general, mialgias, anorexia, náuseas, diarrea, faringitis no exudativa, cefalea, fotofobia y meningismo. Dos tercios de ellos pueden cursar con exantema troncular, maculopapular, similar a la roséola o urticariforme. Una minoría de los pacientes presentan signos neurológicos además de meningitis, entre los que se encuentran encefalitis, neuropatía periférica y polineuropatía ascendente (síndrome de Guillain-Barré). La exploración física revela la presencia de linfadenopatía cervical, occipital o axilar, exantema y, con menos frecuencia, hepatoesplenomegalia. Por lo general los síntomas se resuelven en 10 a 15 días.

Se debe sospechar infección por VIH en un niño si se encuentra:

- Retraso pondoestatural.
- Retraso mental.
- Linfadenopatía generalizada persistente.
- Hepatomegalia/esplenomegalia.
- Infecciones bacterianas recurrentes.
- Diarrea crónica.
- Síndrome febril prolongado.
- Herpes zoster recurrente.
- Candidiasis orofaríngea persistente.
- Hipertrofia parotídea prolongada y recurrente.
- Infecciones recurrentes, dermatitis seborreica grave.
- Proteinograma con hipergammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia.
- Trombocitopenia.
- Linfopenia.

Cuadro XVI-1.

Generación	1ª generación (1985)	2ª generación (1987)	3ª generación (1991)	4ª generación (1997)	5ª generación (2015)
Sensibilidad	De 95 a 98%	> 99%	> 99.5%	99.5%	99.5%
Especificidad	99%	> 99.5%	> 99.5%	> 99.8%	100%
Ventana negativa	De 8 a 10 semanas	De 4 a 6 semanas	De 2 a 3 semanas	2 semanas	2 semanas
Detecta	IgG anti-VIH 1	IgG anti-VIH 1/2	IgG e IgM anti-VIH 1/2 y grupo O	IgG e IgM anti-VIH 1/2, grupo O; antígeno p24	IgG e IgM anti-VIH 1/2, grupo O; antígeno p24

IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico oportuno de la infección por VIH es crucial para frenar la epidemia; debido a la elevada mortalidad en el primer año de vida se considera una prioridad en salud pública.

Es importante conocer los tiempos de positivización de las pruebas diagnósticas siguiendo a la primoinfección, lo que ayudará a entender un poco mejor las pruebas de diagnóstico.

Después de la primoinfección aparecen marcadores específicos de VIH-1 en la sangre en el siguiente orden cronológico: RNA VIH (de 10 a 12 días), antígeno p24 (de 16 a 22 días), anticuerpos IgM VIH-1 (de 22 a 35 días), y anticuerpos IgG VIH-1 (después de 35 días). Se pueden clasificar en ensayos virológicos y serológicos.

Los ensayos serológicos han sido agrupados informalmente en generaciones basadas en el fundamento de la prueba (cuadro XVI-1).

Pruebas antígeno-anticuerpo:

- Detectan antígeno p24.
- Detectan VIH aproximadamente una semana después de la detección del RNA viral.
- Detectan VIH hasta una semana previa a la aparición de anticuerpos IgG/IgM.
- Es la prueba de escrutinio recomendada.

Pruebas de anticuerpos:

- Las pruebas basadas en IgG/IgM se vuelven positivas aproximadamente a los 23 días posinfección.
- Las pruebas de anticuerpos IgG y las pruebas rápidas pueden volverse positivas hasta cuatro a cinco semanas después de la infección.
- Se pueden alterar en presencia de TAR previo a la seroconversión.

Los ensayos virológicos consisten en pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de RNA-VIH y DNA-VIH. Los ensayos más recomendados son la PCR de DNA y la PCR de RNA cuantitativa (carga viral). Son los métodos de elección en los neonatos y los lactantes menores de 18 meses de vida con exposición perinatal y posnatal. La sensibilidad del PCR-RNA es de 25 a 58% en las primeras semanas de vida, pero cerca de los tres meses se incrementa de 90 a 100%.

## PROTOCOLO DE ATENCIÓN DE INFANTES MENORES DE 18 MESES DE EDAD EXPUESTOS AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El diagnóstico en pediatría se debe diferenciar entre los menores de 18 meses y los mayores de esta edad.

Cuadro XVI-2.

Bajo riesgo de transmisión		
Criterios de riesgo	Escrutinio con cargas virales	Profilaxis
Niños cuya madre:		
• Recibió TAR antes o durante el embarazo (> 10 SDG)	De 14 a 21 días	Zidovudina 4 semanas + TMP/SMX 5 mg/kg/dosis 3 veces por semana
• Supresión virológica (< 50 copias, ~36 SDG) y	De 1 a 2 meses	
• Adherentes a TAR	De 4 a 6 meses	
Alto riesgo de transmisión		
Criterios de riesgo	Escrutinio con cargas virales	Profilaxis
• Madres sin control prenatal	Nacimiento:	Zidovudina + lamivudina 4 semanas + nevirapina 2 semanas o zidovudina 4 semanas + nevirapina 3 dosis
• Sin TAR durante el embarazo ni el parto	De 14 a 21 días	Junto con:
• Diagnóstico y tratamiento tardíos	De 1 a 2 meses	TMP/SMX 5 mg/kg/dosis 3 veces por semana
• Cargas virales detectables	De 2 a 3 meses	Hasta descartar virológicamente la infección
• Síndrome retroviral agudo durante el embarazo/enfermedad avanzada	De 4 a 6 meses	Si sólo hay zidovudina, administrarla 6 semanas, aunque no se empleen nevirapina o lamivudina

SDG: semanas de gestación; TAR: terapia antirretroviral; TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoxazol.

No se recomiendan los ensayos serológicos de antígeno-anticuerpo en los menores de 18 meses de vida, debido a que puede haber paso de anticuerpos maternos de manera transplacentaria, los cuales pueden permanecer positivos incluso hasta los 24 meses de vida y generar pruebas serológicas falsas positivas.

La prueba ideal en el grupo de pacientes menores de 18 meses es la carga viral, y una alternativa válida es la PCR cualitativa.

Los tiempos para llevar a cabo estas pruebas son:

- De 14 a 21 días.
- De uno a dos meses.
- De cuatro a seis meses.

Se debe estratificar el riesgo de transmisión de infección y otorgar la profilaxis necesaria, como se muestra en el cuadro XVI-2. En los niños con alto riesgo de infección perinatal se recomienda realizar pruebas virológicas al nacer o lo más cercano al nacimiento, para identificar una infección intrauterina. Es importante notar que al tomar una muestra en el momento del nacimiento se debe realizar una prueba por punción, no de cordón umbilical.

En caso de que el menor reciba atención médica después del periodo neonatal se deberá iniciar el protocolo con carga viral el momento en que se incorpora a la asistencia médica.

Ante una prueba virológica positiva hay que repetirla y confirmarla lo más pronto posible con una nueva carga viral.

Los criterios de diagnóstico en el menor expuesto a VIH por vía perinatal se consideran de la siguiente manera:

- Infectado: dos pruebas virológicas positivas en muestras diferentes.
- Presuntamente no infectado, no amamantado: dos pruebas virológicas negativas a las dos y cuatro semanas de vida, respectivamente, o una prueba virológica negativa entre ocho semanas y seis meses de vida, o una prueba de anticuerpos negativa después de seis meses de vida.
- Exclusión definitiva, no amamantado: dos o más pruebas virológicas negativas entre uno y cuatro meses de vida, o dos pruebas de anticuerpos negativas después de seis meses de vida.

Algunos expertos sugieren documentar la ausencia de infección con una prueba negativa de anticuerpos entre los 12 y los 18 meses de edad; sin embargo, no está recomendado realizarla de manera rutinaria.

Una vez realizado el diagnóstico de infección por VIH (en cualquier grupo etario) se debe realizar la estadificación propuesta por los *Centers for Disease Control and Prevention* de manera clínica (N, A, B, C) e inmunitaria (1, 2, 3); se trata de una escala pronóstica, ya que evalúa la gravedad y el riesgo de progresión de la enfermedad.

- **Categoría N:** asintomático
- **Categoría A:** síntomas leves en los niños con dos o más de las alteraciones enumeradas a continuación, pero sin ninguna de las alteraciones enumeradas en las clases B y C:
  - Linfadenomegalias ( $\geq 0.5$  cm en más de dos sitios; si son bilaterales se considera un sitio).
  - Hepatomegalia.
  - Esplenomegalia.
  - Dermatitis.
  - Hipertrofia parotídea.
- **Categoría B:** síntomas moderados en niños con síntomas diferentes de los enumerados en las clases A y C, que son atribuibles a infección por VIH:
  - Anemia ( $< 8$  g%), neutropenia ( $< 1,000/\text{mm}^3$ ) y trombocitopenia ( $< 100,000/\text{mm}^3$ ) que persisten 30 días o más.
  - Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis (un único episodio).
  - Candidiasis orofaríngea (muguet) persistente durante más de dos meses en los niños mayores de seis meses.
  - Miocardiopatía. Infección por citomegalovirus que comienza antes del mes de edad.
  - Diarrea recurrente o crónica.
  - Hepatitis.
  - Estomatitis recurrente por virus del herpes simple: más de dos episodios en un año.
  - Bronquitis, neumonitis o esofagitis por virus del herpes simple, que comienzan antes del mes de edad.
  - Más de un episodio de infección por herpes zoster o infección que compromete más de un dermatoma.
  - Leiomiosarcoma. Neumonía intersticial linfoidea o hiperplasia pulmonar linfoidea.
  - Nefropatía.
  - Nocardiosis.
  - Fiebre persistente ( $> 1$  mes).
  - Toxoplasmosis que comienza antes del mes de edad.
  - Varicela complicada.
- **Categoría C:** enfermedades oportunistas defensorias de SIDA:
  - Infección bacteriana grave, múltiple o recurrente (en niños  $< 6$  años).
  - Candidiasis esofágica o pulmonar (bronquios, tráquea, pulmones).
  - Cáncer cervical invasivo ( $\geq 6$  años).
  - Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar.

- Criptococosis extrapulmonar
- Criptosporidiosis o isosporidiasis crónica intestinal que persista por más de un mes.
- Enfermedad por citomegalovirus que inicia después del primer mes de vida en un sitio diferente del bazo, el hígado o los ganglios linfáticos.
- Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de la visión).
- Encefalopatía atribuible a VIH: presencia de al menos uno de los siguientes hallazgos progresivos durante mínimo dos meses, en ausencia de una enfermedad concomitante diferente de la infección por VIH, que pudiera explicarlos:
- Falla en la adquisición de pautas madurativas, pérdida de pautas ya adquiridas o pérdida de la capacidad intelectual medida por tablas estándar de desarrollo o pruebas neuropsicológicas.
- Disminución del crecimiento cerebral o microcefalia adquirida demostrada por mediciones del perímetro cefálico, o atrofia cerebral demostrada por tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear (para los niños < 2 años se requieren controles por imágenes seriados).
- Déficit motores simétricos adquiridos, manifestados por dos o más de los siguientes ítems: paresias, reflejos patológicos, ataxia y trastornos de la marcha.
- Infección por virus del herpes simple con úlceras mucocutáneas que persistan más de un mes o bronquitis, neumonitis o esofagitis en bebés mayores de un mes de edad.
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar.
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma primario en el cerebro.
- Linfoma de Burkitt, inmunoblástico o de células grandes, de células B o de fenotipo inmunitario desconocido.
- *Mycobacterium tuberculosis* en cualquier sitio, pulmonar, diseminado o extrapulmonar.
- *Mycobacterium*, otras especies o especies no identificadas, diseminadas o extrapulmonares.
- Complejo *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium kansasii* diseminado o extrapulmonar.
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.
- Neumonía recurrente (> 6 años)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Septicemia por *Salmonella* recurrente.
- Toxoplasmosis cerebral en mayores de un mes de edad.
- Síndrome de desgaste en ausencia de una enfermedad diferente de la infección por VIH:
- Pérdida de peso > 10%.
- Cruce hacia abajo de al menos 2 percentiles en tablas de peso/edad en un niño de un año de edad o más.
- Menor percentil 5 en las tablas de peso/talla en dos mediciones consecutivas separadas por 30 días o más (cuadros XVI-3 y -XVI-4).

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la infección por VIH ha evolucionado y progresado significativamente desde que la *Food and Drug Administration* aprobó en 1987 el primer antirretroviral, la zidovudina, un inhibidor de la transcriptasa inversa. Al principio de la epidemia la única opción terapéutica disponible era optimizar el manejo de las infecciones oportunistas. Después se desarrollaron diferentes clases de antirretrovirales, con mecanismos de acción con objetivo en prácticamente todos los pasos de la replicación viral, los cuales constituyen la base de la terapia antirretroviral de gran actividad, induciendo una marcada supresión de la viremia y recuperación del sistema inmunitario, lo que ha

**Cuadro XVI-3. Tabla de categorías inmunitarias basadas en el recuento y el porcentaje de linfocitos T CD4+ en menores de 13 años de edad**

Edad	< 12 meses		De 1 a 5 años		De 6 a 12 años	
	No. CD4+	%	No. CD4+	%	No. CD4+	%
1	> 1,500	> 25	> 1,000	> 25	> 500	> 25%
2	De 750 a 1,499	De 15 a 24	De 500 a 999	De 15 a 24	De 200 a 499	De 15 a 24%
3	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15%

incrementado notablemente la sobrevida, disminuido las infecciones oportunistas y mejorado el desarrollo psicomotor y la calidad de vida de los pacientes pediátricos que viven con VIH.

En 2008 se realizó el estudio de cohorte sudafricano conocido como CHER; se trata de un ensayo clínico con dos brazos: en el que se inició la TAR en niños de 6 a 12 semanas de vida con diagnóstico de VIH adquirido de manera perinatal, con conteo de CD4+ mayor de 25% (grupo temprano) y un grupo diferido en el que recibirían TAR si el conteo de CD4+ caía por debajo de 20% o si se cumplían ciertos criterios clínicos. En dicho estudio se dio un seguimiento de 40 semanas y se inició la TAR en 66% de los niños del grupo diferido.

Veinte niños fallecieron en el grupo diferido, a diferencia de 10 en el grupo de TAR temprana, y 32 niños progresaron a enfermedad en el grupo diferido vs. 16 en el grupo de TAR temprano, por lo que se llegó a la conclusión de que el diagnóstico y el tratamiento temprano de VIH redujo 76% la mortalidad y 75% la progresión de la enfermedad.

Por otro lado, el estudio PREDICT incluyó niños de 1 a 12 años y se observó que el riesgo de progresión es muy bajo en los niños que recibían tratamiento oportuno; en los niños mayores de 10 años no hubo diferencias en la mortalidad o el crecimiento.

Otros de los beneficios del inicio de TAR temprano es que preserva las funciones motoras y de neurodesarrollo; de igual forma, el inicio de la terapia en presencia de conteos de linfocitos T CD4+ altos se ha asociado a la presencia de menos mutaciones de resistencia a los fármacos, además de que preserva la función inmunitaria.

De esta manera, la recomendación actual es que todos los niños inicien con TAR de manera oportuna, independientemente del estado clínico, inmunitario o virológico. Diversos estudios han demostrado su beneficio, en especial dentro del primer año de vida, en el que se asocia a una disminución del tamaño de los reservorios virales, lo que disminuiría de manera secundaria la inflamación persistente y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, renales, hepáticas y neurológicas, y la malignidad.

En resumen, los objetivos de la TAR se pueden clasificar de la siguiente manera:

**Cuadro XVI-4. Tabla de clasificación clínica inmunitaria de niños con infección por VIH**

Categoría inmunitaria	Categorías clínicas			
	N: asintomáticos	A: leves	B: moderados	C: graves
1	N1	A1	B1	C1
2	N2	A2	B2	C2
3	N3	A3	B3	C3



- Clínicos:
  - Disminuir la morbilidad y la mortalidad relacionada con el VIH.
  - Disminuir o evitar las hospitalizaciones, infecciones oportunistas y otras complicaciones por VIH.
  - Mejorar o mantener el desarrollo físico y la función neurocognitiva.
- Inmunitarios: preservar y restaurar el sistema inmunitario (incremento de linfocitos CD4+).
- Viroológicos:
  - Lograr una carga viral indetectable.
  - Prevención de la transmisión de VIH en adolescentes con actividad sexual.

Si bien son muchos los beneficios de iniciar la TAR de manera temprana, se deben tomar ciertas consideraciones antes de iniciar el manejo en niños, como:

- Presencia de mutaciones.
- Disponibilidad de formulaciones apropiadas para niños.
- Potencia, complejidad y efectos secundarios.
- Efecto de elección de un esquema inicial y su impacto en las opciones terapéuticas futuras.
- Historial de empleo de fármacos antirretrovirales.
- Comorbilidades.
- Estado de madurez sexual.
- Interacciones potenciales con otros medicamentos.

De igual manera, es siempre importante informar esto al cuidador primario y considerar otros factores externos que pudieran llevar a un diferimiento del TAR, tales como los factores psicosociales o clínicos tanto del cuidador como del niño.

Si por alguna razón se debe diferir el inicio del TAR (entre las causas más comunes se encuentran el rechazo al diagnóstico y al tratamiento, la alteración en la dinámica familiar o la ausencia de un cuidador primario), se deberá continuar educando a la familia o al nuevo cuidador para superar las barreras del tratamiento, así como asegurar la atención clínica y monitorear los estados clínico, inmunitario y virológico al menos cada tres o cuatro meses. El tratamiento se deberá iniciar de inmediato en caso de:

- Incremento de la carga viral.
- Disminución de los niveles de linfocitos T CD4+.
- Desarrollo de los síntomas relacionados con infecciones oportunistas.
- Mejoría en la capacidad del cuidador para adherirse a los esquemas de tratamiento.

En cuanto a los tratamientos disponibles, hay varias familias de antirretrovirales con diferentes mecanismos de acción (implícitos en su nombre); cada una tiene fármacos con características específicas, que junto con los puntos considerados previamente ayudarán a armar de una manera eficaz y personalizada el mejor tratamiento posible. Actualmente en México existen diferentes opciones de tratamiento con base en los siguientes medicamentos:

- Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos o nucleótidos: como abacavir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil fumarato y zidovudina.
- Inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos o nucleótidos: doravirina, efavirenz, etravirina, nevirapina y rilpivirina.
- Inhibidores de la proteasa: atazanavir, darunavir y lopinavir/ritonavir.
- Inhibidores de la integrasa; bictegravir, cabotegravir y dolutegravir.
- Inhibidores de entrada y fusión: fostemsavir, ibalizumab y maraviroc.
- Potenciadores farmacológicos: cobicistat (/c) y ritonavir (/r).



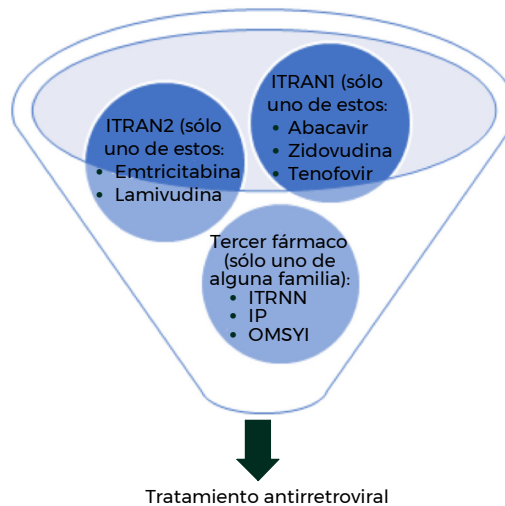


Figura XVI-2.

Un régimen antirretroviral en el paciente que nunca ha recibido esta modalidad debería consistir en dos inhibidores análogos de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa reversa (el *backbone* o columna vertebral del tratamiento), más un tercer fármaco activo del resto de las familias previamente comentadas en la figura XVI-2.

Entre los esquemas de tratamiento están:

- **Tratamientos preferentes:**
  - Eficacia óptima y duradera.
  - Toxicidad aceptable.
  - Facilidad de uso.
  - Seguridad y adecuada exposición al fármaco.
- **Tratamientos alternativos:**
  - Eficaces, pero con desventajas, en comparación con los preferentes.
  - Menos efectivos o duraderos.
  - Consideraciones de toxicidad, dosis, formulación, interacciones o administración específicas.
  - Experiencia limitada en niños.

En el cuadro XVI-5 se enumeran los esquemas de TAR recomendados en pediatría.

Si el tratamiento se difiere por solicitud de la persona responsable del niño, por circunstancias clínicas o por algún problema familiar o psicológico, se debe mantener una vigilancia estrecha del paciente en consulta y determinar el conteo frecuente de linfocitos T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> y la carga viral cada tres o cuatro meses. En caso de presentar disminución de CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, desarrollo de síntomas o aumento de la carga viral se deberá iniciar el tratamiento inmediatamente.

## SEGUIMIENTO

El seguimiento clínico se recomienda con la siguiente periodicidad:

- Semanalmente durante el primer mes del inicio de la TAR.
- Una vez por mes durante el primer año de vida.

Cuadro XVI-5.

Edad	Tercer componente	Backbone (columna vertebral)
RN hasta ≤ 14 días	Nevirapina	AZT + 3TC
> 14 días a < 3 años	Preferido	Preferido
	DTG (> 4 semanas y > 3 kg)	ABC + 3TC > 3 meses
	LPV/r	ZDV + 3TC < 3 meses
		Alternativo
De 3 a < 6 años		AZT + ABC
	Preferido	Preferido
	DTG	ABC + 3TC
	LPV/r	
	Alternativo	
De 6 a < 12 años	DRV/r	Alternativo
	Raltegravir	AZT + 3TC
	Efavirenz	
	Preferido	Preferido
	DTG	ABC + 3TC
	ABC/3TC/DTG (> 25 kg)	TAF/FTC (> 6 años y > 25 kg) combinado con inhibidor de integrasa o no nucleósido
> 12 años	Alternativo	Alternativo
	DRV/r	ZDV + XTC
	BIC/TAF/FTC (> 25 kg)	TDX + XTC (> 2 años y adolescentes con escala de Tanner 1 o 2 con resistencia a otros INTR, coinfecciones VHB, o en los que se desee una dosis al día y ABC no sea una opción)
	Preferido	Preferido
	ABC/3TC/DTG (> 25 kg)	TAF/FTC (> 6 años y > 25 kg)
	BIC/TAF/FTC (> 25 kg)	
	Alternativo	Alternativo
DTG	TDF + FTC	
DRV/c (>40 kg)	ABC/3TC	
Tanner 4, 5	TDF + FTC (>12 años con escala de Tanner 3, 4 o 5)	

RN: recién nacido; ABC: abacavir; FTC: emtricitabina; 3TC: lamivudina; TAG: tenofovir alafenamida; TDF: disoproxilo fumarato; AZT: zidovudina; DRV: darunavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir; BIC: bictegravir; DTG: dolutegravir; TAF: tenofovir alafenamida; XTC: emtricitabina o lamivudina; TDX: tenofovir disoproxilo; VHB: virus de la hepatitis B; INTR: inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa reversa.

- A partir del segundo año en niños asintomáticos y sintomáticos con estabilidad clínica, inmunaria y virológica.

Se debe evaluar en el niño que vive con VIH:

- Crecimiento y desarrollo.
- Estado nutricional.
- Evaluación multiorgánica.
- Profilaxis de infecciones oportunistas, de acuerdo con el conteo de CD<sub>4</sub> y la clínica.
- Evaluación de adherencia y tolerancia al TAR.
- Pruebas de laboratorio.
- Serologías para sífilis, toxoplasma, hepatitis B, hepatitis C y citomegalovirus.
- Actualización de esquema de vacunación.
- Acompañamiento psicosocial.

## REFERENCIAS

1. **Mandell G, Bennett J, Dolin R:** *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas.* Barcelona, Elsevier, 2012.
2. **Mirza A, Rathore M:** Pediatric HIV infection. *Adv Pediatr* 2012;59(1):9-26
3. **Obin N, Aldrovandi G:** Immunology of pediatric HIV infection. *Immunol Rev* 2013;254(1):143-169.
4. **León LJ, González FJ, Pacheco Y, Leal L:** La infección por VIH en la infancia y la adolescencia: avances biomédicos y resistencias sociales. *Pediatr Integral* 2014;XVIII(3):161-174.
5. **Scarlatti G:** Paediatric HIV infection. *Lancet* 1996;348(9031):863-868.
6. **Newell ML, Peckham C, Dunn D, Ades T, Giaquinto C et al.:** Natural history of vertically-acquired human immunodeficiency virus-1 infection. *Pediatrics* 1994;94(6 1):815-819.
7. **Branson MB:** HIV diagnostics. current recommendations and opportunities for improvement. *Infect Dis Clin N Am* 2019;33:611-628.
8. **Deeks S, Overbaugh J, Phillips A et al.:** HIV infection. *Nat Rev Dis Primers* 2015;15035.
9. **Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG et al.,** CHER Study Team: Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008;359(21):2233-2244.
10. **Dionne B:** Key principles of antiretroviral pharmacology. *Infect Dis Clin N Am* 2019;33:787-805.
11. **Alexander TS:** Human immunodeficiency virus diagnostic testing: 30 years of evolution. *Clin Vaccine Immunol* 2016;23(4):249-253.
12. *Guía Para la atención de niños, niñas y adolescentes con VIH y exposición perinatal.* Argentina, Dirección de SIDA y ETS, Ministerio de Salud de la Nación, 2016.
13. Panel on antiretroviral therapy and medical management of children living with HIV. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Department of Health and Human Services.
14. *Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH.* 11ª ed. México, Censida/Secretaría de Salud, 2021.







## CAPÍTULO XVII

**Radiología intervencionista. Cierre de onfalocelo gigante mediante aplicación de toxina botulínica bajo ultrasonido**

Gil Alfonso Badallo Rivas, Eduardo Rodríguez Cervantes, Vanessa Nabila López Naya



## INTRODUCCIÓN

**A**ctualmente la radiología intervencionista desempeña un papel muy importante en el diagnóstico y tratamiento de padecimientos infantiles, al tratarse de técnicas que requieren una mínima invasión, son menos dolorosas que una cirugía, tienen un tiempo de recuperación más rápido, menos complicaciones y una estancia intrahospitalaria más corta, e incluso en ocasiones puede no requerirse la hospitalización, convirtiéndose en el tratamiento de elección de muchas patologías pediátricas.

La radiología intervencionista o terapéutica se puede definir como la utilización de todas estas técnicas, permitiendo una identificación muy precisa de los órganos para puncionarlos (estudio radiológico o drenaje de un quiste o de un absceso), dilatar o desobstruir una arteria (angioplastia endoluminal), drenar vías biliares o urinarias, y obturar pedículos arteriales de un tumor, de una malformación vascular o del sitio de origen de un sangrado (embolización arterial terapéutica).<sup>1</sup>

La radiología intervencionista ha ido evolucionando de forma significativa, por lo que no se puede dejar de hablar de sus inicios con el Dr. Seldinger y el Dr. Dotter.

En 1953 el Dr. Seldinger (figura XVII-1) impulsó el abordaje percutáneo para lograr acceder de forma segura a órganos huecos y vasos sanguíneos.<sup>2</sup>

El Dr. Dotter es considerado uno de los padres de la radiología intervencionista. Durante su visita a Checoslovaquia en 1963 decía que “Es evidente que el catéter vascular debe ser más que un instrumento pasivo para hacer observaciones de tipo diagnóstico; se debe utilizar para que llegue a ser un instrumento quirúrgico importante”.

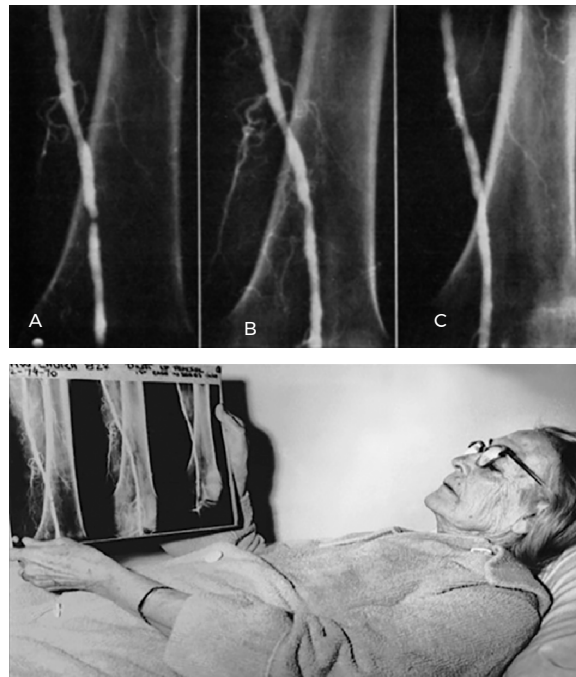
Comenzó modificando la técnica de Seldinger con fines terapéuticos; describió junto a su ayudante Melvin P. Judkins la angioplastia percutánea transluminal en 1964, en el artículo *Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technique and a preliminary report of its applications*.<sup>3</sup>

En la figura XVII-2 se pueden visualizar las imágenes de las angiografías de la primera angioplastia transluminal percutánea intencional realizada el 16 de enero de 1964 por Charles T. Dotter y Melvin P. Judkins en la paciente Laura Shaw.

En 1966 y 1967 se iniciaron los primeros procedimientos de radiología intervencionista en dos centros hospitalarios de México: el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).



**Figura XVII-1.** Sven Ivar Seldinger.



**Figura XVII-2.** Primera angioplastia transluminal percutánea. **A.** El angiograma de control inicial revela una estenosis estrecha similar a un hilo de la arteria femoral superficial distal izquierda. **B.** Angiografía de la misma arteria inmediatamente después del procedimiento de angioplastia, que se realizó con un catéter coaxial de 3.2 mm. **C.** Angiografía de seguimiento de la misma arteria tres semanas después del procedimiento de angioplastia transluminal percutánea que demuestra permeabilidad luminal, lo que indica una angioplastia exitosa.





**Figura XVII-3.** Dr. Luis Ramos Méndez Padilla y Dr. Alejo Rodríguez Moncada.

Los pioneros de la radiología intervencionista en México fueron el Dr. Luis Ramos Padilla, en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, y el Dr. Alejo Rodríguez Moncada, en el Hospital General del Instituto Mexicano del Seguro Social (figura XVII-3), quien inició procedimientos intervencionistas en 1967 junto con el Dr. de los Cobos consistentes fundamentalmente en oclusión vascular en malformaciones vasculares y procesos tumorales, utilizando medio de contraste yodado hidrosoluble caliente, con buenos resultados.<sup>4</sup>

En la radiología mexicana se han desarrollado dos áreas de intervencionismo. Una de ellas se conoce como terapia endovascular del sistema nervioso central o terapia endovascular neurológica, mediante el abordaje percutáneo arterial o venoso de los elementos vasculares del cuello o de la cabeza, así como de las arterias raquimedulares, realizada actualmente por neurorradiólogos, radiólogos, intensivistas endovascu-

lares, neurólogos y neurocirujanos. Estos métodos terapéuticos incluyen la embolización, la colocación de resortes y *stents*, y la trombólisis. La otra forma del intervencionismo, con mayor difusión entre los médicos radiólogos, incluye los procedimientos percutáneos que se realizan en diversas áreas del cuerpo humano, particularmente en el abdomen, el hígado, las vías biliares, el páncreas, los riñones y los elementos colectores, como la pelvis renal, la vejiga, la vena cava inferior, la aorta, las arterias renales e ilíacas y el tórax.<sup>5</sup>

La radiología intervencionista en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, surgió de la necesidad de tratar a los pacientes pediátricos por la eficacia y la baja tasa de complicaciones, el mayor confort del paciente, la menor estancia hospitalaria y la reducción de costos de forma global.

Actualmente ambas áreas de intervención se realizan en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente. En 2009 se gestionó la adquisición de un arco biplanar (figura XVII-4) para la realización de procedimientos intervencionistas de cardiología y de radiología, derivado de la necesidad de atender la patología compleja que pudiera resolverse con radiología inter-





**Figura XVII-4.** Sala de hemodinamia "arco biplanar" de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.

vencionista con fluoroscopia en tiempo real, como las embolizaciones de tumores y de malformaciones vasculares, las angioplastias, la colocación de divisor en aneurismas y las angiografías diagnósticas.

En 2010 se adquirió el equipo de arco biplanar, que realiza procedimientos de hemodinamia (cardiología); sin embargo, hasta 2013, con la llegada al hospital (figura XVII-5) del Dr. Gil Alfonso Badallo Rivas, médico radiólogo intervencionista, y 2016, con la llegada del Dr. Diego Alfonso Joya Ruvalcaba



**Figura XVII-5.** Dr. Gil Alfonso Badallo Rivas y Dr. Diego Alfonso Joya Ruvalcaba.



**Figura XVII-6.** Ultrasonido avanzado de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.

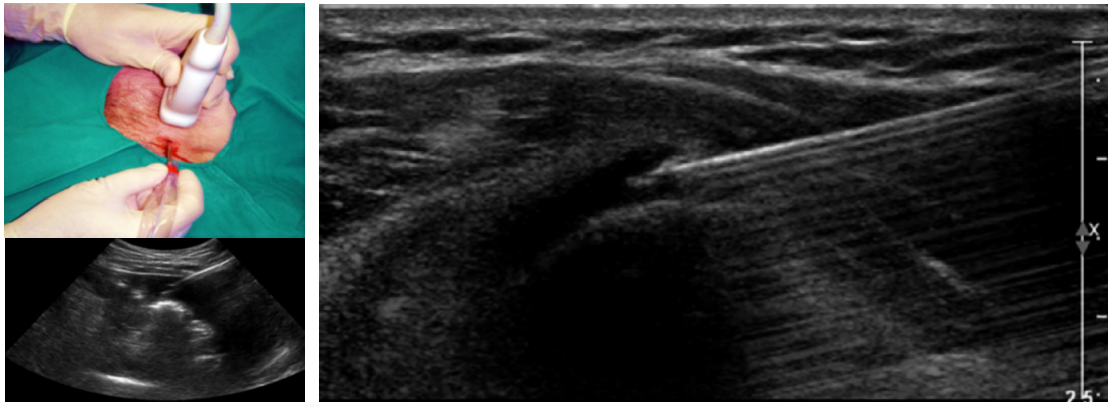
caba, médico radiólogo con subespecialidad en neurorradiología y neurointervención, se inició la realización de procedimientos de radiología intervencionista y de neurointervención, respectivamente, beneficiándose con su aportación los pacientes pediátricos de esta institución.

En 2018 se beneficiaron más niños con la adquisición del ultrasonido avanzado de alta definición (figura XVII-6), porque, aunque ya se realizaban procedimientos con los equipos de ultrasonido anteriores, la alta definición y la resolución de los equipos nuevos facilitaron la realización de biopsias, drenajes percutáneos de abscesos y quistes, esclerosis de lesiones vasculares y ablación de tumores, que son procedimientos en tiempo real; asimismo, su multiplanaridad, alta resolución espacial, ausencia de radiación ionizante, bajo costo y amplia disponibilidad ofrecen importantes ventajas.

La función del Doppler a color es de utilidad, ya que permite reconocer el paquete vascular vecino a la zona de punción, lo que evita su lesión durante el procedimiento.

Los procedimientos percutáneos se pueden realizar utilizando como guía cualquiera de los métodos de imagen radiológica. Sin embargo, el ultrasonido presenta importantes ventajas que lo hacen preferible para guiar procedimientos cuando la lesión es visible mediante esta técnica. El ultrasonido es menos costoso que la tomografía, se encuentra ampliamente disponible y no utiliza radiaciones ionizantes, lo que es importante en los procedimientos que pueden ser de larga duración, ya que la exposición es particularmente preocupante en los niños, que son más radiosensibles, tienen más años para que se manifiesten los daños —siempre tardíos— de la radiación y transportan el material genético a las siguientes generaciones.

El ultrasonido permite realizar el procedimiento en tiempo real con un control continuo de la posición de la aguja (figura XVII-7). Los equipos se pueden trasladar, lo cual los hace particularmente indicados para los procedimientos en los pacientes en unidades intensivas o en el quirófano. Finalmente, es una técnica versátil que permite seleccionar múltiples rutas de acceso a la lesión, y no está limitada a un plano, como otras técnicas seccionales.



**Figura XVII-7.** Biopsia percutánea con control de la aguja mediante guía con ultrasonido.

Los procedimientos de radiología intervencionista que más se realizan en la UMAE Hospital de Pediatría son los guiados por ultrasonido, como la aplicación de toxina botulínica para el cierre de un onfalocele gigante, que es uno de los casos de éxito.

El onfalocele es un defecto congénito de la pared abdominal a nivel del ombligo que ocurre en 1:4,000 a 6,000 nacidos vivos como resultado de una falla del cierre normal en la quinta semana de gestación, condicionando que las vísceras queden por fuera de la cavidad abdominal.<sup>6</sup> El onfalocele tiene variantes en su forma de presentación; sin embargo, cuando el defecto es mayor de 5 cm se considera como onfalocele gigante, el cual se asocia a otras malformaciones congénitas, así como a altas tasas de mortalidad (de 13 a 25%).<sup>7</sup>

La toxina botulínica es usada comúnmente para su aplicación en bloqueos neuromusculares en pacientes adultos y pediátricos, pero su uso en la pared abdominal es otra opción para su aplicación



**Figura XVII-8.** Onfalocele antes de la aplicación de toxina botulínica.



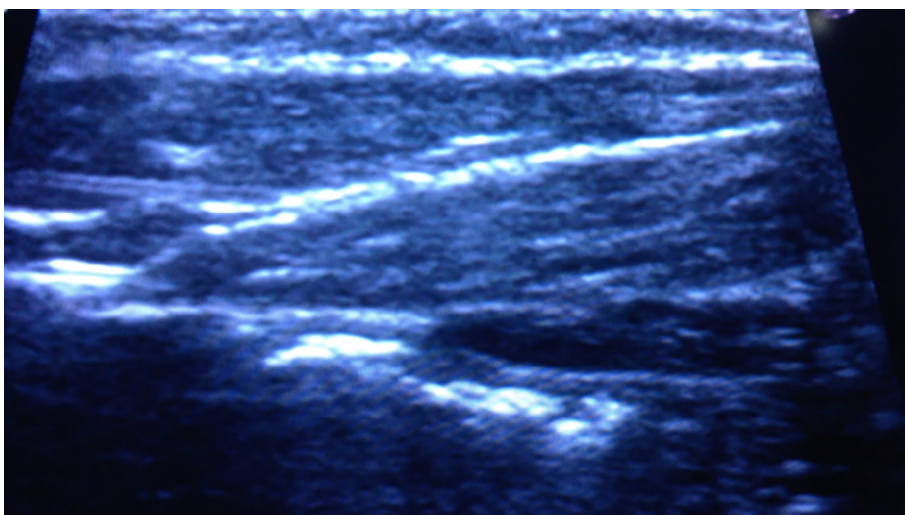


**Figura XVII-9.** Onfalocele plano sagital antes de la aplicación de toxina botulínica.

segura y eficaz. El efecto que produce la toxina a nivel muscular es aumentar la laxitud de la pared abdominal, así como disminuir la tensión de las fascias de los músculos involucrados.<sup>8</sup> La toxina botulínica inhibe la liberación de acetilcolina, deteniendo la contracción muscular.

### **ANÁLISIS**

Actualmente el uso del ultrasonido para la aplicación directa de la toxina botulínica en los músculos involucrados asegura la eficacia y el control exacto de la dosificación en cada uno de los músculos involucrados en la pared abdominal. Esta técnica permite el cierre temprano de defectos de grandes



**Figura XVII-10.** Guía con ultrasonografía para el posicionamiento de la aguja en el vientre muscular de la pared abdominal anterior.



**Figura XVII-11.** Cierre quirúrgico de la pared abdominal en plano sagital.

dimensiones en la pared abdominal y la reducción del número de intervenciones quirúrgicas necesarias para el cierre y la reconstrucción quirúrgica de la pared abdominal.<sup>9</sup>

## REPORTE DE CASO

Al Servicio de Cirugía Pediátrica llegó una niña de seis años de edad con onfalocele amplio no complicado, de larga evolución (figuras XVII-8 y XVII-9), de contenido intestinal y cubierto completa-



**Figura XVII-12.** Cierre quirúrgico de la pared abdominal en plano coronal.



**Figura XVII-13.** Pared abdominal después de dos años de su cierre quirúrgico.

mente por piel, el cual por la magnitud de sus dimensiones nunca fue sometido a una reducción quirúrgica.

Durante la exploración de las alternativas se encontró la descripción de una técnica que utiliza como guía el ultrasonido con apoyo del Servicio de Radiología Intervencionista para realizar la inyección de la toxina en cada uno de los músculos adyacentes al defecto herniario (figura XVII-10).<sup>10</sup>

## **METODOLOGÍA**

En la UMAE se decidió aplicar ocho unidades de toxina botulínica en tres lugares distintos de cada uno de los músculos (rectos anteriores, oblicuo interno, oblicuo externo y transverso). En total se usaron 150 unidades en dos sesiones, con espacio de cuatro semanas entre ellas, ya que el efecto máximo paralítico reversible es a los 14 días después de su aplicación y la actividad neuronal regresa en aproximadamente tres meses.

## **RESULTADOS**

La paciente fue sometida al evento quirúrgico, logrando una reducción completa del onfalocele y el cierre total de la pared abdominal en una sesión única (figuras XVII-11 y XVII-12). Se realizó el seguimiento de la paciente en consulta externa ya sin complicaciones (figura XVII-13).

## **CONCLUSIONES**

La aplicación de toxina botulínica en la pared abdominal es segura y efectiva cuando se utiliza en los músculos involucrados en defectos herniarios amplios y es aplicada bajo la guía del ultrasonido, asegurando que cada músculo reciba una dosis adecuada, con la intención de realizar un cierre quirúrgico de primera intención más adelante.

## **REFERENCIAS**

1. **Monnier JP:** *Manual de radiodiagnóstico*. Barcelona, Masson, 1984.



2. **Seldinger SI:** Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique. *Acta Radiol (Stockholm)* 1953;39:368.
3. **Dotter CT, Judkins MP:** Transluminal treatment of arterioesclerotic obstruction: description of a new technique and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964;30:654.
4. **Boleaga DB:** Antecedentes de la radiología intervencionista en México. *Anal Radiol Méx* 2003; 3:121-122.
5. **Liceaga E:** Radiología e imagen en el Hospital General de México. *Anal Radiol Méx* 2015;14:358-359.
6. **Capece SJ, Wallace SJ, Wojcik R, Browne M:** Botulinum toxin for giant omphalocele abdominal wall reconstruction. *J Pediatr Surg Case Rep* 2020;61:2213-5766.
7. **Rauh JL, Sieren LM:** Giant omphalocele closure utilizing botulinum toxin. *J Pediatr Surg Case Rep* 2020; 60:101534.
8. **Alam NN et al.:** Methods of abdominal wall expansion for repair of incisional herniae: a systematic review. *Hernia* 2016;20(2):191-199.
9. **Ibarra HTR et al.:** Use of botulinum toxin type A before abdominal wall hernia reconstruction. *World J Surg* 2009;33(12):2553-2556.
10. **Cakmak M et al.:** Effect of paralysis of the abdominal wall muscles by botulinum A toxin to intraabdominal pressure: an experimental study. *J Pediatr Surg* 2006;41(4):821-825.





# CAPÍTULO XVIII

**Alergia a medicamentos: abordaje diagnóstico y tratamiento**

Rosa María Cortés Grimaldo



Cualquier sustancia prescrita en el tratamiento o profilaxis de algún padecimiento es capaz de producir eventos nocivos no planeados y no deseados llamados reacciones adversas a medicamentos (RAM). Algunas reacciones se deben a efectos relacionadas con el fármaco en cuanto a su farmacodinamia y farmacocinética, pero otras reacciones adversas se deben a efectos biológicos inherentes al medicamento y son ocasionadas por mecanismos inmunitarios y no inmunitarios. Por lo tanto, las reacciones alérgicas a fármacos son las que son desencadenadas por mecanismos inmunitarios. Su riesgo varía con cada grupo de medicamentos y factores intrínsecos del huésped; su conocimiento es importante para poder brindar un diagnóstico adecuado, para poder predecir el riesgo en una readministración futura y para guiar la mejor opción terapéutica.

Se estima que 3.6% de todos los ingresos hospitalarios se deben a una RAM, que 17% de todos los pacientes hospitalizados desarrollan RAM y 0.5% de todas las RAM son letales.

Las reacciones adversas a medicamentos se deben a diferentes mecanismos y dan como resultado diferentes panoramas clínicos: se clasifican en reacciones de tipo A y de tipo B.

Las reacciones de tipo A son las más frecuentes; se presentan en 80% de los casos, son dependientes de dosis y son predecibles, y tienen un mecanismo de acción conocido donde intervienen su farmacodinamia y su farmacocinética; son reacciones descritas en la ficha técnica de cada medicamento, como pueden ser toxicidad e interacción con otros fármacos, o efectos secundarios como cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, etcétera. Las reacciones de tipo B se consideran independientes de la dosis; son impredecibles y se presentan en 20% de los casos, e involucran al sistema inmunológico a través de mecanismos inmunitarios con la activación de las reacciones clásicas de hipersensibilidad de Gell y Coombs consideradas como alérgicas.

Se estima que de 20% de las reacciones tipo B 15% corresponden a los mecanismos de tipo I y 5% a los mecanismos de hipersensibilidad tardía tipo IV.

Las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos se clasifican de acuerdo a su aparición cronológica posterior a la exposición del fármaco, como reacciones inmediatas y no inmediatas; las inmediatas ocurren por lo general dentro de la primera hora hasta las 6 h, y comprenden las reacciones de hipersensibilidad tipo I; las reacciones no inmediatas de tipo tardío se pueden presentar dentro de las primeras 8 a 12 h o hasta las ocho semanas de la exposición al fármaco, e involucran las reacciones de hipersensibilidad de las de tipos II a IV.

Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo al tipo inmunitario involucrado, de acuerdo a las reacciones de hipersensibilidad descritas por Gell y Coombs (figura XVIII-1). Tipo I: reacciones





mediadas por IgE donde existe el antecedente de una sensibilización previa al fármaco (urticaria, angioedema, anafilaxia); tipo II, reacciones de citotoxicidad mediadas por anticuerpos (trombocitopenia); tipo III, reacciones mediadas por complejos inmunitarios (enfermedad del suero), y tipo IV, para hipersensibilidad de tipo retardado, que a su vez se subdivide en cuatro subtipos de acuerdo a la célula involucrada: tipo IVa, como la dermatitis por contacto (en la que participa el monocito); tipo IVb, DRESS (reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos) con participación del eosinófilo; tipo IVc, en los casos de SJS/NET (síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica), involucra los linfocitos T, y tipo IVd, como el exantema maculopapular y AGEP (exantema pustuloso agudo generalizado), con participación del neutrófilo. A estas reacciones de hipersensibilidad tardía tipo IV también se les conoce como reacciones adversas cutáneas graves a medicamentos (SCARS).

A través del tiempo se han descrito otros mecanismos involucrados en las reacciones de hipersensibilidad inmediata de tipo I, en las que el paciente manifiesta síntomas inmediatos después de la exposición al fármaco, como urticaria, angioedema e incluso datos de anafilaxia, sin existir el antecedente de una sensibilización previa para cierto tipo de fármacos, y en los que no se documenta que sean mediados por IgE, pero donde sí participa la activación del mastocito a través de receptores como el MGPRX<sub>2</sub>, receptores de complemento y de IgG, favoreciendo también la desgranulación del mastocito y la presencia de sustancias preformadas, como son histamina, FAP, triptasa, sustancias *de novo* como leucotrienos, y la producción de citocinas como IL-6, IL-1B y TNF, las cuales son las responsables de las manifestaciones clínicas del paciente.

Existen factores de riesgo que predisponen a un individuo a presentar reacciones de hipersensibilidad a fármacos, como las relacionadas con el paciente y las características propias del fármaco; las asociadas al huésped son la edad, el sexo, la predisposición genética, como los alelos de HLA específicos, y polimorfismos genéticos relacionados con grupos étnicos y fármacos específicos; la presencia de comorbilidades como insuficiencia renal, patología oncológica e autoinmunidad; la presencia de infecciones virales como VIH, VEB, herpes virus, CMV o micoplasma, y el antecedente de exposición previa a fármacos.

Los factores relacionados con el fármaco dependen de su naturaleza si son agentes biológicos, AINE, antibióticos, etcétera; la presencia de reactividad cruzada con medicamentos con estructura similar y mecanismos similares, el grado de exposición, la vía de administración: oral, tópica, intramuscular e intravenosa, donde intervienen sus concentraciones plasmáticas, su metabolismo, absorción, distribución y eliminación.

Los principales fármacos involucrados son antibióticos; entre ellos los betalactámicos se consideran los más frecuentes, además de sulfonamidas, y antivirales; otros incluyen los anticonvulsivos aromáticos, los AINE, relajantes musculares y los medios de contraste.

Los síntomas clínicos que presenta el paciente pueden ser variables de acuerdo al mecanismo de hipersensibilidad que se presente y tener diferente graduación de la gravedad, como se describe por Brown: leves, donde hay afección principal a piel y tejido celular subcutáneo, como urticaria o angioedema; moderados, que sugieran afección respiratoria, cardiovascular o pulmonar, por lo que se pueden presentar disnea, sibilancias, náuseas, vómito, mareo, diaforesis, opresión de garganta y de pecho, y reacciones graves, como son hipotensión, pérdida del estado de alerta e incluso riesgo de anafilaxia, así como reacciones adversas cutáneas graves de hipersensibilidad tipo IV, por lo que el tipo de síntoma y el tiempo de aparición ayudan a predecir el fenotipo de la reacción y a estimar el riesgo que presenta el paciente ante una nueva exposición.

En el abordaje del paciente con una reacción adversa a medicamentos el primer paso es retirar el fármaco sospechoso, lo cual mejora el pronóstico y evita la reexposición; sin embargo, existen pacientes con polifarmacia y es difícil identificar el agente causal, por lo que utilizamos algoritmos para determinar de forma rápida la causalidad del fármaco, como son la de ALDEN y la de Naranja,

### Hipersensibilidad a Medicamentos

Médico: ..... Protocolo número.....  
 Fecha del Protocolo.....

Investigador:.....  
 Teléfono/Fax/e-mail:.....

**PACIENTE:**

Nombre..... Fecha de nacimiento:..... Edad:.....  
 Peso:.....Kg    Altura:.....cm  
 Profesión:..... Raza:..... Sexo:  M  F

SÍNTOMAS ACTUALES.....  
 .....

FECHA DE LA REACCIÓN:.....

REACCIÓN TRAS LA TOMA DEL FÁRMACO (se pueden marcar varias casillas; subrayar la elección en caso necesario; la cronología se puede señalar con números)

<p>1) <b>SÍNTOMAS CUTÁNEOS:</b></p> <p>Exantema máculopapular          Exantema macular <input type="checkbox"/>          Exantema urticarial          Pustulosis exantemática aguda generalizada          Exantema eczematoide          Eritema exudativo multiforme          Eritema bulloso          Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis Epidérmica Tóxica          Exantema Fijo Medicamentoso          Púrpura: recuento eritrocitario:.....            Palpable            Hemorrágica-Necrotizante            Con afectación visceral          Dermatitis de Contacto            Causa tópica            Causa hematológica          Urticaria-Vasculitis  <b>SÓLO prurito</b>          Urticaria          Angioedema/localización          Conjuntivitis          Otros (especificar):.....</p>	<p>2) <b>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</b>          .....          .....</p> <p><input type="checkbox"/> <b>FACTORES CONTRIBUYENTES</b></p> <p>3) Infecciones Virales          Infección tipo gripe          Otro tipo de infección:.....          Fiebre          Sospecha de Fotosensibilidad:            No/Sí/Desconocido          Estrés          Ejercicio          Otros (especificar):.....</p>
--	---

EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES CUTÁNEAS:

Figura XVIII-2. Hoja de registro de las reacciones adversas a medicamentos.

a las cuales se les asigna una puntuación que determina: < 0: muy poco probable; 0-1: poco probable; 2-3: posible; 4-5: probable; > 5: muy probable, y en la de Naranjo > 9: segura.

Por lo anterior, es importante elaborar una historia clínica adecuada en la que se detallen todos los fármacos que el paciente tenga prescritos, incluyendo también los tratamientos alternativos (tes, suplementos alimenticios, sustancias milagro, etcétera); debe incluirse las fechas de administración de inicio e interrupción; su vía de administración; investigar además el antecedente de exposición o sensibilización previa al fármaco o uso de moléculas similares; su relación temporal con los síntomas: inicio de síntomas dentro de la primera hora hasta las 6 h o hasta semanas después de la exposición, qué tipo de reacción o manifestación clínica presentó después de la ingesta del fármaco, síntomas cutáneos, síntomas sistémicos como anafilaxia o reacciones adversas graves, conocidas como SCARS, las cuales ponen en riesgo la vida del paciente y pueden asociarse con gran mortalidad; además, es importante conocer si se dio algún manejo para las reacciones, como el uso de antihistamínicos, esteroides, líquidos (coloides), incluso uso de adrenalina, lo cual estima el riesgo de exposiciones futuras.

MORFOLOGÍA/LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES CUTÁNEAS.....

.....

**TM EFFLORESCENCES: Distribution / Dynamics ( ↑ ↓ )**

**4) SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES Y RESPIRATORIOS:**

- Náusea/Vómitos
- Diarrea
- Dolor gastrointestinal tipo cólico
- Tos
- Disnea PEF o FEV1 .....
- Sibilancias/Broncoespasmo
- Rinitis
- Rinorrea
- Estornudos
- Obstrucción nasal
- Otros (especificar) .....

**5) SÍNTOMAS ASOCIADOS:**

- Hepáticos  Renales  Otros.....
- Fiebre.....°C
- Edema Localización.....
- Artralgia/Mialgia Localización.....
- Linfadenopatía
- Otros.....

**6) SÍNTOMAS CARDIOVASCULARES**

- Taquicardia Pulso:.....latidos/min
- Hipotensión TA:.....mmHg
- Síncope
- Arritmia Otros:.....

**7) SÍNTOMAS PSIQUICOS:**

- Miedo/Reacción de pánico
- Desvanecimiento
- Vértigo
- Otros (especificar) .....

**8) AFECTACIÓN DE OTROS ÓRGANOS :**  
(p.e. neuropatía periférica, compromiso pulmonar, citopenia etc)

- .....
- .....

DESENLACE CLÍNICO:.....

.....

Lista de todas las drogas que estaban siendo tomadas por el paciente en el momento de la reacción, incluyendo medicamentos que se venden sin receta, remedios naturales y alimentos que contengan aditivos:.....

.....

**SUSTANCIAS SOSPECHOSAS:**

Nombre del fármaco +/- excipiente/Indicación	Dosis diaria/Vía de admón. Duración del tratamiento.	Intervalo entre la última toma y la reacción	Tratamiento anterior con esa misma droga
1. ....	.....mg/d;.....días	.....	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> desconocido <input type="checkbox"/> síntomas.....
2. ....	.....mg/d;.....días	.....	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> desconocido <input type="checkbox"/> síntomas.....
3. ....	.....mg/d;.....días	.....	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> desconocido <input type="checkbox"/> síntomas.....
4. ....	.....mg/d;.....días	.....	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> desconocido <input type="checkbox"/> síntomas.....
5. ....	.....mg/d;.....días	.....	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> desconocido <input type="checkbox"/> síntomas.....
6. ....	.....mg/d;.....días	.....	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> desconocido <input type="checkbox"/> síntomas.....

Medicamentos actuales: Antihistamínicos/beta-bloqueantes.....

Figura XVIII-3. Hoja de registro de las reacciones adversas a medicamentos.

La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica sugiere el uso de formatos ya elaborados para llevar un mejor evaluación de los pacientes (figuras XVIII-2 y XVIII-3).

En el IMSS la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios pide elaborar el formato de Aviso de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, que se elabora por el servicio tratante del paciente.

El diagnóstico de estos pacientes requiere aplicar una medicina de precisión en la que se debe identificar los fenotipos, que habla del mecanismo inmunitario involucrado, los endotipos; que se refiere a las manifestaciones clínicas que presente el paciente y los biomarcadores que permiten identificar el mecanismo involucrado; las reacciones inmediatas mediadas por IgE pueden documentarse con estudios *in vitro* midiendo niveles de triptasa sérica dentro de las primeras 2 h del evento, así como la prueba de activación del basófilo y las pruebas *in vivo*, las cuales se realizan de cuatro a seis semanas después de la reacción de hipersensibilidad, como pruebas de *prick*, pruebas intradérmicas e incluso pruebas de reto oral, que se consideran la prueba de oro de acuerdo a la manifestación y el riesgo que presente el paciente y las reacciones tardías por mecanismos de hipersensibilidad tipo IV, donde se cuenta con pruebas *in vitro* como LLT y ELISPOT, y pruebas *in vivo*



**Cuadro XVIII-1. Características clínicas, genéticas, medicamentos involucrados, diagnóstico, tratamiento SCARs**

	<b>PEGA</b>	<b>NET /SSJ</b>	<b>DRESS</b>
Población de riesgo	Predominante en mujeres	Personas con VIH. Paciente con insuficiencia renal, radioterapia. La incidencia incrementa con la edad  Predominio dos veces más en mujeres	Insuficiencia renal y edad avanzada
Medicamentos comúnmente implicados	Antibióticos, incluidos pristinamicina, tetraciclinas, aminopenicilinas, cefalosporinas, quinolonas, sulfonamidas, antimicóticos (terbinafina), diltiazem, hidroxicloroquinas, AINE, oxicam.	Alopurinol, anticonvulsivos aromáticos (carbamazepina, lamotrigina, fenitoína, fenobarbital), cotrimoxazol y otras sulfonamidas antibacterianas, nevirapina, AINE, oxicams, sulfasalazina, agentes antituberculosos	Anticonvulsivos aromáticos (fenitoína, carbamazepina, lamotrigina y fenobarbital), alopurinol, sulfonamidas (trimetoprim-sulfametoxazol, sulfasalazina, antibióticos (como vancomicina y minociclina)
Mortalidad (%)	5	30-40, NET hasta 50%  Depende de la evaluación de SCOR TEN.	10 (asociado a falla hepática o infección secundaria)
Inmunopatología	Tipo IVd Linfocitos T, neutrófilos IL-8/CXCL8	Tipo IVc LT CD8+, células NK  IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , Fas-FasL, perforina/granzyma B, granulosa	Tipo IVB LT CD4+>CD8+, eosinófilos.  IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-5, TARC/CCL17
Neutrófilos	↑↑↑	↓	↑
Eosinófilos	↑	-	↑↑↑
Factores genéticos (asociación HLA)		HLA-B*15:02-carbamazepina. HLA-B*58:01-alopurinol HLA-B*59:01-metazolamida	HLA-A*31:01-carbamazepina HLA-B*58:01-alopurinol HLA-B*13:01-dapsona HLA-C*04:01-nevirapina HLA-A*32:01-vancomicina
Otros factores de riesgo		Medios de contraste, vacunas e infecciones como <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , citomegalovirus y dengue	Reactivación de herpes virus humano (HHV) especialmente HHV-6, HHV-7, citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (EBV), parvovirus B19, <i>Chlamydia pneumoniae</i> , así como el contacto con mercurio y picaduras de araña
Inicio de la erupción	24-48 h	1-3 semanas	2-6 semanas



**Cuadro XVIII-1 (continuación). Características clínicas, genéticas, medicamentos involucrados, diagnóstico, tratamiento SCARS**

	<b>PEGA</b>	<b>NET /SSJ</b>	<b>DRESS</b>
Duración de la erupción	< 1 sem (15 días)	1-3 sem	Variable
Fiebre	+++	+++	+++
Características cutáneas	No foliculares, pústulas estériles en una base eritematosa con involucro de mucosa minica	Erosión mucocutánea, bullas	Morbiliforme caracterizado por un exantema macular difuso, pruriginoso
Involucro visceral	Hasta en 20% de los casos (hepatitis, falla renal y distrés respiratorio)	Nefritis tubular y necrosis traqueobronquial, colitis, hepatitis	Hepatitis, nefritis intersticial, neumonitis, miocarditis y tiroiditis
Lesión	Placas eritematosas, pápulas y pústulas	Pápulas oscuras/placas con desprendimiento	Dermatitis exfoliativa
Involucro de mucosas	Rara	Sí (afectación oral, ocular, genital)	Variable (mucositis no erosiva)
Criterios diagnósticos	Puntaje de validación AGEP del grupo de estudio EuroSCAR <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negativo</li> <li>• Posible</li> <li>• Probable</li> <li>• Definitivo</li> </ul>		Criterios de grupo RegiSCAR para DRESS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negativo</li> <li>• Posible</li> <li>• Probable</li> <li>• Definitivo</li> </ul>
Examen histológico	Pústulas neutrofilicas subcorneales	Necrosis epidérmica de espesor total con bulla	Pústulas (subcorneales/intracorneales y/o intraepidérmica)
Tratamiento	Eliminación inmediata del medicamento causante Cuidados de soporte  Esteroide tópico	Eliminación inmediata del medicamento causante Cuidados de soporte  Esteroides sistémicos	Eliminación inmediata del medicamento causante  El consenso de la Sociedad Francesa de Dermatología experto para el abordaje terapéutico de DRESS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin signos de severidad: esteroides tópicos potentes, emolientes, antihistamínicos h1</li> <li>• Signos de severidad (transaminasas elevadas más de cinco veces su valor normal, compromiso renal, neumonía, hemofagocitosis, fallo cardíaco, etcétera): esteroides equivalentes a 1 mg/kg/día de prednisona, evaluación multidisciplinaria</li> <li>• Signos que ponen en peligro la vida (hemofagocitosis con fallo de médula ósea, encefalitis, hepatitis severa, fallo renal, fallo respiratorio): esteroides asocia-</li> </ul>

**Cuadro XVIII-1 (continuación). Características clínicas, genéticas, medicamentos involucrados, diagnóstico, tratamiento SCARs**

	PEGA	NET /SSJ	DRESS
			dos con IGIV en dosis de 2 g/kg durante cinco días. IGIV debe administrarse siempre en asociación con esteroides
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signos de severidad y reactivación viral confirmada: combinación de esteroides y antivirales (ganciclovir) y/o IGIV</li> </ul>
Pronóstico	Bueno	Pobre	Bueno

como pruebas de parche, las cuales se pueden realizar seis semanas después. El tratamiento va dirigido al tipo de mecanismo inmunitario involucrado; los síntomas van desde un cuadro de urticaria y angioedema hasta cuadros graves como anafilaxia y reacciones cutáneas graves. Además, se debe hacer diagnóstico diferencial

En los cuadros leves de urticaria y angioedema suele utilizarse, de acuerdo a la evolución, antihistamínico y esteroide en ciclo corto de cinco a siete días a las dosis pediátricas, en caso de estar hospitalizado a dosis de 1 mg/kg/día, y el esteroide dosis de prednisona a 1 mg/kg/día, y posteriormente pasar a vía oral con antihistamínicos de segunda generación y esteroide oral.

En los casos de anafilaxia el uso de adrenalina a 0.01 mg/kg intramuscular en el vasto externo.

Para las reacciones adversas cutáneas graves se especifican en el cuadro XVIII-1.

La identificación del fármaco agresor permite informar de forma clara y precisa al paciente sobre el riesgo de presentar reacciones ante nuevas exposiciones, y evitar cuadros graves: es importante enseñarle las reacciones cruzadas entre fármacos con estructuras similares; en las patologías graves tardías se debe dar seguimiento por las secuelas que puede presentar el paciente.

La identificación del fármaco agresor permite informar de forma clara y precisa al paciente sobre el riesgo de presentar reacciones ante nuevas exposiciones, y evitar cuadros graves; es importante enseñarle las reacciones cruzadas entre fármacos con estructuras similares; en las patologías graves tardías se debe dar seguimiento por las secuelas que puede presentar el paciente.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico de las reacciones alérgicas a fármacos a menudo es desafiante, con una fisiopatología compleja y no del todo comprendida; son un conjunto de enfermedades asociadas o inducidas por exposiciones a medicamentos mediadas y no mediadas inmunitariamente que van desde lesiones leves como urticaria y angioedema; cuadros graves como anafilaxia, o cuadros severos como las reacciones tardías como el SJS/NET, DRESS y AGEP.

Su abordaje requiere un enfoque cuidadoso; el diagnóstico sigue siendo en gran parte clínico, por lo que una historia clínica adecuada en la que se investiga el tipo de fármaco sospecho, el tipo de síntomas y el tiempo de presentación después de su ingesta permite estimar el riesgo de la reacción y dilucidar el mecanismo inmunitario involucrado; el tratamiento es retirar el fármaco causal. En su diagnóstico se realizan pruebas de alergia que están disponibles para algunas de las clases de fármacos; sin embargo, no están validadas para muchos de ellos. Al indicar el uso de cualquier medicamento siempre debe considerarse la gravedad de las reacciones que se hayan presentado después de su exposición; en los pacientes alérgicos se debe valorar la disponibilidad de otros tratamientos que no tengan similitud estructural y los riesgos potenciales de desarrollar eventos adversos futuros.

La reactividad cruzada entre medicamentos similares debe evaluarse mediante pruebas cutáneas disponibles por *prick*, intradérmicas, IgE específica o test de activación de basófilos.

En los pacientes que requieran un fármaco al cual hayan presentado una reacción alérgica se valora el riesgo-beneficio de dar manejos a través de la desensibilización, la cual permite continuar tratamientos de primera línea sin otra alternativa igualmente eficaz o cuando dicho tratamiento de primera línea aumenta la esperanza y la calidad de vida de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. **Pimentel HJA, Río NBED, Saucedo ROJ:** Alergia alimentaria, puntos clave para la práctica clínica. *Rev Alerg Méx* 2020;67(3):245-267.
2. **De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L:** New perspectives in food allergy. *Int J Mol Sci* 2020;21(4):1474.
3. **Waserman S, Bégin P, Watson W:** IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14(2):1-11.
4. Global Initiative for Asthma: *Global strategy for asthma: global strategy for asthma management and prevention*. 2022.





# CAPÍTULO XIX

**Alergia alimentaria**

Martha Adriana Sánchez Ramírez



**E**l primer reporte de un paciente con alergia alimentaria fue hecho en China hace más de 4,000 años. En los escritos de Hipócrates se refería a “humores hostiles” en algunos hombres que sufrían al consumir queso.

Tito Lucrecio Caro (98-55 a. C.) escribió en uno de sus poemas: “Para lo que algunos es comida, para otros es veneno”, sugiriendo fuertemente que desde hace más de 2,000 años ya se conocían las reacciones adversas de los alimentos.

La alergia alimentaria es una reacción adversa a un antígeno alimentario específico, normalmente inofensivo para la población sana, que está mediada por mecanismos inmunitarios y surge en un individuo susceptible a ese alérgeno específico, por pérdida de tolerancia inmunitaria, la cual es el estado de no reactividad saludable del sistema inmunitario a los antígenos alimentarios comunes e inofensivos.<sup>1</sup>

Estas respuestas inmunitarias pueden ser mediadas por IgE (hipersensibilidad tipo 1), no mediadas por IgE (reacciones mediadas por células) o mixtas.<sup>2</sup>

Existe una interacción compleja de influencias ambientales y factores genéticos en la inmunopatogénesis y las manifestaciones de la alergia alimentaria. La alergia alimentaria es muy distinta de la intolerancia alimentaria, que se define como una reacción no inmunitaria que incluye mecanismos metabólicos, tóxicos, farmacológicos e indefinidos.

La mejora del conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la tolerancia y la sensibilización a los antígenos alimentarios ha supuesto recientemente un cambio radical en el abordaje clínico de las alergias alimentarias.

Los estudios epidemiológicos muestran un aumento global de la prevalencia de la alergia alimentaria en todo el mundo y de las manifestaciones de alergia alimentaria, que cada vez son más frecuentes en las personas de edad avanzada.

## INTRODUCCIÓN

La alergia alimentaria es una reacción adversa que surge de una respuesta inmunitaria específica que se produce de forma reproducible tras la exposición a un determinado alimento.

Además, basándose en el mecanismo inmunopatogenético específico, es posible distinguir las alergias alimentarias mediadas por IgE de las reacciones no mediadas por IgE y mixtas, que se pue-

den dividir en inmediatas o tardías; las inmediatas se presentan dentro de las primeras dos horas después de la ingestión y las tardías entre 2 y 72 h después.

## EPIDEMIOLOGÍA

Su prevalencia es mayor en los países industrializados y en promedio afecta a 8% de la población. Los alimentos más involucrados son la leche, el huevo, la soya, el cacahuete, el pescado, la trigo, los mariscos y los frutos secos.

Un estudio mexicano basado en encuestas encontró que 100% de los pacientes que tenían sospecha de alergia alimentaria presentaron atopía; no se encontró diferencia en relación con el sexo, y existió una distribución bimodal en la edad, con picos a los 2 y a los 35 años. En 75% de los pacientes había antecedente de alergia respiratoria; las manifestaciones más frecuentes en las alergias alimentarias fueron las cutáneas (57%), la rinitis alérgica (41%), las gastrointestinales (34.2%) y la anafilaxia (5%).

La prevalencia de alergia alimentaria autodiagnosticada puede ser hasta seis veces mayor que la alergia alimentaria confirmada por reto oral, con una prevalencia mayor en los niños que en los adultos.

Los cambios ambientales y nutricionales han cambiado en parte la epidemiología de las reacciones alérgicas a los alimentos, por lo que en los últimos años han surgido nuevos síndromes alérgicos a los alimentos.

## FACTORES DE RIESGO

La alergia alimentaria resulta de una compleja interacción de un gran número de factores ambientales y genéticos.

La insuficiencia de vitamina D, los factores dietéticos —reducción del consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega-3—, los antioxidantes y la obesidad (estado inflamatorio) también se han asociado a un mayor riesgo de alergia alimentaria.

El uso de antiácidos reduce la digestión de los alérgenos, lo que resulta en una exposición a más proteína intacta.

La atopía coexistente (dermatitis atópica, asma), el aumento de la higiene y la reducción de la exposición a infecciones pueden aumentar el riesgo de alergia alimentaria.

La ruptura de la integridad de la barrera cutánea, como en la dermatitis atópica, y el retraso en la introducción de alimentos potencialmente alérgicos en lactantes permite la exposición de alérgenos alimentarios y ambientales a través de la vía cutánea, lo que puede aumentar la sensibilización tópica, evadiendo así la tolerancia oral.

El comienzo más temprano y la mayor gravedad del eccema en los lactantes aumentan el riesgo de alergia alimentaria. Además, el deterioro de la barrera cutánea (medido por la pérdida transepidérmica de agua) en el periodo neonatal predice la alergia alimentaria a los dos años de edad.

Esto ilustra claramente que la ruta de sensibilización en la alergia alimentaria mediada por IgE es cutánea y que la ingestión temprana de alimentos, como el cacahuete, puede ser protectora.

Estos factores de riesgo proporcionan posibles vías para la prevención de alergias alimentarias. Esto se ha demostrado en el caso del cacahuete, cuya introducción temprana a la alimentación ha demostrado una baja prevalencia de alergia a él en una edad más avanzada, con incremento de los niveles de IgG4, la cual se ha relacionado con la tolerancia inmunitaria y la inmunomodulación.

Se ha evidenciado que ciertas poblaciones de bacterias están presentes en los sujetos con poca prevalencia de enfermedades alérgicas, como los que viven en las granjas, donde se han encontrado una mayor cantidad de *Clostridium* spp. y *Mycobacterium* spp.

En contraste, se ha encontrado una mayor proporción de la familia de *Streptococcaceae* y *Staphylococcus* en los hogares urbanos. Se ha evidenciado que este efecto protector de las granjas se puede



transferir, ya que la composición de la microbiota intradomiciliaria similar a la de las granjas en los hogares urbanos pueden tener un efecto protector, específicamente en el desarrollo de asma.

## **CLASIFICACIÓN DE LA ALERGIA ALIMENTARIA**

Las respuestas inmunitarias pueden ser mediadas por IgE (hipersensibilidad tipo 1), no mediadas por IgE (reacciones mediadas por células) o mixtas.

Las reacciones mediadas por IgE son típicamente de inicio rápido y los síntomas clínicos generalmente se desarrollan entre minutos y unas pocas horas después de la ingestión. La enfermedad no mediada por IgE suele ser crónica, y puede ser más difícil de controlar que la enfermedad mediada por IgE sólo con la evitación de alimentos.

La enfermedad alérgica a alimentos mediada por IgE se asocia a anafilaxia fatal, especialmente con cacahuates, nueces de árbol y mariscos.

Las reacciones alérgicas a los alimentos mediadas por IgE son reacciones de hipersensibilidad de tipo I que ocurren cuando los pacientes desarrollan anticuerpos IgE contra la proteína alimentaria culpable, seguidas de una exposición a esa proteína.

Por lo general hay anticuerpos IgE circulantes preformados en la circulación periférica. Por lo tanto, cuando la proteína alimentaria culpable penetra a través del revestimiento del intestino los anticuerpos IgE se unen a la proteína alimentaria.

Dos moléculas de IgE adyacentes que se unen a la proteína alimentaria provocan la degranulación de los mastocitos y los basófilos, seguida de la liberación de un mediador preformado a los pocos minutos de la exposición. Por lo tanto, los síntomas típicos de una reacción alérgica a los alimentos mediada por IgE suelen aparecer rápidamente y pueden causar la muerte.

Los síntomas típicos pueden afectar casi todos los órganos, incluida la piel, así como las vías respiratorias, el aparato gastrointestinal y los sistemas cardiovascular y neurológico.

El síndrome alérgico oral, más común en la población adulta y adolescente, presenta síntomas que afectan principalmente a la orofaringe, y depende de una polisensibilización a los alérgenos inhalantes y alimentarios (síndrome de alergia al polen-alimento). La manzana cruda, el cacahuete, las almendras, las avellanas y otras frutas de la familia de las rosáceas suelen estar implicadas en los pacientes con alergia al abedul; la banana, el kiwi y el melón son los alimentos desencadenantes en pacientes alérgicos a la ambrosía; y el melón y el tomate son los responsables de los síntomas en los pacientes alérgicos a las malezas. En este fenotipo, la IgE contra el polen reacciona de forma cruzada con proteínas homólogas en los alimentos vegetales. Las IgE responsables se dirigen inicialmente contra el polen, que si se inhala, induce rinitis. El contacto de la fruta cruda como el melocotón o la manzana con la mucosa oral desencadena inmediatamente picazón, ardor oral y angioedema de labios, lengua y paladar. La mayoría se trata de reacciones cruzadas con epítomos alimentarios termolábiles, por lo que en las pruebas de diagnóstico cutáneas es mejor utilizar frutas o verduras crudas (pinchazo a pinchazo).

El síndrome de alergia alimentaria con hipersensibilidad a varios alimentos vegetales, como plátano, kiwi, aguacate, tomate, patata, castaña, melocotón y pimiento, se observa hasta en 50% de los pacientes con alergia al látex. Aunque cada tipo de alimento puede constituir un alérgeno potencial, la lista de alimentos responsables de la mayoría de los casos, especialmente de las formas clínicamente más graves, es relativamente corta en los países industrializados: leche de vaca, huevo, trigo, pescado y mariscos, cacahuates, nueces y soya.

El pescado, los mariscos, los cacahuates, las nueces, las frutas y verduras son los alérgenos causales predominantes en los adultos.

Las reacciones alérgicas a la leche de vaca y los huevos suelen desaparecer con la edad, pero la alergia a los cacahuates, las nueces y los mariscos persiste con mayor frecuencia, incluso en la edad adulta.



La sensibilización a la fruta aparece tardíamente, exhibiendo diversas reactividades cruzadas, que dan lugar a manifestaciones clínicas peculiares, como el síndrome de alergia al polen y los alimentos.

Las alergias alimentarias no IgE son reacciones inmunitarias a los alimentos que ocurren en ausencia de anticuerpos IgE específicos de alimentos demostrables en la piel o el suero, por lo que pueden tener varios mecanismos patogénicos diferentes.

La alergia alimentaria no mediada por IgE abarca una amplia gama de trastornos que afectan el tracto gastrointestinal (síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias [FPIES], proctocolitis alérgica [FPIAP], enteropatía inducida por proteínas alimentarias [FPE], enfermedad celiaca y anemia ferropénica inducida por alergia a leche de vaca), la piel (dermatitis de contacto por alimentos y dermatitis herpetiforme) y los pulmones (síndrome de Heiner, también conocido como hemosiderosis pulmonar).

Hasta 80% de los niños con alergia alimentaria no mediada por IgE se recuperan durante los primeros tres años de vida.

## CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la alergia alimentaria pueden afectar varios órganos y sistemas, incluidos la piel, el aparato intestinal, el aparato respiratorio y los sistemas cardiovascular y nervioso; curiosamente, en los pacientes afectados por alergia alimentaria la piel puede ser uno de los órganos diana más frecuentes, con manifestaciones clínicas que incluyen prurito y urticaria, pero también un sitio importante de sensibilización primaria a los alérgenos alimentarios, por lo que la dermatitis atópica se considera un factor de riesgo para el desarrollo de alergia alimentaria. Las manifestaciones clínicas son extremadamente variables, y van desde las leves y localizadas de hiper-sensibilidad a los alimentos, como prurito oral, hasta las reacciones sistémicas graves y a menudo mortales, como el choque anafiláctico.

Varios factores facilitadores podrían desencadenar reacciones alérgicas luego de la ingestión de un alérgeno alimentario, como el ejercicio, el alcohol y las drogas, como los antiácidos y los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, la menstruación y las infecciones. Por ejemplo, la urticaria o la anafilaxia se pueden desencadenar tras el ejercicio físico realizado por el paciente dentro de las dos a cuatro horas posteriores a la ingestión de los alimentos culpables (anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente de alimentos [FDEIA]). En este particular fenotipo alérgico, que afecta principalmente al sexo femenino y es frecuente en las personas adolescentes y adultas jóvenes, el alimento responsable es principalmente el trigo, aunque también están implicados la leche, la soya, el apio y los mariscos.

En el caso del síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias agudo, las manifestaciones clínicas y la gravedad dependerán de la frecuencia de la ingesta y la dosis del alimento; éstas ocurren si el alimento se ingiere de manera intermitente o después de un periodo de eliminación; en estos casos el vómito podrá iniciar en las primeras cuatro horas. La diarrea se acompaña de moco y en ocasiones de sangre, se observa entre 5 y 10 h después de la ingestión y puede durar hasta 24 h.

En el caso del síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias crónico, suele presentarse en los primeros meses de vida, con diarrea acuosa, falla de medro y vómito intermitente; los principales desencadenantes son la soya y la proteína de la leche de vaca.

La proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias es una condición transitoria que se desarrolla en el primer año; la manifestación clínica cardinal consiste en evacuaciones con sangre rutilante; a diferencia de los otros síndromes, los pacientes tienen buena apariencia y no tienen síntomas crónicos; ocasionalmente se pueden presentar cólicos e hiperperistaltismo; en una menor proporción de los pacientes puede haber vómito intermitente y disquecia.

Otras manifestaciones clínicas son las que se presentan en los trabajadores de la industria alimentaria. Estos pacientes pueden tener una sensibilización hacia las proteínas alimentarias por vía inhalatoria, que son de las primeras causas de asma y rinitis ocupacional y producen manifestaciones como rinorrea, tos, broncoespasmo, disnea y con menos frecuencia urticaria y anafilaxia en el momento de la inhalación o de la ingesta de las proteínas alimentarias causantes.

## FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos inmunitarios subyacentes a las manifestaciones locales y sistémicas de la alergia alimentaria mediada por IgE son respuestas de hipersensibilidad de tipo I a los alérgenos alimentarios específicos. Durante la fase de sensibilización alérgica se produce el primer contacto con el alérgeno, lo que determina una respuesta inmunitaria inicial que lleva a la ruptura de la tolerancia seguida de la producción de IgE específicas. El primer contacto suele tener lugar por vía oral, pero también son posibles otras formas de sensibilización. Por ejemplo, la sensibilización puede ocurrir a través de una piel alterada, como la dermatitis atópica, o por aerosoles de proteínas alimentarias (vía de inhalación). En el caso del síndrome de alergia al polen y los alimentos, el paciente tiene sensibilidad a los alérgenos del polen inhalados, que reaccionan de forma cruzada con los alérgenos alimentarios.

Una vez producida, la IgE se ancla al receptor de alta afinidad por su fragmento Fc en la membrana de los mastocitos tisulares y los basófilos circulantes, cuyo citoplasma contiene sustancias vasoactivas y mediadores de la anafilaxia, como la histamina. Entonces estas células se sensibilizan y en un segundo contacto con ese alérgeno se activan y degranulan, liberando los mediadores anafilácticos en los tejidos y el flujo sanguíneo. Esta es la fase de provocación de las reacciones alérgicas que subyacen a las diversas manifestaciones clínicas (reacción de fase temprana). Después de la degranulación de las células efectoras se producen *de novo* otros mediadores inmunitarios, incluidos el factor de activación plaquetaria, los leucotrienos y las citocinas, como interleucina (IL) 4, IL-5 e IL-13, que juntas contribuyen a la inflamación alérgica.

Los síntomas de la fase temprana son esencialmente funcionales, agudos y rápidamente reversibles, pero en la fase tardía son lentamente reversibles. Si el alérgeno ingresa al torrente sanguíneo, las vías de activación adicionales también pueden estar mediadas por basófilos y neutrófilos.

Las citocinas inflamatorias específicas, incluido el factor de necrosis tumoral alfa y las citocinas Th2, como IL-9, IL-31 e IL-33, subyacen a la inflamación tisular tardía.

Si el alérgeno se disemina sistémicamente, también pueden ocurrir síntomas inducidos por histamina y factor de activación plaquetaria que afecten a otros órganos además del sistema gastrointestinal, incluidos la piel (urticaria) y los pulmones (asma). La serotonina o 5-hidroxi-triptamina y el factor de activación plaquetaria juegan un papel central en las manifestaciones gastrointestinales agudas, como la diarrea.

Los alérgenos distribuidos sistémicamente reaccionan no sólo con los mastocitos sino también con los basófilos sensibilizados circulantes, lo que provoca una reacción sistémica grave que pone en peligro la vida y se caracteriza por la afectación de múltiples órganos y sistemas, hipotensión y choque. Finalmente, después de la exposición repetida al alérgeno alimentario, la inflamación alérgica se perpetúa y los mastocitos aumentan en los tejidos, formando el trasfondo de manifestaciones gastrointestinales persistentes.

La microbiota intestinal influye de diversas formas en el delicado equilibrio entre la tolerancia inmunitaria y la sensibilización alérgica en el intestino.

La microbiota es fundamental para mantener un estado de tolerancia hacia los antígenos alimentarios. El sistema inmunitario puede ser moldeado y remodelado tanto por antígenos como por microorganismos. A través del encuentro inicial con los microbios, el sistema inmunitario aprende a generar respuestas equilibradas y duraderas. Los microorganismos que colonizan el intestino y



la piel repercuten en la maduración del sistema inmunitario e influyen en la tolerancia a los alimentos. Los factores ambientales, la dieta y los medicamentos, incluidos los antibióticos y los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, pueden aumentar el riesgo de FA al inducir la disbiosis. Por el contrario, es probable que los bebés sanos alberguen microbios protectores en el intestino. La susceptibilidad a los FA está influida tanto por la microbiota comensal como por sus metabolitos. Por lo tanto, a través de la composición de la microbiota, los factores ambientales influyen en el riesgo de alergia alimentaria.

## DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial requiere una historia completa centrada en la alergia, lo cual debe determinar los alimentos causales probables (crudos o cocidos), el curso temporal de la reacción, incluidos los síntomas, la consistencia de la reacción, la cantidad ingerida y otros factores (ejercicio, medicamentos y enfermedades intercurrentes). Las alergias alimentarias mediadas por IgE son de inicio agudo (dentro de las dos horas de la exposición).

Los síntomas que se presentan suelen ser cutáneos, respiratorios y gastrointestinales. La alergia alimentaria no mediada por IgE tiene una evolución tardía, con un inicio de los síntomas generalmente entre 1 y 24 h. Esto ayudará a determinar el mecanismo inmunitario probable (mediado por IgE/no mediado por IgE), estimar la probabilidad de reacción alérgica al alimento específico y orientar las pruebas de alergia específicas (pruebas cutáneas [SPT: *skin prick test*] o IgE específica del alimento).

En los casos con incertidumbre diagnóstica la provocación alimentaria oral sigue siendo el estándar de oro (por lo general se prefiere la provocación alimentaria controlada con placebo abierta pero doble ciego [DBPCFC]). Se requieren antecedentes en combinación con un SPT positivo o IgE específica para el diagnóstico de alergia alimentaria mediada por IgE. Estas pruebas de forma aislada, sin una historia clínica de apoyo, no se pueden utilizar para el diagnóstico definitivo de alergia alimentaria. Una prueba de alergia positiva (prueba de punción cutánea o IgE específica para alimentos) por sí sola implica sensibilización y no alergia. El aumento del tamaño de la roncha según el SPT o la concentración de los niveles de IgE específica de alimentos se correlaciona con una mayor probabilidad de alergia clínica mediada por IgE, pero generalmente no se correlaciona bien con la gravedad de la reacción. La SPT o los niveles de IgE específica de alimentos no tienen ningún papel en el diagnóstico de alergia alimentaria no mediada por IgE.

## PRICK TO PRICK (PUNCIÓN CON ALIMENTO FRESCO)

Esta prueba consiste en puncionar el alimento fresco y posteriormente la piel del paciente; la razón de este método diagnóstico es que no existen extractos comerciales para todos los alimentos, por lo que a veces se opta por este tipo de prueba, sobre todo en el caso de las frutas y los vegetales, ya que algunas proteínas lábiles no están presentes en los extractos comerciales.

Las pruebas de parche se pueden utilizar en los pacientes que refieren síntomas no inmediatos, en los que no se ha documentado una IgE específica, sea por pruebas cutáneas o séricas, y que a pesar de tener una buena historia clínica y un diario de síntomas, se sospecha de varios alimentos o no se tiene claro cuál es el alérgeno causal. No obstante, algunas guías no recomiendan su realización porque no están estandarizadas.

El desarrollo reciente y la introducción de diagnósticos resueltos por componentes implican la medición de niveles de IgE específicos para proteínas de componentes individuales que componen el alimento alergénico. Estas pruebas pueden diferenciar de manera más confiable la sensibilización sin alergia clínica y la alergia alimentaria clínicamente relevante, lo que reduce efectivamente la necesidad de desafíos alimentarios.

## DIAGNÓSTICO EN ALERGIA ALIMENTARIA NO MEDIADA POR INMUNOGLOBULINA E

En la alergia alimentaria no mediada por IgE, en la que además predominan los síntomas gastrointestinales, el diagnóstico depende de la obtención de una historia clínica detallada, con un diario de síntomas y la exploración física; después se deberá evaluar una respuesta a una dieta de eliminación o un reto oral.

En cuanto a los exámenes de laboratorio, los niveles de IgE específica y las pruebas cutáneas son negativas en la alergia alimentaria no mediada por IgE; sin embargo, entre 4 y 30% de los pacientes con diagnóstico de síndrome de enterocolitis inducida por proteínas tendrán valores positivos de IgE específica para el alimento causante a lo largo de la enfermedad.

Las pruebas de parche no se recomiendan de manera rutinaria, debido a los resultados contradictorios que han presentado en varios ensayos clínicos, así como a las IgG1 y las IgG4 específicas.

Son de especial interés dos síndromes que se pueden relacionar con la alergia alimentaria no mediada por IgE: la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el estreñimiento.

Se desconoce el porcentaje exacto en el que los pacientes con alergia alimentaria no mediada por IgE presentan reflujo gastroesofágico como única manifestación clínica. Se puede recomendar una prueba terapéutica de dos a cuatro semanas con dieta de eliminación si las medidas iniciales para el reflujo gastroesofágico no fueron satisfactorias. En el caso de la constipación, la evidencia del porcentaje en el que ésta se puede asociar a la alergia a la proteína de la leche de vaca es muy variable; sin embargo, se debe considerar una prueba terapéutica en la dieta materna en el caso de los alimentados al seno materno exclusivo o un cambio a una fórmula extensamente hidrolizada para realizar el diagnóstico (figura XIX-1).

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Los diagnósticos diferenciales de alergia alimentaria se pueden dividir en los que simulan una alergia alimentaria mediada por IgE y una no mediada por IgE.

En la alergia alimentaria mediada por IgE resaltan la rinitis gustatoria, la intoxicación por escombroides, el síndrome auriculotemporal (Frey), la gastroenteritis aguda y la urticaria aguda secundaria a infección viral.

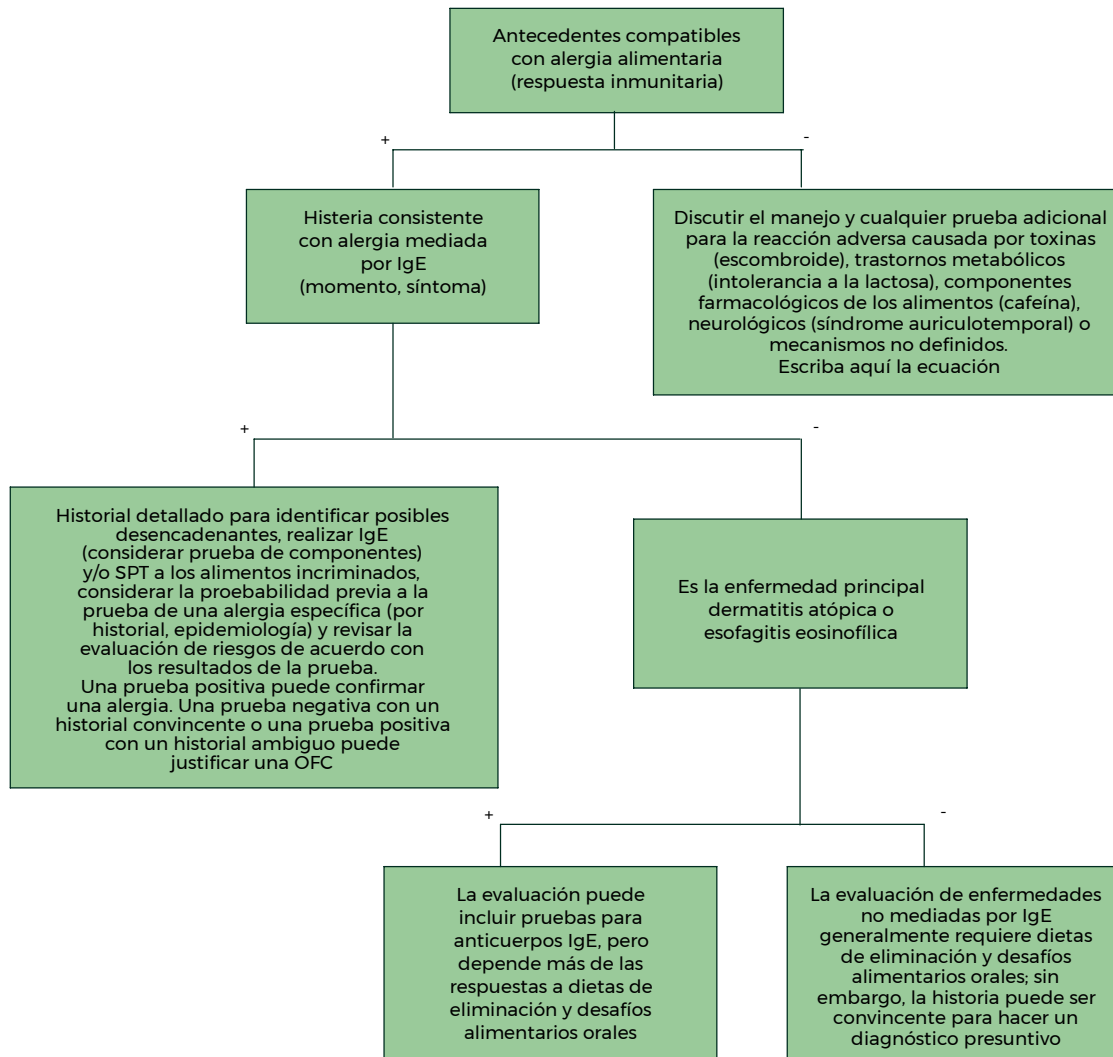
En la alergia no mediada por IgE resaltan la intolerancia a la lactosa, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enteropatía perdedora de proteínas, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la enfermedad celiaca y algunas inmunodeficiencias, como la enfermedad granulomatosa crónica.

## ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTOS

Actualmente no existe una cura para la alergia alimentaria. El enfoque incluye la evitación estricta de los alimentos ofensivos, la educación del paciente y la familia (incluido el reconocimiento de una reacción alérgica), y el suministro a las familias de medicamentos de emergencia específicos para el paciente (autoinyectores de adrenalina) y planes de manejo en caso de una reacción alérgica. Es necesario prestar mucha atención a la lectura de las etiquetas de los alimentos, tener cuidado al obtener alimentos de los restaurantes y evitar el contacto cruzado de alimentos alérgicos durante la preparación de las comidas (tablas de cortar, rebanadoras, batidoras compartidas).

El tratamiento de la alergia alimentaria suele incluir la evitación estricta, la educación del paciente y la provisión de medicación de emergencia (autoinyectores de adrenalina).

Las terapias emergentes basadas en la investigación en evolución se centran en un enfoque más activo del manejo, que incluye la introducción temprana de alimentos potencialmente alérgicos, la pruebas anticipadas y la desensibilización a los alérgenos alimentarios.



**Figura XIX-1.** Reevaluación periódica para valorar el curso de la enfermedad y la resolución de alergias específicas. El momento de volver a realizar la prueba varía según la enfermedad específica, el factor desencadenante, el historial y la edad del paciente. SPT: *skin prick test*.

Los alimentos modificados con alergenicidad reducida pueden permitir la modulación inmunitaria con menos riesgo de reacción alérgica. Las dietas con leche horneada y huevo se utilizan cada vez más en el tratamiento de la alergia a la leche y al huevo, en lugar de evitarlas. Las alergias dependientes de IgE al huevo de gallina y a la leche de vaca se encuentran entre las FA más comunes en los niños. Sin embargo, la mayor parte de los niños alérgicos al huevo o a la leche en su forma cruda pueden tolerar el huevo y la leche en productos horneados. El calentamiento extensivo de la leche y los huevos induce cambios en la estructura conformacional de los epítomos, destruyéndolos de manera efectiva, con la consecuente reducción de su alergenicidad.

Existen evidencias de que los alimentos horneados podrían tener un efecto positivo en la aceleración de la resolución de la alergia en niños con dependencia de IgE a la leche de vaca y al huevo.

Sin embargo, no está claro si los niños que desarrollan tolerancia lo hacen porque han ingerido niveles bajos de huevo o leche en productos horneados o si su mejor pronóstico es simplemente un indicador de un fenotipo que es menos probable que sea persistente.

La adrenalina administrada precozmente ante los primeros signos clínicos de anafilaxia tras la ingestión del alimento culpable es fundamental para prevenir el desenlace fatal de las reacciones anafilácticas, revirtiendo en pocos minutos la hipotensión, el choque y otros síntomas alérgicos (urticaria, broncoespasmo, edema, manifestaciones gastrointestinales, etc.). Se trata, por tanto, de un medicamento muy específico como herramienta de rescate a utilizar, sobre todo en los pacientes a los que se les prescribió.

En el caso de la picazón y la urticaria, los antihistamínicos que bloquean los receptores H<sub>1</sub> específicos también podrían ser útiles; los bloqueadores de los receptores H<sub>2</sub> podrían usarse para tratar los síntomas gastrointestinales.

Las intervenciones farmacológicas y nutricionales personalizadas; las terapias dirigidas con productos biológicos, incluyendo el anticuerpo monoclonal anti-IgE omalizumab, el dupilumab (anti-IL-4Ra) y los anticuerpos monoclonales anti-IL-5 (reslizumab y mepolizumab); y la reconstitución de una composición de microbioma capaz de inducir tolerancia, por ejemplo, a través de la administración de *Lactobacillus bifidus* y *Clostridium fragilis*, o mediante trasplante fecal, son herramientas terapéuticas innovadoras que se están convirtiendo en parte de las estrategias modernas de tratamiento de la alergia alimentaria. Alternativamente, los cocteles de cepas bacterianas protectoras, incluidas las cepas clostridiales o bacteroidales, como *Bacteroides fragilis*, también podrían considerarse en la protección contra la FA.

La suplementación probiótica con *Lactobacillus rhamnosus* GG se ha utilizado durante la inmunoterapia oral para la alergia al maní, y los prebióticos, incluidos la oligofructosa, los oligosacáridos ácidos y la inulina de cadena larga, en combinación con el prebiótico *Bifidobacterium breve* M-16V también se han administrado en ensayos clínicos para la FA, con cierto éxito.

La tolerancia es el estado de no reactividad saludable del sistema inmunitario a los antígenos alimentarios comunes e inofensivos. La desensibilización, por su parte, consiste en una elevación temporal del umbral de reactividad alérgica y se apoya en mecanismos inmunitarios distintos de los implicados en la tolerancia, que es la base del estado inmunitario antialérgico permanente. La inmunoterapia a menudo causa un estado de desensibilización en lugar de falta de respuesta prolongada o permanente.

La inmunoterapia oral de alimentos implica la administración de dosis pequeñas pero crecientes de alimentos alergénicos para niños que son alérgicos a ese alimento, en particular en un esfuerzo por aumentar su tolerancia clínica. Todavía no se recomienda para uso clínico de rutina, y no se debe intentar fuera de las unidades especializadas en alergias.

## REFERENCIAS

1. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L: New perspectives in food allergy. *Int J Mol Sci* 2020;21(4):1474.
2. Waserman S, Bégin P, Watson W: IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14(2):1-11.
3. Pimentel HJA, Río NBED, Saucedo ROJ: Alergia alimentaria, puntos clave para la práctica clínica. *Rev Alerg Méx* 2020;67(3):245-267.
4. Devdas JM, Mckie C, Fox AT, Ratageri VH: Food allergy in children: an overview. *Indian J Pediatr* 2018; 85(5):369-374.
5. Cianferoni A: Non-IgE-mediated food allergy. *Curr Pediatr Rev* 2020;16(2):95-105.
6. Fiocchi A, Ebisawa M: Non-IgE-mediated food allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020;20(3):290-291.









**IMSS**

# **CAPÍTULO XX**

**Asma**

Marlen Barreto Alcalá



**E**l asma es una enfermedad heterogénea, definida por un historial de síntomas respiratorios, como sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, que varían en el tiempo y en intensidad, acompañados de una limitación variable del flujo espiratorio. Actualmente el concepto ha evolucionado a una entidad más compleja con una red de procesos inflamatorios parcialmente interrelacionados, que da como resultado inflamación de las vías aéreas, causada por diferentes mecanismos (endotipos) con una expresión clínica variable (fenotipos).

## FACTORES DE RIESGO

Coexisten tanto los factores predisponentes, que incrementan el riesgo de padecer asma, como los factores desencadenantes, que activan el asma. Una vez establecida la predisposición, existen múltiples factores desencadenantes (alérgenos, infecciones, contaminantes ambientales, agentes irritantes, cambios de temperatura, ejercicio físico, emociones) que pueden causar exacerbaciones en los pacientes con asma.

## FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatogenia del asma engloba tres características fundamentales:

- Inflamación de la vía aérea.
- Remodelación de la vía aérea.
- Hiperrespuesta de las vías aéreas.

La hiperrespuesta bronquial ocasiona un estrechamiento de las vías respiratorias en respuesta a los estímulos que son inocuos para las personas sin asma. Está vinculada con la inflamación y la reparación de las vías respiratorias, y es reversible parcial o totalmente con el tratamiento.

El grado de hiperrespuesta bronquial se correlaciona parcialmente con la gravedad clínica del asma y con marcadores de la inflamación.

Esta limitación del flujo aéreo y los síntomas que desencadena se pueden resolver de forma espontánea o en respuesta a la medicación (reversibilidad), e incluso permanecer ausentes durante algún tiempo en un paciente determinado.

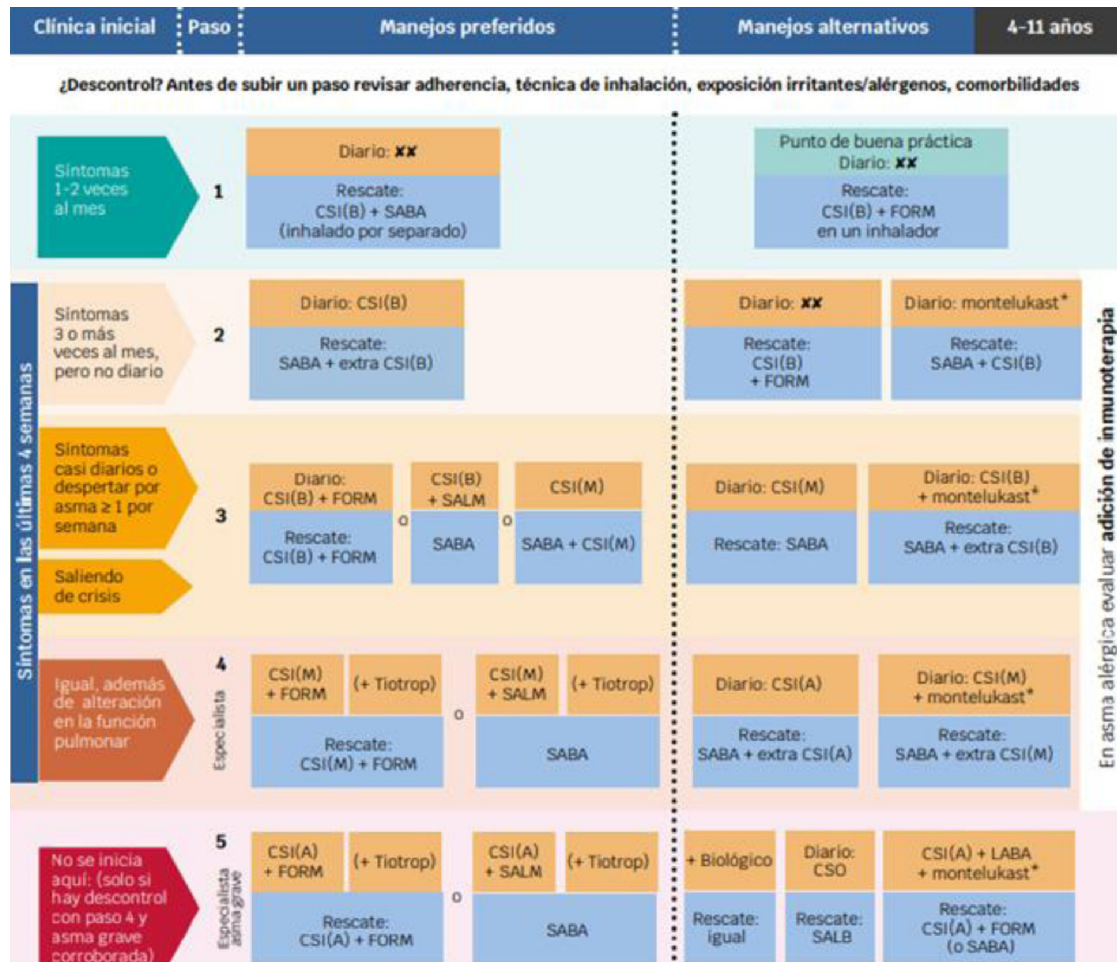
Clinica inicial	Paso:	Manejos preferidos	Manejos alternativos	Mayores de 12 años
<b>¿Descontrol? Antes de subir un paso, revisar adherencia, técnica de inhalación, exposición a irritantes/alérgenos, comorbilidades</b>				
Síntomas 1-2 veces al mes	1	Diario: <b>XX</b> Rescate: CSI(B) + FORM en un inhalador	Diario: <b>XX</b> Rescate: CSI(B) + SABA (inhaladores separados)	
Síntomas en las últimas 4 semanas	2	Diario: CSI(B) Rescate: SABA + extra CSI(B)	Diario: <b>XX</b> Rescate: CSI(B) + FORM en un inhalador	Diario: <b>XX</b> Rescate: SABA + CSI(B)
	3	Diario: CSI(B) + FORM Rescate: CSI + FORM	CSI(B) + LABA (SALM o vilanterol) SABA	Diario: CSI(M) Rescate: SABA + extra CSI(M)
	Saliendo de crisis			Diario: CSI(B) + montelukast* Rescate: SABA + extra CSI(B)
Igual, además de alteración en la función pulmonar	4 Especialista	CSI(M) + FORM (+ Tiotrop) Rescate: CSI + FORM	CSI(M) + LABA (+ Tiotrop) SABA	Diario: CSI(A) Rescate: SABA + extra CSI(A)
No se inicia aquí: (solo si hay descontrol con paso 4 y asma grave corroborada)	5 Especialista asma grave	CSI(A) + FORM (+ Tiotrop) Rescate: CSI(A) + FORM	CSI(A) + LABA (+ Tiotrop) SABA	+ Biológico Rescate: igual
			Diario: CSO Rescate: SALB	Diario: CSI(M) + montelukast* Rescate: SABA + extra CSI(M)
				En asma alérgica evaluar adición de inmunoterapia

**Figura XX-1.** Pasos en el manejo farmacológico del asma en pacientes de 12 años de edad. SABA:  $\beta$ 2-agonista de acción corta; SALM: salmeterol; Tiotrop: bromuro de tiotropio; BDP: beclometasona; BUD: budesonida; FLUT: fluticasona; MOM: mometasona; CICLO: ciclosonida; CSI(B): corticosteroide inhalado de dosis baja; CSI(A): corticosteroide inhalado de dosis alta; CSI(M): corticosteroide inhalado de dosis media; SALB: salbutamol; LABA: agonistas  $\beta$ 2 de acción prolongada. Tomada de la referencia 8.

## DIAGNÓSTICO DE ASMA

El asma es una entidad heterogénea que resulta de interacciones complejas. Ningún síntoma o signo característico es totalmente específico, por lo que en ocasiones no es fácil confirmar o rechazar el diagnóstico. Los pasos clave para el diagnóstico del asma son:

1. Sospechar:
  - Cuatro síntomas/signos clave (disnea, opresión, tos y sibilancias).
  - Variabilidad.
2. Confirmar:
  - Pruebas de función pulmonar (espirometría o flujometría).
  - Inflamación tipo 2, que aumente la probabilidad de asma (solicitar biometría hemática completa para valorar los eosinófilos y los niveles de IgE).



**Figura XX-2.** Pasos en el manejo farmacológico del asma en pacientes de 4 a 11 años. CSI: corticosteroide inhalado; CSI(A): corticosteroide inhalado de dosis alta; CSI(B): corticosteroide inhalado de dosis baja; CSI(M): corticosteroide inhalado de dosis media; CSO: corticosteroide oral; FORM: formoterol; LABA: β2-agonista de acción prolongada; SABA: β2-agonista; SALB: salbutamol. Tomado de la referencia 8.

### 3. Diagnóstico detallado:

- Nivel de control (uso de cuestionarios; en México se emplea la prueba de control del asma).
- Nivel de riesgo futuro.
- Gravedad.
- Fenotipificación (asma T2 alto o bajo con biomarcadores).

## TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo, y reducir al máximo la mortalidad.

El tratamiento se debe ajustar de forma continua, con el fin de que el paciente esté siempre controlado y siga un orden escalonado ascendente o descendente. Esta forma cíclica de ajuste del trata-

miento implica que el control del asma debe ser evaluado de forma objetiva, que se trate al paciente para alcanzar el control, y que se le revise periódicamente para mantenerlo. Si el paciente no se encontrara bien controlado, el tratamiento debe aumentar en los escalones terapéuticos que sean necesarios para lograr el control, teniendo siempre en cuenta las medidas no farmacológicas, la adhesión terapéutica y los factores de riesgo susceptibles de ser modificados. Si el asma ha estado controlada durante al menos tres meses, el tratamiento de mantenimiento puede reducirse paulatinamente, con el fin de determinar las necesidades terapéuticas mínimas para mantener el control (figuras XX-1 y XX-2).

## **EXPERIENCIA DE MEDICACIÓN BIOLÓGICA EN EL ASMA EN LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**

En los niños el asma alérgica grave es el fenotipo más frecuente, pero su manejo sigue siendo un desafío. El tratamiento con anticuerpos monoclonales, como el omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de alta afinidad para IgE, y el mepolizumab, un anticuerpo monoclonal, humanizado dirigido contra IL-5, ha demostrado eficacia en el control del asma grave. Hasta junio de 2022 había 12 pacientes en tratamiento con omalizumab y dos pacientes que recibían mepolizumab, en los cuales se ha disminuido la necesidad de esteroide oral y las exacerbaciones, ha incrementado el puntaje de la prueba de control de asma y disminuido la necesidad de tratamiento controlador.

## **REFERENCIAS**

1. Global Initiative for Asthma: *Global strategy for asthma: global strategy for asthma management and prevention*. 2022.
2. Larenas LD, Salas HJ, del Río NBE, Luna PJA, Navarrete REM *et al.*: MIA 2021, Manejo Integral del Asma: guías para México. *Rev Alerg Méx* 2021;68:1-122.
3. Larenas LD, Salas HJ, Vázquez GJ, Ortiz *et al.*: Guía mexicana del asma: GUIMA 2017. *Rev Alerg Méx* 2017;64(1):11-128.
4. GEMA 5.2. *Guía española para el manejo del asma*. España, 2022.



**IMSS**

# **CAPÍTULO XXI**

**Dermatitis atópica**

Héctor Hugo Campos Téllez





**L**a dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria sistémica, crónica, recurrente, no infecciosa ni contagiosa, caracterizada por una alteración en la barrera de la piel. Clínicamente se manifiesta por brotes de comezón e inflamación generalizada en la piel; en ocasiones pueden cursar con episodios de remisión, pero habitualmente los pacientes llegan a tener una gran afectación de la calidad de vida.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Es la enfermedad de la piel más común de la infancia a nivel mundial, pues se presenta en cerca de 15% de la población, es más frecuente en las niñas, se inicia entre el primero y el quinto años de vida, y cerca de 70% de los pacientes tienen remisión antes de los 16 años de edad, en el resto persiste en la edad adulta. Cerca de 10% de los pacientes pueden debutar con los síntomas en la edad adulta. En México existen pocos estudios epidemiológicos. En 2010 Bedolla y col. utilizaron el cuestionario del Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia, y reportaron una prevalencia de 3% de dermatitis atópica en los niños mexicanos de 6 a 12 años.

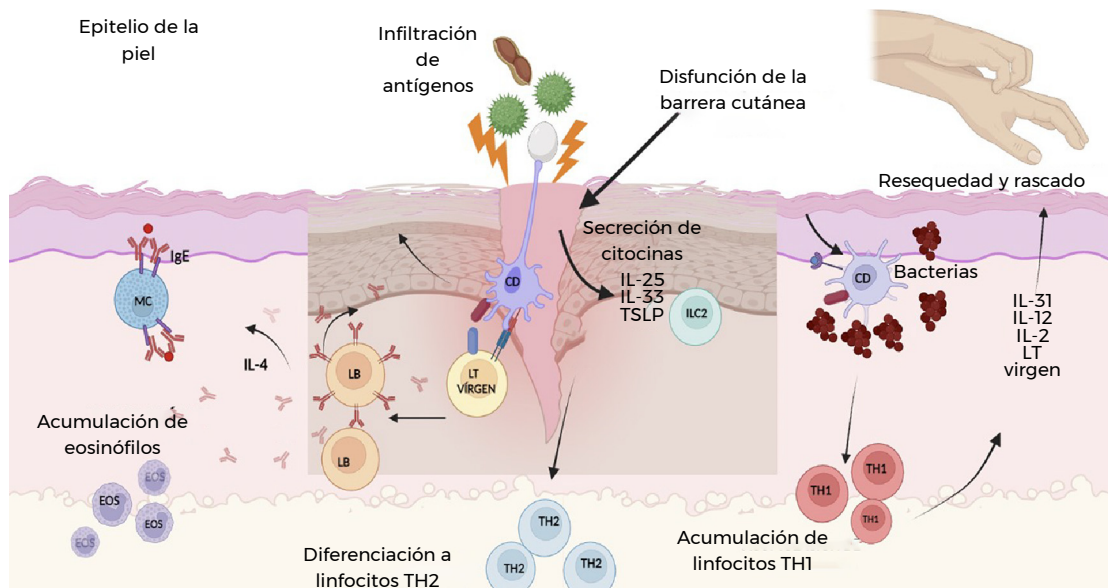
## **FISIOPATOLOGÍA**

La DA es multifactorial y compleja, ya que para su desarrollo se requiere la interacción de diversos factores ambientales, como la exposición a partículas aerotransportadas, los alérgenos alimentarios, la contaminación, el uso de antibióticos, la duración de la lactancia y los cosméticos, así como de factores inmunitarios en las personas genéticamente susceptibles que tienen una respuesta inmunitaria alterada y una pérdida del balance de los microorganismos de la piel que producen una disfunción de la barrera cutánea.

El desarrollo de DA se ha asociado con frecuencia a un mayor riesgo en los pacientes con atopia (enfermedades alérgicas), ya que aproximadamente 50% de los pacientes afectados por dermatitis atópica desarrollan asma y alergias nasales, como rinitis. También el factor genético tiene un papel importante, pues se ha descrito que los hijos de un solo padre con dermatitis atópica triplica el riesgo de desarrollarla, y que cuando la presentan ambos padres el riesgo aumenta hasta cinco veces.

La regulación epigenética es un vínculo entre los cambios ambientales y los cambios genéticos que contribuyen a la desregulación del sistema inmunitario y el trastorno de la barrera epidérmica.





**Figura XXI-1.** Fisiopatología de la dermatitis atópica. La disfunción de la barrera cutánea y la desregulación inmunitaria contribuyen al estado inflamatorio y al prurito crónico. IL: interleucina; TSLP: linfopoyetina estromal tímica.

La disfunción de la barrera cutánea es lo primero que sucede en el desarrollo de la enfermedad.

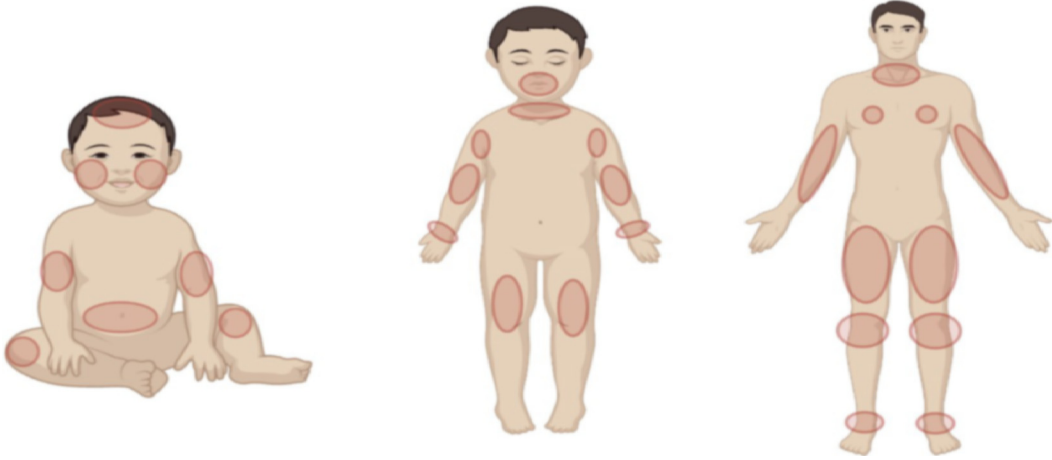
El incremento de las enzimas proteolíticas endógenas ocasiona una degradación de las conexiones intracelulares con aumento de la permeabilidad epidérmica, pérdida de agua y sequedad de la piel, lo que ocasiona infiltración de antígenos y estimulación de citoquinas proinflamatorias. Se han involucrado distintas mutaciones en los genes de varias proteínas, como el de la proteína de la filagrina, la serina inhibidora de proteasa (SPINK-5), el gen de tripsina epidérmica y el gen de la cinasa de mastocitos (CMA1). Se considera que una barrera cutánea debilitada es el primer paso para que se produzca la desregulación inmunitaria; en estos pacientes existe un desequilibrio entre el perfil de citoquinas Th2 (IL-4, IL-5), que favorece la producción de IgE, y el aumento de la expresión de células presentadoras de antígeno para su interacción con los linfocitos T circulantes, que una vez activados inducen la producción de más IL-4 e IL-5, ampliando la respuesta inflamatoria y ocasionando daños por inflamación en la barrera cutánea que influyen en la destrucción de la epidermis, la infección y la inflamación continua, y a su vez dichas interleucinas disminuyen la producción de filagrina. La inflamación aguda dificulta la síntesis de otras proteínas implicadas en la diferenciación de los queratinocitos, lo que provoca una reconstrucción deficiente de la barrera, el acúmulo de linfocitos Th1 y el aumento de la producción de citoquinas inflamatorias, como IL-2, IL-12, factor de necrosis tumoral alfa, interferón e IL-31 responsables de inflamación y prurito crónico.

Además de esto, existe una alteración del pH de la piel y una disminución de la actividad de los péptidos antimicrobianos, situación que favorece la colonización por *Staphylococcus aureus* y que perpetúa el estado de inflamación crónica en la piel (figura XXI-1).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de DA se establece de manera clínica, y se puede presentar de manera intermitente entre los periodos de brotes y las remisiones. La dermatitis atópica se puede estratificar en aguda, subaguda y crónica, de acuerdo con el tiempo de evolución y la edad de presentación.

**Cuadro XXI-1. Distribución de las lesiones características de la dermatitis atópica con base en el grupo etario**



Lactantes	Niños	Adultos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejillas/cara</li> <li>• Cuero cabelludo</li> <li>• Tronco y caras extensoras de las extremidades</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flexuras codos/rodillas</li> <li>• Pliegue de la muñeca</li> <li>• Nuca</li> <li>• Zona perioral</li> <li>• Mejillas</li> <li>• Dorso de las manos y los pies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flexura codos/rodillas</li> <li>• Cara del cuello</li> <li>• Mejillas</li> <li>• Dorso de las manos y los pies</li> <li>• Pezones</li> <li>• </li> </ul>

La fase aguda se presenta con frecuencia durante la infancia temprana, en la que se observan lesiones papulovesiculares sobre una base eritematosa, edema, escoriaciones, exudación que pueden evolucionar a costras melicéricas, las cuales se asocian al prurito intenso (síntomas clave).

Las lesiones usualmente se localizan en las superficies de extensión, como los codos y las rodillas, las mejillas y el cuero cabelludo.

En la fase subaguda se caracteriza por placas vesiculopapulares con eritema leve, engrosamiento cutáneo y descamación blanquecina con huellas de rascado. Las lesiones se localizan usualmente en las fases poplítea, antecubital, palmas, tobillos y cuello.

La fase crónica se desarrolla usualmente durante la adolescencia y en la edad adulta, mediante placas crónicas liquenificadas (engrosamiento de la piel) asociadas a un aumento visible de las líneas en la piel que pueden progresar a excoriaciones y fibrosis; con frecuencia se localizan en el dorso de las manos y los pies, las zonas de flexión, los párpados y los pliegues.

De acuerdo con la edad del paciente, la distribución de las lesiones aparece generalmente siguiendo un patrón clásico. La identificación de esta distribución puede ayudar a sospechar el diagnóstico (cuadro XXI-1).

Actualmente se sugiere usar los criterios de Williams para el diagnóstico de la DA, los cuales son promovidos por las guías de DA del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, por lo que son accesibles para muchos médicos de las instituciones de salud en México (cuadro XXI-2).

En todo paciente con DA se sugiere una correlación entre las exacerbaciones de la piel y la exposición a algún alérgeno inhalado, alimentario o tópico.

Para el diagnóstico alérgológico preciso se necesitarán las pruebas que detectan IgE específica en el suero o una prueba cutánea inmediata.

## Cuadro XXI-2. Criterios de Williams para el diagnóstico de dermatitis atópica

Manifestación esencial

Dermatitis pruriginosa (referencia de rascado por los padres)

Manifestaciones asociadas (tres o más de las siguientes)

Dermatitis en áreas de flexión de codos/parte posterior de rodilla

Dermatitis visible en mejillas o áreas extensoras en niños hasta 18 meses

Historia de sequedad cutánea en los últimos 12 meses

Historia personal de asma y/o rinitis alérgica, enfermedad atópica en familiares de primer grado en niños menores de cuatro años de edad

Inicio de signos y síntomas en niños menores de dos años de edad

Historial de dermatitis en áreas de flexión, extensión de codos, rodillas o mejillas en niños menores de 18 meses

Se han creado escalas que determinan el grado de afectación en la calidad de vida. La más validada es el SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*), que evalúa tres aspectos:

1. Extensión, porcentaje de superficie corporal comprometida.
2. Clínica y gravedad de las lesiones.
3. Síntomas subjetivos, utilizando una escala visual del 0 al 10.

Una vez valorados los tres aspectos del SCORAD se establece el grado de afectación, que puede ser leve, moderado o severo.

## TRATAMIENTO

Una vez realizado el diagnóstico de la DA se debe brindar la opción terapéutica más adecuada para la condición clínica de cada paciente con ajustes según la edad del paciente, las comorbilidades asociadas con atopia, la respuesta y la adherencia al tratamiento, y los costos.

Existen ciertos factores que con frecuencia agravan la enfermedad, por lo que el primer paso es evitar factores causales y desencadenantes, con la finalidad de reducir las exacerbaciones o inclusive lograr el control de la enfermedad. Entre ellos se encuentran los factores físicos (calor, fricción sobre la piel), químicos (sudoración, saliva, químicos en las piscinas) y emocionales, estrés, ansiedad y exposición a alérgenos (ácaro de polvo casero, mascotas, pólenes, proteína de leche de vaca).

Otro punto importante es la educación terapéutica del paciente y su familia mediante programas educativos, con el objetivo de restaurar y mantener la barrera cutánea.

La hidratación es la terapia más importante en todos los niveles de severidad, ya que ayuda a reducir la sequedad dérmica y el prurito asociado mediante el uso continuo de cremas humectantes, emolientes y sustitutos de jabón. La elección del humectante se basa en factores como el sitio de aplicación, la preferencia del paciente y el grado de sequedad de la piel; existen una variedad de opciones de humectantes que incluyen cremas, ungüentos, lociones y geles. Los emolientes contienen ingredientes específicos que ayudan a restablecer el pH y el equilibrio de las ceramidas en la epidermis. Se recomienda el uso de jabones con pH neutro, productos de cuidado personal libres de alcohol y el uso de ropa de algodón.

En México están aprobados como tratamientos de segunda línea dos grupos de medicamentos antiinflamatorios tópicos: los corticosteroides tópicos (CE) y los inhibidores de la calcineurina. Los CE tópicos se subdividen de acuerdo con su potencia en siete clases. La elección de la potencia está directamente relacionada con el grosor de la piel, es decir, se sugiere evitar el uso de CE potentes en zonas de piel delicada como la cara, los párpados, los pliegues y las zonas genitales. Al contrario,

en zonas de piel gruesa, como las palmas de las manos y las plantas de los pies, usualmente se necesitan CE tópicos de mayor potencia. La aplicación de los CE tópicos dos veces al día durante un lapso de una a dos semanas generalmente remite las activaciones de la DA.

Una vez controlado el cuadro se puede seguir con el tratamiento proactivo, que consiste en una aplicación dos veces por semana en las zonas “calientes”, que con frecuencia presentan recaídas.

Los inhibidores tópicos de la calcineurina, como el tacrolimus y el pimecrolimus, son el tratamiento de segunda línea, aprobados para el tratamiento de la DA de moderada a severa en adultos y niños mayores de dos años. Se consideran medicamentos ahorradores de CE, y son de alta utilidad en áreas de piel sensible, como el rostro, las áreas genitales y los pliegues. Por su alto grado de seguridad se pueden aplicar durante meses, según la evolución de la enfermedad.

En las crisis agudas los pacientes pueden presentar cuadros infecciosos a nivel cutáneo que pueden ser tratados con antibióticos tópicos, como la mupirocina o el ácido fusídico, los cuales son considerados seguros y con un buen nivel de eficacia en este tipo de pacientes. Cabe señalar que el tratamiento debe ser multidisciplinario; por ejemplo, el alergólogo puede considerar la inmunoterapia específica con alérgenos en algunos pacientes seleccionados con sensibilización a los aeroalérgenos que también presentan rinitis alérgica o asma, o ambas.

También la fototerapia es utilizada por los dermatólogos como terapia de mantenimiento en los pacientes con enfermedad crónica; sin embargo, en México es un recurso de acceso limitado.

En los pacientes con DA moderada y grave, no controlados con el tratamiento de primera y segunda línea se sugiere utilizar anticuerpos monoclonales, principalmente dupilumab (inhibidor de IL-4 e IL-13) o inmunosupresores sistémicos (ciclosporina, metotrexato, azatioprina), que dependerán del acceso y la experiencia del médico tratante con el uso de estos fármacos. El dupilumab es el primero y único biológico hasta el momento específico para DA, y ha demostrado buenos resultados en los pacientes que han fallado al tratamiento con CE tópicos e inmunosupresores, incluyendo la ciclosporina.

Tanto el inmunomodulador como el inmunosupresor se indican cuando el paciente presenta un impacto social, emocional o físico negativo por la enfermedad, además de que ayudan a evitar los efectos adversos de las intervenciones a largo plazo. Ambos se enfocan en el bloqueo de estas vías de respuesta inflamatoria magnificada, y es importante el monitoreo de los posibles efectos secundarios de cada uno de ellos, particularmente de los inmunosupresores, sobre las funciones renal y hepática, y su efecto en la tensión arterial.

El pronóstico de la DA es distinto en cada paciente, ya que en los casos graves llega a afectar de manera importante la calidad de vida en los ámbitos social, escolar y personal, con el consecuente desarrollo de depresión, alteraciones del sueño e incluso ideas suicidas.

En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social se está trabajando de manera multidisciplinaria para realizar el diagnóstico de DA de manera oportuna, brindar asesoramiento a los familiares y los pacientes acerca del cuidado adecuado de la piel, y otorgar tratamientos especializados tópicos y sistémicos que se requieren para el control de la enfermedad. En 2022 el hospital fue pionero dentro de la institución en el uso de anticuerpos monoclonales en dos pacientes adolescentes, que han tenido una excelente respuesta, con mejora de su calidad de vida y el control de los síntomas de la piel.

Como alergólogos aún queda mucho trabajo por hacer, como dar capacitación médica continua y difusión acerca de esta enfermedad al personal de salud con la finalidad de diagnosticar más la DA, referir al paciente con el especialista indicado y mejorar su pronóstico.

## REFERENCIAS

1. **Herrera SDA, Hernández OM, Vivas RIJ:** Estudio epidemiológico sobre dermatitis atópica en México. *Rev Alerg Méx* 2019;66(2):192-204.



2. **López VS, Núñez PE, Chaverri PG:** Actualización en dermatitis atópica: líneas de tratamiento. *Rev Méd Sinerg* 5(11):e596.
3. **Wollenberg A, Kinberger M, Arents B et al.:** European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema. Part II. Non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36(11):1904-1926.
4. **Sroka TJ, Trzeciak M:** Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2021;22(8):4130.
5. **Rincón PC, Larenas LD, Figueroa MMA et al.:** Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica en adolescentes y adultos. *RAM* 2018;65(6):s8-s88.



## CAPÍTULO XXII

### Errores innatos de la inmunidad en pediatría

Ana Paola Macías Robles, Hilda Lilian Carvajal Alonso





## INTRODUCCIÓN

Los errores innatos de la inmunidad (EII), antes conocidos como inmunodeficiencias primarias, son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios ocasionados por defectos del desarrollo o de la función del sistema inmunitario, causados por alteraciones en las variantes de línea germinal en genes únicos.

Clínicamente se presentan como una susceptibilidad incrementada a infecciones y una mayor predisposición a la autoinmunidad, las enfermedades autoinflamatorias, la alergia, la insuficiencia de la médula ósea y la malignidad.<sup>1</sup>

El retraso del diagnóstico empobrece el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes; sin diagnóstico y tratamiento algunos errores innatos de la inmunidad pueden ser mortales.

## EPIDEMIOLOGÍA

La tasa global de prevalencia de EII en Europa es de 1:16,000 a 50,000 habitantes.<sup>2</sup> Hasta septiembre de 2022 el Registro Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias reportó 9,293 casos en Latinoamérica, de los cuales 2,023 corresponden a México<sup>3</sup> y 446 pertenecen al Instituto Mexicano del Seguro Social. Actualmente en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, son atendidos 68 pacientes con EII. Más de 50% corresponden a deficiencias sobre todo de anticuerpos.<sup>4</sup>

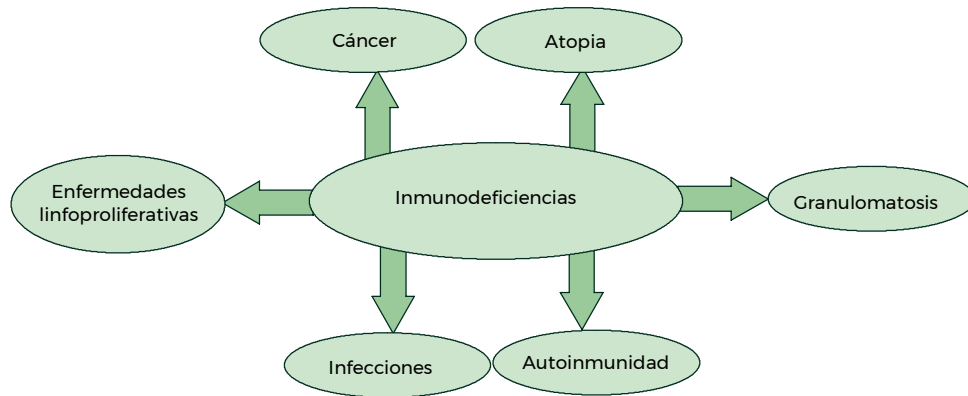
## FISIOPATOLOGÍA

Los EII son trastornos cuya causa es un defecto genético en uno o más componentes del sistema inmunitario, originado por la alteración de una o más proteínas del sistema inmunitario celular o humoral, lo que explica la heterogeneidad del cuadro clínico.<sup>5</sup>

## CLASIFICACIÓN

Para su estudio, los EII se clasifican en 10 grupos:<sup>6</sup>





**Figura XXII-1.** Fisiopatología de la dermatitis atópica. La disfunción de la barrera cutánea y la desregulación inmunitaria contribuyen al estado inflamatorio y al prurito crónico.

1. Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral (combinada grave).
2. Inmunodeficiencias combinadas con características sindromáticas.
3. Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos.
4. Enfermedades de desregulación inmunitaria.
5. Defectos en los fagocitos en cuanto a número o función, o ambos.
6. Defectos en la inmunidad intrínseca e innata.
7. Enfermedades autoinflamatorias.
8. Defectos en la cascada del complemento.
9. Síndromes con falla medular.
10. Fenocopias de inmunodeficiencias primarias.

## CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas presentes en los errores innatos de la inmunidad son variables, dependiendo del error innato de la inmunidad que se presente; de acuerdo con el tipo de alteración presente serán las manifestaciones; por ejemplo, ante errores de la inmunidad celular será mayor la predisposición a infecciones por parte de microorganismos intracelulares.

Existen diez señales de alarma para sospechar errores innatos de la inmunidad, con las cuales se deben familiarizar los médicos de primero y segundo contactos para así poder sospechar los errores innatos de la inmunidad.

Las señales de alarma para EII en pacientes pediátricos (inmunodeficiencias primarias) son:<sup>5</sup>

1. Cuatro o más infecciones de oídos nuevas en un año.
2. Dos o más infecciones graves de senos paranasales.
3. Dos meses o más de tratamiento con antibióticos con escaso efecto.
4. Dos neumonías o más en un año.
5. Dificultad de un bebé o niño pequeño para aumentar de peso y crecer normalmente.
6. Abscesos en órganos.
7. Aftas persistentes en la boca o infecciones causadas por hongos en la piel.
8. Necesidad de recibir antibióticos intravenosos para eliminar las infecciones.
9. Dos infecciones profundas o más, incluida la septicemia.
10. Antecedentes familiares de inmunodeficiencias primarias (cuadro XXII-1).

**Cuadro XXII-1. Clínica en los principales grupos de errores innatos de la inmunidad<sup>8</sup>**

Inmunodeficiencias combinadas	Infecciones graves Infecciones posvacunales	Desde el nacimiento	Virus, bacterias, microorganismos oportunistas ( <i>Candida</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> )-
Inmunodeficiencias, predominantemente de anticuerpos	Infecciones respiratorias, digestivas Meningoencefalitis (agammaglobulinemia ligada al X) Autoinmunidad (citopenias)	Desde los cinco o seis meses	Microorganismos encapsulados (neumococo, <i>Haemophilus influenzae</i> )
Defectos del número y la función de las células fagocíticas	Infecciones cutáneas, respiratorias, digestivas Linfadenitis Hepatitis, colitis Gingivitis Granulomas	Cualquier edad	Bacterias (catalasa + en enfermedad granulomatosa crónica) Hongos ( <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Nocardia</i> )
Defectos de la cascada del complemento	Infecciones piógenas Meningitis y sepsis	Cualquier edad	Microorganismos encapsulados <i>Neisseria</i> spp.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de los errores innatos de la inmunidad debe ser considerado con base en el espectro clínico y la variedad de anomalías inmunitarias asociadas a la evolución de la enfermedad. Las opciones de tratamiento se establecerán de acuerdo con la inmunodeficiencia de base asociada a las siguientes condiciones:

- Enfermedad pulmonar crónica.
- Manifestaciones autoinmunitarias.
- Enteropatía.
- Malabsorción.
- Tolerabilidad.
- Otros tratamientos para condiciones asociadas (p. ej. cáncer).<sup>9</sup>

Los tratamientos utilizados en errores innatos de la inmunidad se pueden resumir de la siguiente manera:

- **Antibióticos:** sea como profilaxis o tratamiento de infecciones (al tratar las infecciones en los pacientes con errores innatos de la inmunidad deberán otorgarse tratamientos más prolongados y de mayor espectro, en comparación con los pacientes con inmunocompetencia).<sup>10</sup>
- **Gammaglobulina:** la sustitución de inmunoglobulina de forma intravenosa o subcutánea es el tratamiento de elección de las deficiencias de anticuerpos y fundamental en el soporte de las inmunodeficiencias combinadas. La dosis es de 400 mg/kg/mes inicialmente, y se modifica en función de la respuesta clínica siempre en búsqueda de valores de IgG adecuados: por debajo de 400 mg/dL el riesgo de neumonía aumenta de forma notable, y por cada incremento de 100 mg/dL en los valores de IgG la incidencia de neumonía desciende 27%. En principio se buscarán valores valle de IgG mayores de 700 mg/dL (preinfusión). Si hay bronquiectasias,



mal control de las infecciones u otras complicaciones, se aumentará la dosis (hasta 800 a 1,000 mg/kg) y se acortarán los periodos de la administración de gammaglobulinas (de 15 a 21 días), buscando niveles de IgG mayores de 900 mg/dL.<sup>11</sup>

- **Trasplante de precursores hematopoyéticos:** en algunos errores innatos de la inmunidad es considerado el único tratamiento definitivo y curativo. En la inmunodeficiencia combinada grave el pronóstico es mejor en los pacientes libres de infección; la precocidad del trasplante mejora el pronóstico (en la inmunodeficiencia combinada severa en trasplantados antes de los tres meses de edad vs. después).<sup>1</sup>
- **Terapia génica:** células madre corregidas genéticamente. Se están llevando a cabo experimentos con líneas celulares humanas deficientes en diferentes EII. Este tratamiento aún no se encuentra disponible en México.<sup>9</sup>
- **Inmunosupresores:** utilizados en EII que cursan con alteraciones autoinmunitarias.<sup>1</sup>
- **Terapias biológicas:** utilizadas en errores innatos de la inmunidad que cursan con dermatitis atópica grave (p. ej., dupilumab) en el síndrome de hiper-IgE autosómico dominante.
- **Vacunación:** se encuentran contraindicadas las vacunas vivas o con virus vivos atenuados en inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral.<sup>1</sup>

## CRITERIOS DE DERIVACIÓN A TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

Se deberá valorar el envío a tercer nivel de atención de los niños que cumplan dos señales de peligro de inmunodeficiencias primarias: presencia de bronquiectasias no explicadas por otro motivo, diarrea persistente, caída del cordón umbilical retardada (más de cuatro semanas), fiebre recurrente o persistente, distrofias asociadas a infecciones o infecciones posvacunales tras la aplicación de vacunas de virus vivos, dado que deben ser tomadas como signos de sospecha para valorar la derivación, descartando la inmunodeficiencia secundaria.<sup>7</sup>

## CONCLUSIÓN

Los errores innatos de la inmunidad son enfermedades genéticas del sistema inmunitario que no sólo se presentan en la infancia y presentan un amplio espectro de manifestaciones, no solamente infecciones, sino también autoinmunidad, neoplasias, manifestaciones gastrointestinales, cutáneas o respiratorias. Los médicos de primer y segundo contactos deben reconocer las señales de peligro de las inmunodeficiencias primarias, pues el diagnóstico y el tratamiento oportunos pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes. Las inmunodeficiencias de anticuerpos son las más prevalentes, pero en el Instituto Mexicano del Seguro Social se cuenta con inmunoglobulina intravenosa y subcutánea para su tratamiento.

## REFERENCIAS

1. **Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK et al.:** Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(5):1186-1205.e1-78.
2. **Grimbacher B:** The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014. *Clin Exp Immunol* 2014;178(Suppl 1):10-20.
3. Lasid.org. *Registro de IDPs*. Septiembre 2022.
4. Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.
5. **Hernández MC, Espinosa RF, Espinosa PS et al.:** Conceptos básicos de las inmunodeficiencias prima-

- rias. *Rev Alerg Mex* 2016;63(2):181.
6. *10 señales de peligro de la inmunodeficiencia primaria*. Comité de Asesoramiento Médico de la Fundación Jeffrey Modell.
  7. **Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG et al.**: The 2022 update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. *J Clin Immunol* 2022;42(7):1508-1520.
  8. **Seoane RME, De Arriba MS**: Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019;2:415-435.
  9. **Rodríguez SG, Condino NA**: Treatment of patients with immunodeficiency: medication, gene therapy, and transplantation. *J Pediatr* 2021;97:S17-S23.
  10. **Sédiva A, Milota T, Litzman J et al.**: Medical algorithm: diagnosis and management of antibody immunodeficiencies. *Allergy* 2021;76(12):3841-3844.
  11. **Quinti I, Soresina A, Guerra A et al.**: Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. *J Clin Immunol* 2011;31:315-322.







## CAPÍTULO XXIII

**Experiencia en el manejo de *pectus excavatum* en el  
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente**

Gabriela Ambriz González, Araceli Hernández Hernández, Magaly Elizabeth Torres de Anda





## INTRODUCCIÓN

**E**l *pectus excavatum* (PE) es una depresión de la pared torácica anterior, y es la deformidad más frecuente de la pared torácica, ya que ocurre en 1/400 a 1,000 niños, y constituye 90% de las deformidades de la pared torácica en la infancia. Las consecuencias fisiológicas y psicológicas son variables, y en ocasiones esta lesión necesita corrección quirúrgica.<sup>1</sup>

## HISTORIA

El PE fue descrita por primera vez por Bauhinus en el siglo XVI. En 1911 Meyer hizo un intento fallido de tratamiento. En 1863 von Luschka informó acerca de una depresión profunda de 6 cm en la pared torácica de un hombre de 24 años. En 1870 Eggel publicó el primer informe de caso completo de un paciente con una depresión torácica en forma de embudo, a la cual llamó *miraculu naturae*. Se atribuyó que la causa de la deformidad era una debilidad y una flexibilidad anormales del esternón causadas por un trastorno nutricional o por una falla en el desarrollo.<sup>1-4</sup> Langer y Zuckerkandel postularon la hipótesis de una falla en el desarrollo *in utero*. Meyer realizó la primera operación en 1911 con la extirpación del cartílago costal, y encontró en el estudio histológico del cartílago extirpado una degeneración inespecífica, pero no vinculó los hallazgos histológicos a la patogenia.<sup>4</sup> En 1913 Sauerbruch trató con éxito a un adulto con PE. En 1948 Ravitch, del Hospital Johns Hopkins, tuvo éxito al realizar una cirugía que consistió en la movilización del esternón por completo; dividió todas las uniones esternales, incluyendo los haces intercostales, los músculos rectos y las fijaciones diafragmáticas, y extirpó el apéndice xifoides.<sup>5</sup> El soporte metálico fue descrito por primera vez en 1956 por Wallgren y Sulamaa, que introdujeron una barra de acero inoxidable a través del extremo caudal del esternón.<sup>6</sup> En 1961 Adkins y Blades sugirieron pasar la barra por detrás del esternón en lugar de atravesarlo.<sup>8</sup> Se ha informado de la eficacia de otras técnicas: miniplacas de titanio,<sup>9</sup> injerto vascular de dacrón,<sup>10</sup> prótesis de “ala de gaviota”,<sup>11</sup> tejido bioabsorbible<sup>12</sup> y bandas de malla subesternales.<sup>13</sup> Los cirujanos plásticos han colocado moldes de silicona en la depresión que restablece el contorno externo del tórax, pero no la forma de la pared torácica ni sus manifestaciones clínicas.<sup>14</sup> La preocupación por el crecimiento del tórax tras la resección de toda la longitud de los cartílagos costales fue expresada por Peña y col. en un informe en 1990.<sup>15</sup> En 1997 Nuss presentó una experiencia



de 10 años con una técnica de mínima invasión que no requiere incisión o resección del cartílago ni osteotomía del esternón, sino que se basa en la colocación de una pinza interna con una barra de acero inoxidable.<sup>18</sup> Esta técnica fue posible gracias a la flexibilidad del cartílago costal y a la maleabilidad que presenta el tórax en la edad pediátrica, a diferencia del adulto, que desarrolla un tórax en forma de barril en respuesta a la rigidez pulmonar de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Actualmente esta técnica es adoptada en todo el mundo.<sup>17</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de PE tiene una relación que varía de 0.1 a 0.8 por cada 100 personas. Es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino, con una relación de 9:1. En la mayoría de los casos se puede detectar clínicamente desde el primer año de vida, aunque es más frecuente durante la adolescencia.<sup>4</sup> Existe una predisposición genética, ya que se pueden encontrar antecedentes familiares hasta en 43% de los casos de *pectus excavatum*.<sup>4</sup> El PE se puede presentar como una entidad aislada o como parte de algún síndrome; hay asociaciones que incluyen el síndrome de Marfan en 25% de los pacientes y el síndrome de Ehlers-Danlos en 5%.<sup>18</sup> Creswick H. y col. trataron de establecer el tipo de herencia en 34 familias con más de un individuo afectado; en 14 familias se sugería una herencia autosómica dominante, en cuatro una herencia autosómica recesiva y en seis familias una herencia recesiva ligada al cromosoma X; 10 familias presentaban patrones de herencia complejos. No fue posible detectar un defecto específico.<sup>19</sup> Colombani reporta que menos de 1% de los pacientes con PE tienen un trastorno subyacente del tejido conectivo.<sup>20</sup> Los efectos sobre la longevidad y la salud después de la infancia atribuibles al PE no tratado siguen sin estar claros.<sup>18,19</sup>

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El *pectus excavatum* se caracteriza por una depresión de grado variable de la pared torácica anterior y generalmente más importante en la región del esternón inferior, a menudo asimétrica. La depresión del tórax puede ser localizada y profunda (en forma de copa), difusa y poco profunda (en forma de platillo) o se puede extender en sentido cefálico hasta las clavículas (en forma de surco). Una depresión en un lado del esternón se puede asociar a una protuberancia en el otro lado (deformidad mixta *carinatum/excavatum*) (figura XXIII-1).<sup>4,20</sup>

Los pacientes generalmente son altos y delgados, lo que sugiere un trastorno del tejido conectivo. La escoliosis leve está presente en cerca de 20% de los pacientes y la escoliosis grave en 10%.<sup>20</sup> El defecto tiende a progresar a medida que el niño crece, especialmente durante la pubertad. Los pacientes tienden a adoptar una postura caracterizada por cifosis torácica, hombros hacia adelante y un abdomen protuberante.<sup>4,21,22</sup> La depresión del esternón puede desplazar el corazón y reducir el volumen pulmonar, ocasionando cambios anatómicos responsables de la presencia de dolor torácico, disnea de esfuerzo, infecciones respiratorias, datos de asma, palpitaciones, soplos cardíacos y prolapso de la válvula mitral. Coln y col. demostraron que 95% de 123 pacientes tenían compresión cardíaca.<sup>22</sup>

Fonkalsrud y col. reportaron que los síntomas de muchos pacientes con PE no tratados empeoran progresivamente con la edad, y recomendó una intervención quirúrgica tanto en los jóvenes como en los adultos.<sup>23</sup> Es importante recalcar la afectación psicológica, ya que la autoconciencia acerca del aspecto del pecho genera un aislamiento social. Por lo general los niños desarrollan esta preocupación durante la edad escolar, y es necesario en muchas ocasiones apoyo psicológico, lo cual también representa una indicación quirúrgica.<sup>4,22-24</sup>

## DIAGNÓSTICO

Se debe realizar una historia y un examen físico completos en todos los pacientes, que incluya fotografías de seguimiento. Los pacientes con una deformidad de leve a moderada son tratados con un



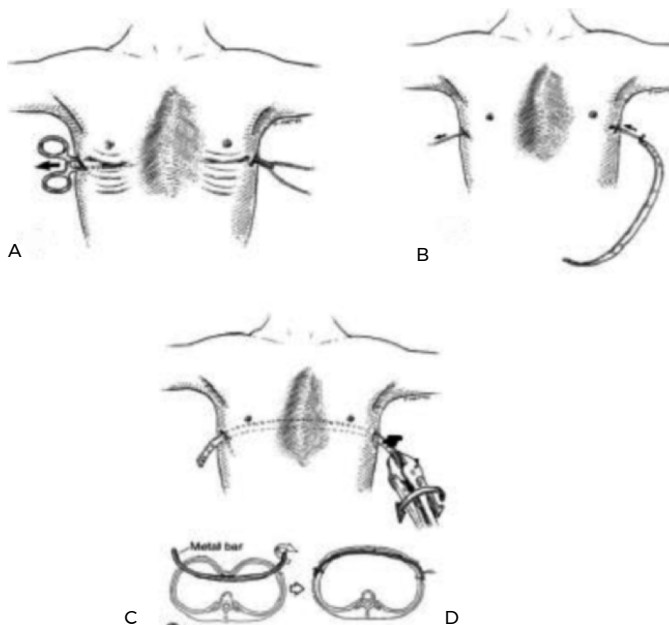
**Figura XXIII-1.** Primer paciente intervenido de *pectus excavatum* en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Presentaba un índice de Haller de 5.8 y tórax en tonel por la severidad, acompañado de síntomas restrictivos a nivel pulmonar.

programa de postura y ejercicio en un intento por detener la progresión, con seguimiento en intervalos de seis meses.<sup>24,25</sup> Los pacientes con una deformidad severa o los que tienen progresión documentada también son tratados con el programa de ejercicio y postura. Además, se realizan estudios objetivos para evaluar si su condición es lo suficientemente grave como para justificar la corrección quirúrgica.<sup>25</sup> Los estudios incluyen pruebas de función pulmonar que se deben realizar en todos los pacientes con edad suficiente para cooperar con las pruebas, ya que permiten identificar si existen datos de obstrucción a nivel pulmonar.<sup>24,25</sup> Es indispensable realizar una tomografía computarizada para evaluar el grado de compresión y desplazamiento, el grado de compresión pulmonar y atelectasia, la asimetría del tórax, la torsión esternal, el desarrollo compensatorio de una deformidad de tórax en tonel en deformidades largas y la osificación de los cartílagos en los pacientes con reparaciones previas. Con base en este estudio se calcula el índice de Haller, que brinda una medida objetiva para comparar la gravedad entre los diferentes pacientes.<sup>24-26</sup>

La evaluación del personal de cardiología incluye un electrocardiograma, un ecocardiograma y un examen por parte de un cardiólogo pediátrico para determinar la presencia de compresión cardíaca, soplos, prolapso de la válvula mitral, anomalías en la conducción u otras anomalías estructurales.<sup>26</sup>

Para establecer la necesidad de cirugía en un paciente con *pectus excavatum* hay que cumplir con dos o más de los siguientes criterios:

1. Índice de Haller mayor de 3.25 (figura XXIII-2).
2. Evaluación pulmonar con datos de restricción u obstrucción por enfermedad de las vías respiratorias.
3. Evaluación cardiológica que demuestre que la compresión del *pectus* origina prolapso valvular mitral, desplazamiento cardíaco o anomalías de la conducción cardíaca.



**Figura XXIII-2.** **A.** Una pinza Kelly curva es introducida a través del mediastino. **B.** Se muestra que la barra es guiada a través del mediastino. **C.** Barra colocada con la concavidad boca abajo. **D.** La barra es colocada boca arriba. Tomada de Parikh, Crabbe DC, Auldish AW, Rothenberg SS: *Pectus excavatum*; Nuss D, Kelly RE: *Pediatric thoracic surgery*.

4. Documentación de la progresión de la deformidad y empeoramiento de los síntomas.
5. Procedimiento fallido.
6. La imagen corporal aislada no es una indicación de cirugía; sin embargo, en los últimos años se ha observado que el paciente puede tener grandes consecuencias psicológicas ocasionadas por su imagen corporal.<sup>27,28</sup>

## TRATAMIENTO

La corrección quirúrgica se puede hacer a cualquier edad; en la literatura se describen pacientes con edades desde los 17 meses hasta los 31 años operados exitosamente. Sin embargo, la preocupación con los pacientes menores de 11 años es que si el procedimiento se realiza a una edad demasiado temprana, el *pectus excavatum* puede reaparecer. La edad óptima para la reparación es de 11 a 14 años. A esta edad el paciente es prepuberal, el tórax aún es blando y maleable, existe una recuperación rápida con un rápido retorno a las actividades normales y los resultados son excelentes.<sup>16,17,26</sup>

El estándar quirúrgico para el manejo del *pectus excavatum* es el procedimiento descrito por el Dr. Donald Nuss y col. en 1998, en el *Children's Hospital of The King's Daughters* en Virginia, EUA. Inicialmente la cirugía se realizaba con una sola barra de acero inoxidable, colocada en la vía torácica por incisiones laterales y el túnel de la barra se realizaba a tuestas con la introducción digital de una pinza de Crawford. Desde el reporte inicial en 1998, la técnica original ha sufrido múltiples modificaciones para su mejora. Se diseñaron instrumentos especiales, la colocación de más de una barra, los dispositivos estabilizadores para evitar el desplazamiento de la barra y el uso de la toracoscopia y del elevador esternal con el objetivo de mejorar la seguridad del manejo quirúrgico.<sup>16-18,28</sup>

A nivel mundial el procedimiento de Nuss modificado por cirugía de mínima invasión se realiza de la siguiente manera:

1. En la línea axilar media, siguiendo el sitio de mayor depresión, se realizan dos incisiones laterales para introducir la barra de Nuss.
2. Se introduce el toracoscopio del lado derecho del tórax y se insufla el dióxido de carbono, se realiza revisión de hemitórax derecho y mediastino, y se identifica el sitio de mayor depresión esternal. A este nivel, por el exterior, se colocan dos puntos de sutura de alambre para poner el elevador esternal.
3. Se realiza un túnel subcutáneo sobre las incisiones laterales y, bajo visión a través del hemitórax derecho, se introduce el disector tipo Lorenz, con el cual se disecciona a nivel del pericardio por debajo del esternón. El disector se avanza hasta alcanzar la incisión del hemitórax izquierdo.
4. El introductor permite elevar el esternón y en su extremo contralateral se coloca una cinta umbilical, la cual se tracciona lentamente dejando la cinta umbilical como guía en el túnel subesternal, con el cual se introducirá la barra de Nuss. Ésta debe ser moldeada de acuerdo con las características físicas de cada paciente.
5. Las barras se fijan al tórax con estabilizadores colocados a cada lado, se evacúa el neumotórax mediante maniobra de Valsalva y se cierra por planos. A todos los pacientes se les debe hacer una radiografía de tórax en el quirófano, para valorar la posición de la barra y el neumotórax residual.<sup>26-31</sup>

Si el paciente cursa con historia de alergia al acero inoxidable, lo que ocurre en 2% de la población, se debe colocar una barra de titanio.<sup>30</sup> El abordaje de mínima invasión para la reparación del *pectus excavatum* recibió una rápida aceptación por parte de la comunidad quirúrgica, porque la técnica no requiere incisión costal, resección ni osteotomía esternal, la pérdida de sangre es mínima, el tiempo de operación es corto y el paciente vuelve rápidamente a sus actividades diarias.<sup>26-30</sup>

## RESULTADOS Y EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA

En la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, se atienden desde 2013 pacientes con diagnóstico de *pectus excavatum* para realizar la corrección mediante la técnica de Nuss modificada (toracoscopia). En 2013 fueron intervenidos los primeros cuatro pacientes con el apoyo del Dr. Mora Fol, encargado de la Clínica de Cirugía Torácica del Centro Médico Nacional “La Raza”. Más adelante continuó el manejo de estos pacientes, aumentando anualmente el número de procedimientos realizados por año a un total de 61 pacientes a la fecha. La mayoría de estos pacientes son provenientes del noroccidente del país; los estados con mayor envío de pacientes con esta patología son Baja California, Sinaloa y Sonora, en ese orden.

Castillo Garza y col. en 2018 realizaron un estudio transversal descriptivo acerca del grado de satisfacción posoperatoria del periodo comprendido entre agosto de 2013 y julio de 2018, en el que se incluyeron 30 pacientes durante un periodo de 60 meses (cuadro XXIII-1).<sup>32</sup> Respecto a la distribución por sexo, en este estudio, como en los de otros autores, la cantidad de pacientes de sexo femenino fue baja, lo que concuerda con el predominio de esta enfermedad en los hombres. El índice de Haller promedio de los pacientes fue de 5.25, similar a lo publicado por Nuss y Varela en sus series.<sup>30,32</sup>

La mayoría de los pacientes operados en el Hospital de Pediatría refirieron una clara mejoría de su estado físico y de su capacidad para practicar deportes un tiempo después de la cirugía, similar a lo reportado en la literatura.<sup>32</sup>

Las principales conclusiones reflejan el cambio significativo en cuanto al preoperatorio y el posoperatorio, pero sobre todo al preguntarle al paciente acerca de su satisfacción con el aspecto posoperatorio total, a lo cual todos los pacientes se declaran, en mayor o menor grado, satisfechos

**Cuadro XXIII-1. Descripción de los pacientes**

Sexo:	
Masculino	21
Femenino	9
Edad en el momento de la cirugía	13
Tiempo promedio transcurrido entre la cirugía y la entrevista	31.41
Causa de la cirugía:	
Funcional	30/30
Estética	
Índice de Haller promedio	5.25
Tiempo quirúrgico	2.5 h
Ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos	1/30
Estancia hospitalaria	< 7 días

con el aspecto posoperatorio. El dolor posoperatorio es un factor muy importante en todos los pacientes, de tal manera que en cuatro de los pacientes no se volvería a realizar la cirugía correctiva, a pesar de que en la actualidad el dolor no interfiere en sus actividades cotidianas y de los beneficios estéticos y fisiológicos obtenidos.

Los pacientes en general se declaran claramente beneficiados y felices con los resultados de la cirugía, independientemente de la apreciación subjetiva que los médicos u otros observadores puedan tener acerca del procedimiento, en concordancia con lo publicado en la literatura.

En definitiva, la corrección del *pectus excavatum* mediante la técnica de Nuss demuestra un efecto positivo, tanto en la esfera física como en la biopsicosocial y la afectiva de los pacientes, al corregir su deformidad, lo que se ve claramente reflejado en una mejora de la autoestima y de la calidad de vida en la percepción de su estado de salud.

## REFERENCIAS

1. **Chung CS, Moraitopoulos NC:** Factors affecting risks of congenital malformations. I. Analysis of epidemiologic factors in congenital malformations. Report from the Collaborative Perinatal Project. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975;11(10):1-22.
2. **Bauhaus J:** *Observational mediaroom*. Frankfurt, Liber II, 1600;507.
3. **Sauer BF:** *Die Chirurgie der Restoragie*. Berlín, Springer, 1920;(1):437.
4. **Brochhausen C, Turial S, Müller FK, Schmitt VH, Coerd W *et al.*:** *Pectus excavatum: history, hypotheses and treatment options*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14(6):801-806.
5. **Ravitch MM:** The chest wall. En: Welch K: *Pediatric surgery*. 4ª ed. Year Book Medical, 1986: 568.
6. **Dorner RA, Keil PG, Schissel DJ:** *Pectus excavatum*. *J Thorac Surg* 1950;20:444.
7. **Walgreen GR, Sulema M:** Surgical treatment of funnel chest. Exhibit. VIII, *Internet Cong Pandita* 1956;32.
8. **Adkins PC, Blades BA:** A stainless-steel strut for correction of *pectus excavatum*. *Surg Gynecol Obstet* 1961;113:111-113.
9. **De Agustín AJC, Bañuelos C, Vázquez JJ:** Titanium miniplates for the surgical correction of *pectus excavatum*. *J Am Coll Surg* 1999;188:455-458.
10. **Lane SDM, Gillis DA, Roy PD:** Repair of *pectus excavatum* using a Dacron vascular graft strut. *J Pediatric Surg* 1994;29:1179-1182.
11. **ACTi's Dato GM, Cavalia M, Ruffini E:** The seagull wing self-retaining prosthesis in the surgical treatment of *pectus excavatum*. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999;40:139-146.
12. **Brooks JP, Tripp HF:** Bioabsorbable weave technique for repair of *pectus excavatum*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:176-178.

13. **Karagounis VA, Wasnick J, Gold J:** An innovative single-stage repair of severe asymmetric *pectus excavatum* defects using substernal mesh bands. *Ann Thorac Surg* 2004;78:e19-e21.
14. **Sorensen JL:** Subcutaneous silicone implants in *pectus excavatum*. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1988;22:173-176.
15. **Martínez D, Juande J, Stein T et al.:** The effect of costal cartilage resection on chest wall development. *Ped Surg Int* 1990;5:170-173.
16. **Nuss D, Kelly RE, Creator DP:** A 10-year review of a minimally invasive technique for the correction of *pectus excavatum*. *J Pediatr Surg* 1998;33:545-552.
17. **Nuss D, Creator DP, Kelly RE:** Congenital chest wall deformities. En: Ashcraft KW, Holcomb GW III, Murphy JP: *Pediatric surgery*. 4ª ed. Filadelfia, Elsevier Saunders, 2005:245-263.
18. **Cartoski MJ, Nuss D, Goretsky MJ, Proud VK et al.:** Classification of the dysmorphology of *pectus excavatum*. *J Pediatr Surg* 2006;41:1573-1581.
19. **Creswick H, Stacey MW, Kelly RE:** Family study of the inheritance of *pectus excavatum*. *J Pediatr Surg* 2006;41:1699-1703.
20. **Colombani PM:** Preoperative assessment of chest wall deformities. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 21:58-63.
21. **Sigalet D, Montgomery M, Harder J, Wong V, Kravarusic D et al.:** Long-term cardiopulmonary effects of closed repair of *pectus excavatum*. *Pediatr Surg Int* 2007;23:493-497.
22. **Clon E, Carrasco J, Clon D:** Demonstrating relief of cardiac compression with the Nuss minimally invasive repair for *pectus excavatum*. *J Pediatr Surg* 2006;41:683-686.
23. **Tonkatsu EW, Dunn JC, Atkinson JB:** Repair of *pectus excavatum* deformities: 30 years of experience with 375 patients. *Ann Surg* 2000;231:443-448.
24. **Naviera R, Montaigne D, Behaved L et al.:** Cardiopulmonary response following surgical repair of *pectus excavatum* in adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40(2):e77-e82.
25. **Abid I, Ewais MM, Marranca J, Jaroszewski DE:** *Pectus excavatum*: a review of diagnosis and current treatment options. *J Am Osteopath Assoc* 2017;117(2):106-113.
26. **Sujka JA, St. Peter SD:** Quantification of *pectus excavatum*: anatomic indices. *Semin Pediatr Surg* 2018;27(3):122-126.
27. **Nuss D:** Minimally invasive surgical repair of *pectus excavatum*. *Semin Pediatr Surg* 2008;17(03):209-217.
28. **Johnson WR, Fedor D, Singhal S:** A novel approach to eliminate cardiac perforation in the Nuss procedure. *Ann Thorac Surg* 2013;95(3):1109-1111.
29. **Uemura S, Nakagawa Y, Yoshida A, Choda Y:** Experience in 100 cases with the Nuss procedure using a technique for stabilization of the pectus bar. *Pediatr Surg Int* 2003;19(3):186-189.
30. **Frantz FW:** Indications and guidelines for *pectus excavatum* repair. *Curr Opin Pediatr* 2011;23: 486-491.
31. **Castillo GA:** Grado de satisfacción en pacientes con *pectus excavatum* post corrección con técnica de NUSS, en la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. IMSS, 2019.
32. **Kelly Jr:** *Pectus excavatum*: historical background, clinical picture, preoperative evaluation and criteria for operation. *Semin Pediatr Surg* 2008;17(3):181-193.







## CAPÍTULO XXIV

### **Osteosarcoma, rescate con prótesis tumorales**

Mario Edgar Tena Sanabria, Gabriela Fuentes Herrera, Félix Alejandro Álvarez Martínez,  
Mariana Ortiz Azpilcueta, Nayeli Suárez Reyes, José Carlos Castañeda Reséndiz



## INTRODUCCIÓN

**E**l osteosarcoma (OS) es el tumor óseo maligno más frecuente en la segunda década de la vida. En la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI” (UMAE HP CMNSXXI) del Instituto Mexicano del Seguro Social, se realiza un trabajo multidisciplinario con el objetivo de incrementar el tiempo de sobrevida y la calidad de vida de los pacientes con esta patología.

En 1805 lo describió A. Boyer y utilizó por primera vez ese término.

El OS proviene del tejido mesenquimal, y se caracteriza por la presencia de células fusiformes productoras de osteoide. Su incidencia es de 4.4 casos por millón de habitantes por año en el mundo, equivalente a 400 nuevos casos anuales; en México surgen entre 100 y 150 casos nuevos por año, representando 3% de los cánceres en el grupo de entre 0 y 14 años, con un primer pico de presentación entre los 15 y los 19 años. En la UMAE hasta 2019 la edad promedio era de 13 años  $\pm$  3 meses, con una relación hombre-mujer de 1.3:1, lo cual es similar a lo reportado en la literatura mundial.<sup>1</sup>

Los factores de riesgo pueden ser ambientales, como la radiación ionizante y las enfermedades óseas, como la enfermedad de Paget, esta última en los adultos mayores de 60 años; otros factores son los genéticos, como la preexistencia de retinoblastoma y síndromes de Li-Fraumeni (cáncer familiar), de Rothmund-Thompson, de Werner y de Bloom, los tres últimos relacionados con alteraciones genéticas de las helicasas, proteínas encargadas de desenrollar el DNA.<sup>1</sup>

Las alteraciones moleculares son múltiples y se relacionan con el ciclo celular como alteraciones de p53 (75%), RB (60%), CDK4, INK4 A, MDM2 y las proteínas encargadas de la resistencia a los fármacos, la PGP y otros, como sobreexpresión de factores de crecimiento, como 1GFR1, VEGF y HER2 1.<sup>1</sup>

El OS se presenta principalmente en la metáfisis de los huesos largos, siendo la rodilla el sitio de presentación más frecuente. En la UMAE HP CMNSXXI la distribución de localización difiere de lo reportado a nivel mundial, en el siguiente orden: fémur distal (65%), húmero proximal (12.5%), tibia y peroné proximal (5%).<sup>1</sup>

El OS es un tumor en el que la detección temprana es fundamental, debido a que la enfermedad metastásica empobrece el pronóstico. La enfermedad metastásica pulmonar se define como la pre-



sencia de tres metástasis menores de 5 mm y una mayor de 10 mm, detectadas por tomografía axial computarizada (TAC) de alta resolución. En la UMAE HP CMNSXXI, que es una unidad médica de concentración oncológica nacional, se reciben pacientes en diferentes condiciones, de los cuales hasta 45% presentan metástasis pulmonares, en comparación con 20% reportado a nivel mundial.<sup>1,2</sup>

La mayoría de los pacientes que ingresan en la UMAE HP CMNSXXI con sospecha de OS muestran una imagen en sol naciente o triángulo de Codman, o ambos. El abordaje multidisciplinario se inicia con la participación de los Servicios de Urgencias, Radiología, Oncología Pediátrica, Ortopedia Pediátrica y Patología, se realiza el análisis histopatológico y se emite el diagnóstico definitivo, así como su clasificación de acuerdo con la estirpe histológica: osteoblástica (72.5%), condroblástica (7.5%), telangiectásica (7.5%) y fibroblástica (5%). La variedad telangiectásica es la que predomina y la que tiene peor pronóstico.

Una vez ratificado el diagnóstico se inicia el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante por parte del Servicio de Oncología Pediátrica, con la finalidad de lograr la citorreducción y el control de la enfermedad metastásica; después de cuatro ciclos de quimioterapia se hace una revaloración para la planeación quirúrgica, que puede ser cirugía radical o cirugía con preservación de la extremidad, la cual se realiza en 57.5% de los casos. La atención requiere la participación del personal de pediatría médica, salud mental, nutrición, cirugía de tumores, cuidados paliativos, medicina física y rehabilitación, para lograr un manejo integral.

A lo largo de la historia se han realizado múltiples esfuerzos para lograr una mejoría en la supervivencia. Cerca de 1905 sólo 20% de los pacientes sobrevivían, pero actualmente lo logran entre 60 y 75% de los pacientes sin metástasis en el momento del diagnóstico (sobrevida general de 79.3% y supervida libre de enfermedad de 57.1%), lo cual ocurre gracias al tratamiento multimodal, que incluye varios fármacos y cirugía de resección.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social se reporta una supervivencia global de 68% a cinco años; sin embargo, la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico es un factor que empeora el pronóstico, reduciendo la supervivencia a 40%.

En la UMAE HP CMNSXXI se ha logrado mejorar la supervivencia en los pacientes, sobre todo en quienes no presentan metástasis, así como mejorar la calidad de vida, incluso de los pacientes con metástasis, gracias al abordaje multidisciplinario. Se han realizado exitosamente cirugías de preservación de la extremidad en poco más de la mitad de los pacientes, con lo cual se ha logrado el control de la enfermedad y una calidad de vida de buena a muy buena (evaluada con el instrumento PedsQL® 4.0 *Generic Core Scale*), logrando un buen funcionamiento social, emocional, funcional y escolar.

## FISIOPATOLOGÍA

El osteosarcoma es un tumor maligno que se origina en el tejido mesenquimatoso (que constituyen células estromales en forma de huso, que pueden producir tejidos similares a los huesos) y representa 20% de todos los casos de tumores óseos malignos primarios en el mundo. De hecho, es el tipo de tumor óseo maligno primario más común entre los pacientes adolescentes.<sup>3</sup>

En la mayoría de los pacientes la etiología del osteosarcoma permanece desconocida. La predilección del osteosarcoma por la edad del estirón puberal y los sitios de máximo crecimiento sugiere una correlación con la rápida proliferación ósea. Lo más probable es que la OS de alto grado se derive de células madre mesenquimales con compromiso de linaje osteoblástico al menos parcial, aunque la cédula de origen exacta no está clara.<sup>4</sup>

Los pacientes con retinoblastoma hereditario, síndrome de Rothmund-Thompson, síndrome de Li-Fraumeni y síndrome de Werner están predispuestos al desarrollo de OS, lo que sugiere que las alteraciones de los genes asociados a estos trastornos (RB1, RECQL4, TP 53 y WRN, respectivamente) pueden desempeñar un papel en la patogenia del osteosarcoma.<sup>5</sup> En general, más de 70%

de todos los osteosarcomas muestran una forma manifiesta de mutación en el gen RB. El síndrome de Li-Fraumeni es familiar e implica la mutación de línea germinal p53, que predispone a los individuos afectados a una multitud de cánceres, incluidos el cáncer de mama, los cánceres cerebrales, los sarcomas de tejidos blandos, la leucemia, los tumores adrenocorticales y los osteosarcomas. Se ha informado que el osteosarcoma es la segunda neoplasia maligna más común en la población en edad pediátrica, con una incidencia de 12%.<sup>6</sup>

Aproximadamente 71% de los casos muestran una mutación del gen supresor de tumores p53 en el cromosoma 17p13, lo que implica que este defecto genético es una causa probable, pero no exclusiva, de malignidad en este síndrome. En general, el número de casos de osteosarcoma asociados a una mutación p53 de la línea germinal es bajo; en los pacientes pediátricos se ha informado que está involucrado en sólo 3% de los casos. Aunque más de dos tercios de los casos están asociados a una mutación manifiesta en los genes RB y p53, es concebible que existan defectos más elusivos en sus vías asociadas. El papel de RB y p53 puede estar muy subestimado, pero se ha postulado que es esencial en el desarrollo de éste y muchos otros cánceres.<sup>7</sup>

El síndrome de Rothmund-Thompson, o poiquilodermia congénita, es un síndrome de inestabilidad genómica con mutaciones del gen RECQL4 identificadas en aproximadamente 70% de los casos. Aunque el osteosarcoma esporádico no se ha relacionado con mutaciones del gen RECQL4, el osteosarcoma se desarrolla en hasta 32% de los pacientes con síndrome de Rothmund-Thompson.<sup>8</sup> Aunque en estos pacientes se presenta a una edad más temprana, su curso clínico es similar al del osteosarcoma esporádico. La familia de genes RECQ también ha sido implicada en afecciones como el síndrome de Bloom (REQL2) y el síndrome de Werner (RCQL3), ambos asociados a una amplia variedad de tumores malignos, incluido el osteosarcoma.<sup>9</sup>

Sin embargo, la mayoría de los osteosarcomas surgen en pacientes sin anomalías germinales conocidas. Se ha asociado una amplia variedad de marcadores serológicos con la presentación pediátrica, los cuales se pueden dividir en varios grupos.

Los marcadores se agrupan comúnmente por estructura química o por la función biológica que tienen en el organismo. Químicamente, los marcadores se pueden dividir en glucoproteínas, polipéptidos, carbohidratos determinantes de glucoproteína, glucolípidos, proteínas, poliaminas e inmunoglobulinas.<sup>10</sup>

En relación con la función biológica, los marcadores se pueden dividir en antígenos oncofetales, enzimas, hormonas, receptores y compuestos con una función aún no clara. Recientemente se demostró que los marcadores tumorales implicados en la angiogénesis, la adhesión celular, la apoptosis y el ciclo celular desempeñan un papel importante en el crecimiento, la diferenciación y la metástasis. En los próximos años los nuevos marcadores pueden ser capaces de pronosticar a los pacientes al inicio del estudio, así como servir como objetivos terapéuticos y, por lo tanto, mejorar aún más la tasa de sobrevivencia.<sup>11</sup> Se reconocen tres subtipos principales de OS convencionales: osteoblástico, fibroblástico y condroblástico, que reflejan la forma predominante de la matriz tumoral. El tratamiento y el resultado de estos subtipos no son diferentes. El OS parostal, el OS central de bajo grado y el OS perióstico son subtipos de OS morfológica y clínicamente distintos con un mejor pronóstico, y constituyen menos de 5% de los casos de OS.<sup>12</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con OS presentan dolor e hinchazón en la región afectada y generalmente buscan atención médica después de un traumatismo o ejercicio físico vigoroso. Los pacientes generalmente tienen síntomas durante varios meses (de tres a seis) antes del diagnóstico. El dolor es constante y tiende a empeorar con el tiempo, ocasionando cojera. Sin embargo, en las primeras etapas el tumor no se puede palpar y es posible que ni siquiera aparezca en las imágenes de rayos X. El dolor en reposo, el dolor nocturno y el dolor progresivo justifican el examen radiográfico.



**Figura XXIV-1.** Radiografía simple inicial. Osteosarcoma de tibia proximal izquierda.

Dada la relativa facilidad y seguridad de las radiografías simples, el médico debe tener la posibilidad de obtenerlas (figura XXIV-1).<sup>16</sup>

El diagnóstico se podría retrasar ante un área de traumatismo reciente, debido a que el dolor se atribuye a él, a menos que la fuerza fuera significativa como para causar una fractura; el dolor por traumatismo mejorará con el tiempo; si el dolor empeora durante las semanas siguientes, se puede sospechar de OS. El incremento de la temperatura local y el aumento del volumen podrían indicar que el tumor está activo. El área con el tumor es frágil, lo que puede causar fracturas y dolor agudo. Aunque el OS puede ocurrir en cualquier hueso, es más común en las metáfisis de los huesos largos. Los sitios primarios más comunes son el fémur distal, la tibia proximal y el húmero proximal; aproximadamente 50% de los casos se originan en el área de la rodilla. El OS también se puede presentar en el esqueleto axial (< 10% de los casos en el grupo de edad pediátrica), en especial en la pelvis. Las radiografías simples, las gammagrafías óseas y las imágenes de resonancia magnética son necesarias para el diagnóstico.

Entre 15 y 20% de los pacientes presentan metástasis detectables radiográficamente; sin embargo, dado que alrededor de 80% de los pacientes con OS localizado desarrollan enfermedad metastásica después de la resección quirúrgica, se supone que casi todos los pacientes tienen metástasis microscópicas subclínicas.<sup>17</sup>

El sitio más frecuente de presentación metastásica es el pulmón. Es posible que las radiografías del tórax no muestren lesiones pequeñas, por lo que es necesaria una TAC de tórax para descartar la metástasis. Los síntomas respiratorios sólo se presentan con una afectación extensa. Pero las metástasis pueden ocurrir en otros huesos y tejidos blandos; se podría decir que las presentaciones con metástasis óseas múltiples en realidad representan tumores primarios multifocales. Cuando el OS es ampliamente metastásico, con más frecuencia en la recurrencia que en el momento del diagnóstico inicial, se puede diseminar al sistema nervioso central u otros sitios. La muerte por OS suele ser el resultado de una metástasis pulmonar progresiva con insuficiencia respiratoria debida a una enfermedad generalizada.<sup>18</sup>

El indicador de pronóstico más confiable e importante en la actualidad es la detección de enfermedad metastásica en el momento de la presentación, con resultados a largo plazo de 70% a menos de 20% en tales casos. La enfermedad metastásica pulmonar tiene mejor pronóstico que la enfermedad ósea metastásica o las metástasis saltonas. Los pacientes con enfermedad pulmonar que tienen menos de tres nódulos y enfermedad unilateral pueden tener una ventaja de supervivencia, tal vez porque la cirugía puede liberarlos de la enfermedad. Sin embargo, esta ventaja sigue siendo algo controvertida, y se ha sugerido que el aumento de la supervivencia a cinco años está relacionado con la necrosis tumoral mayor de 98% y un intervalo libre de enfermedad de más de un año, más que con el número o la ubicación de los nódulos.<sup>19</sup>

Los pacientes con crecimiento tumoral progresivo durante el tratamiento sistémico con enfermedad recurrente tienen una tasa de supervivencia menor de 20% a largo plazo. Otros indicadores de pronóstico a los que se hace referencia comúnmente incluyen la elevación de la lactato deshidrogenasa y el grado de necrosis tumoral de acuerdo con la clasificación de los huesos, después de la administración de quimioterapia neoadyuvante estándar y la resección quirúrgica amplia. Curiosamente, las modificaciones de los regímenes de tratamiento neoadyuvante para lograr una mejor necrosis tumoral hasta el momento no han afectado los resultados de la supervivencia. Se ha especulado que esta clasificación describe la respuesta inherente del tumor a la quimioterapia y no es un indicador de eficacia sistémica, además de que la manipulación de la quimioterapia para mejorar la necrosis local no necesariamente mejora la supervivencia general del paciente.<sup>20</sup>

La evaluación de un paciente con sospecha de osteosarcoma comienza con una historia clínica completa, un examen físico y radiografías simples. La historia suele ser notable por la presencia de dolor e inflamación en el sitio del tumor primario. La presencia de dolor en otros sitios puede ser enfermedad metastásica. El examen físico revela una masa de tejido blando en el sitio del tumor primario y el estudio de laboratorio rara vez está alterado.<sup>21</sup> La fiebre y la pérdida de peso son raras. Los valores de laboratorio son de poca utilidad, con excepción de la fosfatasa alcalina, que se encuentra elevada en aproximadamente 40% de los casos, y la deshidrogenasa láctica, que se eleva en 30% de ellos. Los niveles normales de fosfatasa alcalina previos al tratamiento se asocian a un mejor pronóstico de vida libre de enfermedad a cinco años (67 vs. 54%) y a un mayor tiempo de recurrencia de la enfermedad de entre 18 y 25 meses. La deshidrogenasa láctica también ofrece información pronóstica; una elevación extrema presagia un mal resultado.<sup>22</sup>

## DIAGNÓSTICO

El OS representa un reto para el equipo multidisciplinario involucrado en el tratamiento del paciente pediátrico, debido a que el retraso del diagnóstico es común, pues al inicio los síntomas que presentan los pacientes pueden ser muy inespecíficos en ausencia de traumatismo; los síntomas en los pacientes deben ser tomados en cuenta, ya que el cáncer óseo se puede presentar con síntomas recurrentes e intermitentes incluyendo dolor y fiebre. Los pacientes pueden presentar periodos intermitentes libres de los síntomas, que algunos médicos pueden pasar por alto y pensar junto con los pacientes que sólo fueron síntomas pasajeros. En los casos de dolor óseo persistente o recurrente de predominio nocturno, y dolor en los tejidos blandos que se asocia a traumatismos pequeños o no antecedentes de traumatismos el médico debe solicitar radiografías simples. Cuando hay una masa palpable y se realiza una radiografía el retraso del diagnóstico es menor. Se pueden presentar edema y discapacidad funcional.

El progreso del tumor a través del hueso cortical y la distensión del periostio se consideran signos tardíos.<sup>23,24</sup>

El diagnóstico diferencial del OS incluye osteomielitis, tumores benignos y metástasis óseas, y todos ellos son más frecuentes que el osteosarcoma. El diagnóstico debe estar orientado por la edad del paciente.<sup>23</sup>



Hay diferentes estudios de gabinete que se recomiendan para la evaluación del tumor primario y la detección de la enfermedad metastásica.<sup>25</sup>

El OS se origina con más frecuencia en la región metafisiaria del hueso y presenta radiográficamente lesiones escleróticas mixtas y líticas. Los estudios de imagen incluyen radiografías simples del hueso afectado y la articulación adyacente. El osteosarcoma típicamente aparece como una lesión mixta radiodensa y lítica que surge de manera excéntrica del hueso metafisiario. Con frecuencia hay extensión de las masas al tejido adyacente. La destrucción cortical y la reacción perióstica son comunes y típicamente se manifiestan con un patrón en “rayos de sol”. El triángulo de Codman se interpreta como la elevación del periostio en la periferia del tumor, la cual es una característica clásica, aunque inespecífica. El OS se mineraliza de forma centrífuga. La radiografía simple es muy sugerente, y la presencia de signos clásicos debe incitar a suposición de que se trata de un sarcoma primario óseo hasta que se demuestre lo contrario. La esclerosis es el resultado de la producción de osteoide por parte del tumor, y típicamente aparece como pequeñas e irregulares densidades a manera de nubes; la mayoría de los osteosarcomas presentan destrucción cortical del hueso y formación de asa de tejido blando que se puede osificar. Las fracturas del hueso previamente dañado también se identifican por ese medio. Las radiografías convencionales siempre en dos proyecciones se usan para diferenciar una masa ósea, así como como detectar metástasis pulmonares.<sup>24</sup>

Ante una radiografía sospechosa de tumor óseo maligno se deben realizar estudios de laboratorio para evaluar el resto de los sistemas y aparatos.<sup>23</sup>

Las imágenes de resonancia magnética de todo el hueso se justifican para evaluar anatómicamente la extensión de los tejidos blandos del tumor, valorar la proximidad a las estructuras circundantes, determinar la relación del tumor con el paquete neurovascular e identificar las metástasis saltonas. También ayuda a detectar zonas de necrosis y evitarlas en el momento de realizar la biopsia.<sup>26</sup> Los estudios de resonancia magnética también pueden sugerir el fenómeno raro pero conocido de la extensión del tumor a la articulación adyacente, que en la rodilla ocurre con más frecuencia por el crecimiento del tumor a lo largo de los ligamentos cruzados. Es mejor que la TAC para estadificar estos tumores antes del tratamiento.<sup>23</sup>

La TAC también ayuda a determinar la extensión del tumor, principalmente cuando hay edema tumoral en exceso, además de la detección de metástasis pulmonares. Una TAC del tórax es actualmente la modalidad diagnóstica no invasiva más sensible disponible para la detección de enfermedad metastásica pulmonar. Las limitaciones actuales para el diagnóstico impiden la detección precisa de nódulos metastásicos de menos de 5 mm y, por lo tanto, a menudo se recomienda repetir la TAC para evaluar los cambios en un lapso de 6 a 12 semanas. Se ha demostrado que las tomografías computarizadas son inferiores al examen táctil durante las toracotomías abiertas; se identificó enfermedad metastásica en hasta un tercio más de los casos mediante la exploración manual.<sup>23</sup>

La tomografía por emisión de positrones es útil para evaluar las metástasis y la recurrencia tumoral; cuando se combina con la TAC se puede usar para planear las biopsias o evaluar las lesiones en los pacientes a los que no se les puede hacer una resonancia magnética.<sup>23</sup>

El gammagrama óseo con tecnecio 99 (<sup>99</sup>Tc) permite detectar los sitios con metástasis de los huesos a distancia, que es la segunda ubicación más probable para la diseminación metastásica; los resultados positivos en la gammagrafía ósea pueden justificar la obtención de imágenes adicionales de interés; en última instancia puede ser necesaria una biopsia para demostrar la presencia definitiva de una enfermedad ósea a distancia (figuras XXIV-2 y XXIV-3).

La angiografía se usa para determinar la vascularidad del tumor, el desplazamiento que puede hacer del paquete neurovascular y la relación que tiene con el tumor, y para detectar malformaciones vasculares.

La biopsia es el paso clave en el diagnóstico de un osteosarcoma.<sup>24,25</sup> Una biopsia mal realizada causa un diagnóstico erróneo, recurrencia local y amputación, con repercusión en la sobrevivencia.



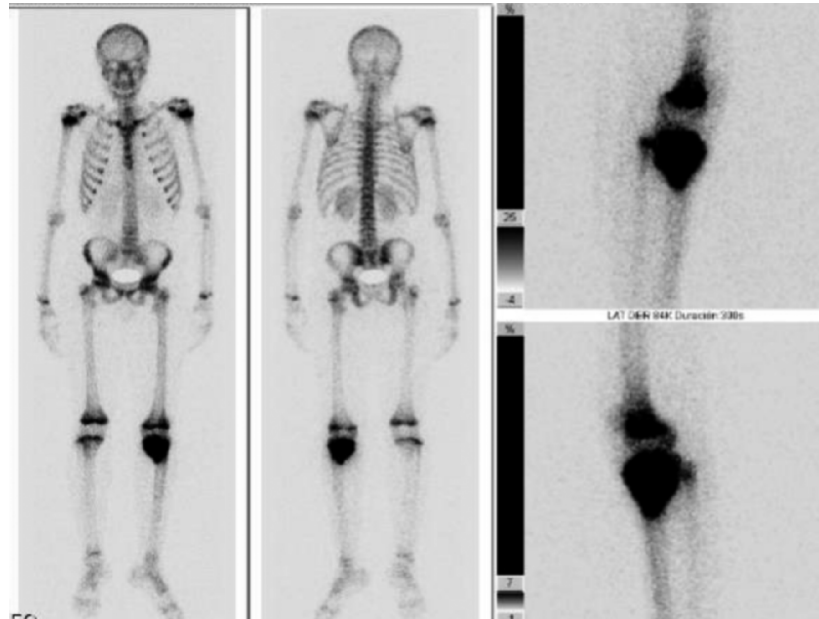


Figura XXIV-2. Gammagrama óseo con 13 mCi (481 MBq) de  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP por vía intravenosa.

La biopsia se debe realizar en un centro médico de atención terciaria con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento del sarcoma. Idealmente la biopsia debe ser obtenida por el cirujano que brindará la atención definitiva o, en algunos casos, por un radiólogo entrenado en técnicas de biopsia. Este concepto es fundamental para los resultados oncológicos y funcionales, y los efectos adversos asociados. Las biopsias realizadas en un centro de referencia se compararon con las efectuadas en un centro de tratamiento, y los resultados incluyeron una tasa alta de errores importantes en el diagnóstico (27 vs. 12%), resultados de biopsia no representativos (14 vs. 3,5%), alteraciones en el tratamiento (36 vs. 4%) y, lo más importante, un cambio en el resultado (17 vs. 35%).<sup>14</sup> La biopsia se debe realizar como paso final en el proceso de estadificación, después de que se hayan revisado los estudios de imágenes considerados por el equipo multidisciplinario de sarcoma (figura XXIV-4).

El material tumoral obtenido para el estudio histopatológico a través de una biopsia abierta constituye la regla de oro en el diagnóstico de los tumores óseos; sin embargo, implica un procedimiento en el paciente que requiere anestesia regional o general, además de abrir el compartimento tumoral, la siembra tumoral y en ocasiones la fractura.<sup>27</sup>

Durante muchos años la biopsia quirúrgica fue la primera línea para el diagnóstico de los tumores musculoesqueléticos, ya que se obtenía suficiente tejido para el estudio histopatológico.

Las biopsias se pueden realizar en el quirófano en una incisión abierta o como un procedimiento ambulatorio, utilizando una técnica con aguja gruesa. Una biopsia incisional arroja una gran cantidad de tejido y disfruta de la tasa más alta de éxito diagnóstico, que es de alrededor de 96%. La hemostasia es fundamental para minimizar la formación de hematomas.

La técnica con aguja gruesa también es aceptable, y en el contexto de los tumores óseos malignos produce una precisión diagnóstica razonable, aunque reducida, que oscila entre 74 y 88%, con un valor predictivo positivo informado mayor de 98%. Algunos autores sugieren que la biopsia con aguja gruesa debería ser la primera línea en las técnicas para el diagnóstico de los osteosarcomas y que tiene una sensibilidad que va de 89,6 a 93,1%.<sup>28</sup>



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA  
"Dr Silvestre Frenk Freund"**

**PACIENTE: URIBE HERNANDEZ, BERGIO ARTURO, AFILIACIÓN: 41887302843M2007OR**  
**EXAMEN: NM\_RASTREO OSEO ID ESTUDIO: AGFA000000023835**  
**FECHA: 22-mar-2022 02:03 PM**

**Diagnóstico de envío**

Paciente de 14 años con diagnóstico de tumor de huesos largos del miembro inferior.

**Detalles del procedimiento**

**GAMMAGRAMA ÓSEO DE CUERPO COMPLETO**

Dosis: 13 mCi (481 MBq) de <sup>99m</sup>Tc-MDP IV

**DESCRIPCIÓN:**

2 horas después la administración del radiotrazador IV se realiza estudio de cuerpo completo en fase ósea en proyección anterior y posterior, en donde se observa:

**Hallazgos**

**RASTREO ÓSEO:** Se observa captación del radiofármaco de manera adecuada en estructuras óseas del esqueleto axial y apendicular, observándose sitios de incremento focal del metabolismo osteoblástico a nivel de las placas de crecimiento de huesos largos de manera bilateral y simétrica, observándose sitio de incremento anormal de la concentración del radiotrazador a nivel de tercio superior de la tibia izquierda, que involucra epífisis y metáfisis ipsilateralmente, sin evidencia de involucro a fémur.

En el resto del estudio no se observan zonas de incremento anormal de la concentración del radiotrazador que sugieran la presencia de actividad osteoblástica metastásica.

Adicionalmente observamos eliminación renal del radiotrazador con acumulación en vejiga urinaria.

**Conclusión**

- ESTUDIO GAMMAGRÁFICO CON LESIÓN ÓSEA DE ASPECTO BLÁSTICO EN TERCIO PROXIMAL DE TIBIA IZQUIERDA QUE INVOLUCRA PLATAFORMA ARTICULAR SUPERIOR, EN RELACIÓN CON ACTIVIDAD TUMORAL.
- RESTO DE LAS ESTRUCTURAS ÓSEAS SIN EVIDENCIA DE LESIONES DE ASPECTO METASTÁSICO.

TORRES VELAZQUEZ, LUZ ADRIANA, 97370341  
22-mar-2022 11:05 AM

Avenida Cuauhtémoc 550, Doctores, 06702 Cuauhtémoc, CDMX  
Teléfono: 56376800

Pág. 1 de 1

Figura XXIV-3.

En las biopsias con aguja gruesa se prefiere tomar la muestra de la periferia del tumor y no de la porción central del tumor, ya que generalmente tiene tejido degenerado y altamente mineralizado o necrótico.<sup>24-25</sup>

La biopsia percutánea por aspiración con aguja fina como alternativa a la biopsia abierta en el diagnóstico de las lesiones óseas ha sido vista con escepticismo, ya que, si bien es útil para identificar las características citológicas malignas, proporciona una muestra demasiado pequeña sin una

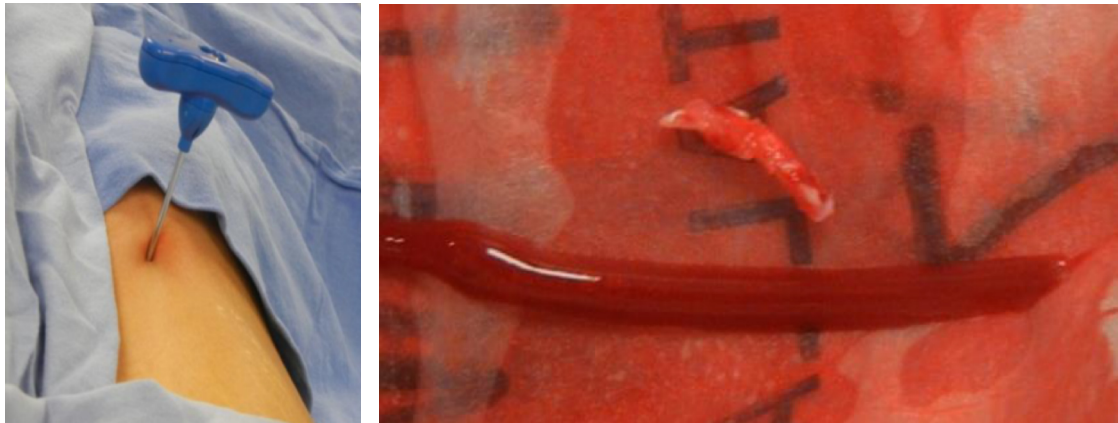


Figura XXIV-4. Biopsia con aguja de Jamshidi.

arquitectura histológica apreciable y no es apropiada para el diagnóstico de un sarcoma primario.<sup>15</sup> Sus ventajas incluyen que tiene bajo costo, es rápida y tiene una muy baja incidencia de complicaciones.

El tratamiento de los sarcomas depende del grado y del tipo histopatológico, y con frecuencia es drástico y resulta en amputaciones,<sup>24</sup> por lo que el diagnóstico debe ser establecido con certeza antes de instaurar la quimioterapia. En respuesta a esta necesidad crítica de un diagnóstico específico fue que se recurrió a la biopsia con aguja fina sola o acompañada de biopsia con aguja gruesa si es necesario.

Con el incremento de la capacidad para un diagnóstico molecular preciso y las tecnologías de secuencia de próxima generación, las muestras deben ser enviadas lo más pronto posible para su análisis patológico y el diagnóstico molecular que permitan una quimioterapia más eficaz.<sup>24</sup>

Las técnicas de diagnóstico molecular actualmente disponibles incluyen la hibridación fluorescente *in situ*, la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa y las tecnologías de secuenciación de próxima generación. Algunos ejemplos incluyen la detección de translocación del sarcoma de Ewing y el condrosarcoma a convencional y la amplificación del MDM2 en el osteosarcoma parosteal e intramedular de bajo grado.<sup>24</sup>

Después del interrogatorio de los antecedentes de importancia y del inicio del padecimiento actual de un paciente con sospecha de tumor óseo se analizan los estudios de imagen y se procede a la realización de una biopsia percutánea con aguja gruesa, la cual es enviada al Servicio de Patología para su estudio, y una vez obtenido el resultado histopatológico definitivo se procede a establecer el tratamiento definitivo por parte del Servicio de Oncología Pediátrica de la UMAE HP CMNSXXI.

## TRATAMIENTO

El tratamiento y la estadificación precisos son requisitos previos fundamentales para la planificación adecuada del tratamiento, la educación y la orientación del paciente y sus familiares. Es importante que el equipo tratante tenga experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de sarcomas óseos, para minimizar la morbilidad iatrogénica y maximizar la precisión diagnóstica. Los osteosarcomas a menudo son tratados en centros de atención terciaria, que evalúan y tratan estas neoplasias malignas en un entorno multidisciplinario que mejora la comunicación entre los médicos y la coordinación de la atención del paciente. La estrategia de manejo actual para el osteosarcoma recién diag-



nosticado incluye quimioterapia neoadyuvante seguida de extirpación quirúrgica del tumor primario junto con todas las metástasis clínicamente evidentes, más la adición de quimioterapia adyuvante después de la cirugía.<sup>33</sup>

El tratamiento quirúrgico exige la resección completa del tumor junto con cualquier trayecto de biopsia, trayecto de drenaje o tejido parcialmente contaminado colocado previamente. Esto debería consistir en una escisión amplia, lo que significa que un segmento normal de tejido debe rodear o envolver el tumor, asegurando la contención completa de las células malignas. Las escisiones amplias se pueden realizar por medios más ablativos, como una amputación o una desarticulación, o por medios más conservadores. El último enfoque preserva muchas de las estructuras no afectadas y permite la reconstrucción con salvamento de la extremidad; para decidir si un procedimiento de salvamento de la extremidad es apropiado, debe ser objetivo y establecido con precisión, y debe ser considerado por el equipo tratante del sarcoma antes de la cirugía. Aunque la cirugía de salvamento de la extremidad suele ser la opción preferida por los pacientes y sus familiares, no siempre es el procedimiento oncológico adecuado, y la optimización de los resultados oncológicos tiene prioridad sobre los resultados funcionales.<sup>34</sup>

El objetivo de la cirugía del osteosarcoma siempre debe ser la extirpación completa del tumor. Los márgenes deben ser al menos amplios, según la definición de Enneking, lo que significa que el tumor, incluida la cicatriz de la biopsia, se debe extirpar rodeado por manguito inviolado de tejido sano. Los avances en las técnicas de imagen y en la ingeniería biomédica, así como los efectos positivos de la quimioterapia preoperatoria, han llevado a un cambio importante de la amputación de la cirugía de salvamento de la extremidad. Las opciones para la reconstrucción después de la resección tumoral con preservación de las extremidades son múltiples e incluyen dispositivos endoprotésicos o reconstrucción biológica, o una combinación de ambos. La rotoplastia es otro método de reconstrucción biológica bien establecido para tumores alrededor de la rodilla que puede generar resultados funcionales y psicológicos iguales o incluso superiores a la reconstrucción endoprotésica, pero es cosméticamente desafiante.<sup>35</sup>

La irradiación extracorpórea consiste en la extirpación en bloque de la parte del hueso que contiene el tumor, la exclusión del tumor del hueso, la irradiación y la reimplantación en el cuerpo. La cirugía de preservación de extremidades requiere una atención especial para evitar discrepancias futuras en la longitud de las extremidades en los pacientes pediátricos. La irradiación extracorpórea pueden prevenir eficazmente el crecimiento de la discrepancia que se observa con frecuencia en el reemplazo protésico al evitar la resección de la placa de crecimiento normal y el crecimiento óseo intersticial de los huesos sanos circundantes. El principal beneficio de la irradiación extracorpórea es el ajuste estructural específico de la parte ósea reimplantada y la conservación de la flexibilidad articular. La reimplantación del hueso irradiado evita algunas dificultades asociadas al aloinjerto, como la accesibilidad al injerto directo de un banco de hueso, particularmente en los pacientes pediátricos, el rechazo del injerto y el riesgo de infección viral.<sup>36</sup> Un autoinjerto se define como tejido injertado en una nueva posición en el cuerpo del mismo individuo. Los huesos autógenos del paciente, como la tibia, el peroné, la costilla y la cresta iliaca, pueden ser utilizados como material óptimo para la reconstrucción de una pequeña parte del hueso reseado. La mejor aplicación del autoinjerto en los pacientes pediátricos es en el trasplante de peroné vascularizado. El método es más adecuado para un defecto de hueso largo intercalado con suplementos de aloinjerto, así como para la reconstrucción osteoarticular del húmero proximal.<sup>37</sup>

Las resecciones intraarticulares también se pueden reconstruir mediante reemplazos articulares endoprotésicos o megaprotésicos; aunque históricamente éstos eran hechos para cada paciente, en la actualidad son modulares y generalmente disponibles como implantes listos para usar. Pueden reemplazar un pequeño segmento de hueso adyacente a la articulación o en el extremo, un hueso completo y las dos articulaciones adyacentes. Estos sistemas modulares respaldan las necesidades

intraoperatorias, que no siempre se pueden anticipar; permiten el soporte de peso de inmediato y la estabilidad articular funcional; evitan el uso de férulas o yesos adicionales, y facilitan el retorno a la independencia. Las desventajas incluyen el fracaso del implante, el aflojamiento y la infección, además de que los componentes de polietileno sufren un desgaste superficial con el tiempo y casi siempre requieren ser reemplazados.<sup>38</sup>

Para los pacientes esqueléticamente inmaduros con tumores de la extremidad inferior la desigualdad anticipada en la longitud de las extremidades más allá de los 5 cm fue históricamente una indicación para la amputación. Actualmente se dispone de prótesis expandibles, lo que permite el alargamiento progresivo de la extremidad afectada, sea invasivo o no invasivo. Estos sistemas a menudo se consideran prótesis temporales, que carecen de la fuerza estructural requerida para los adultos y a menudo se implantan con el entendimiento de que necesitarán ser revisados en algún momento en el futuro. Son relativamente costosos, pero abordan un desafío reconstructivo inusual y han hecho lo posible para el salvamento de la extremidad del paciente que es muy joven. La amputación es siempre un buen procedimiento oncológico, pero a menudo se malinterpreta como un procedimiento con pobre resultado funcional. Curiosamente, a menudo se prefieren las amputaciones, en lugar de los procedimientos de salvamento de extremidades para los pacientes que quieren mantener estilos de vida muy atléticos. Los pacientes que se someten a amputaciones pueden mantener un nivel de actividad mucho más alto, incluidas las actividades de impacto, como correr. Además de tener un menor riesgo de recurrencia, la amputación ofrece una solución más definitiva, en el sentido de que es mucho menos probable que los pacientes requieran cirugías adicionales, lo que elimina por completo las complicaciones de la pseudoartrosis y las fracturas, y reduce en gran medida el riesgo de infección.<sup>39</sup>

### **Tipo de prótesis para preservación en osteosarcoma**

Los recientes logros en la quimioterapia, los progresos para la metodología de la resección en bloque, los avances en el reemplazo articular y el desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos han dado lugar a procedimientos de salvamento de la extremidad. El incremento del porcentaje de la sobrevida y los requerimientos funcionales de estos jóvenes pacientes representan un reto para el cirujano dedicado a los procedimientos de salvamento y reconstrucción de la extremidad.

La cirugía consta de dos fases fundamentales: la resección en bloque y la reconstrucción secundaria. El éxito de la cirugía para conservar la extremidad depende de un diseño y planificación preoperatoria creativo y analizado. La escisión amplia del tumor es crucial para el control local de la enfermedad, incrementar la sobrevida y mantener una buena calidad de vida para el paciente.

Se han usado injertos óseos autólogos, aloinjertos, artrodesis, megaprótesis y amalgamas aloinjerto-prótesis para reconstruir defectos grandes; recientemente también se han preferido los autoinjertos procesados.

El rango de posibilidades que involucran los materiales disponibles para la reconstrucción es muy amplio. En las últimas décadas, en el tema de preservación de extremidades se han utilizado ampliamente varios recursos para la reconstrucción. Los diferentes tipos de procedimientos de salvamento de extremidades pueden ser clasificados como biológicos (autoinjerto, aloinjerto), no biológicos (megaprótesis modulares, prótesis expandibles personalizadas) o combinados (aloinjerto-prótesis).

Cada uno de estos tipos tiene sus propias indicaciones, ventajas y desventajas; en los pacientes esqueléticamente inmaduros hay varias consideraciones a tomar en cuenta.

Las prótesis brindan un soporte inmediato y un apoyo precoz de la extremidad, pero se asocian con frecuencia a complicaciones como aflojamiento aséptico, infección y fractura periprotésica, por lo que la clave es ponderar las ventajas y las desventajas de cada método para elegir el más apropiado para cada paciente.



Figura XXIV-5. Rescate tumoral con prótesis no convencional de tibia.

La prótesis original es personalizada, lo cual puede causar retrasos en el tratamiento. La prótesis modular puede permitir reconstrucciones versátiles y es funcionalmente aceptable; sin embargo, no se dispone de ella para la reconstrucciones de algunos huesos, como la clavícula, la escápula y la pelvis. Después de la resección de estos huesos no se ha determinado cuál es el método de reconstrucción óptimo, aun cuando se han desarrollado varias técnicas. El injerto masivo podría ser la reconstrucción ideal; sin embargo, hay preocupaciones por la reabsorción ósea, la fractura, la infección y la reacción inmunitaria. Las prótesis tienen poca disponibilidad y técnicas quirúrgicas demandantes (figura XXIV-5).

La prótesis más moderna es fabricada con un bloque de titanio sólido, al que se le aplican diferentes tratamientos de superficie geométricos para mejorar la estabilidad y la osteointegración; sin embargo, ninguna de estas técnicas convencionales es capaz de producir una geometría y una morfología de superficie del implante completamente controladas en un solo paso.

El prototipo rápido es un proceso que genera directamente objetos físicos con una estructura y forma definidas con base en los datos de modo virtual. Estas técnicas, comúnmente usadas, incluyen estereolitografía, sintetizado selectivo por láser, moldeado de sedimentación fundido, manufactura de objeto laminado, impresión por inyección de tinta y fusión por haz de electrones (EMB). Este último es un tipo de impresión 3D que se puede usar para fabricar componentes metálicos con formas complejas y estructuras porosas. Los huesos irregulares tienen dimensiones únicas, por lo que puede ser una solución viable para diseñar prótesis personalizadas manufacturadas por fusión por haz de electrones, han mostrado una osteointegración completa en 60 días en animales de estudio. Muy pocos estudios se han enfocado específicamente en la aplicación de prótesis personalizadas de TAV impresas en 3D en cirugía de salvamento de la extremidad hasta ahora. Además, hay falta de información en cuanto a la sobrevida de la prótesis, los resultados funcionales y las complicaciones. También se han reportado casos de prótesis impresas en 3D para salvamento de extremidad y preservación articular del tobillo después de la resección de un sarcoma de tibia distal, para



la preservación de la movilidad y el apoyo. La prótesis expandible personalizada es un gran recurso para la preservación de la extremidad y compensación de uno de los grandes problemas de esta técnica: la discrepancia de longitud de la extremidad en el paciente esqueléticamente inmaduro; el aflojamiento aseptico, la infección y la discrepancia de longitud son aún las principales complicaciones. Las mejoras en el diseño protésico y la elección individualizada del método de reconstrucción de acuerdo con las condiciones del paciente y el tumor ayudarán a disminuir el riesgo de complicaciones y a alcanzar mejores resultados.

La prótesis expandible no invasiva se considera un implante ideal para los pacientes con inmadurez esquelética que requieren una cirugía de preservación de la extremidad por sarcoma óseo, en quienes se espera una discrepancia de la longitud de 3 cm al término de la madurez ósea. El alto costo inicial vs. el de un implante expandible de mínima invasión puede ser recuperado, ya que no hay un costo adicional por la elongación. La elongación es indolora, sin pérdida de la función, con una pequeña cantidad de alargamiento en intervalos más frecuentes y más fisiológica que con la técnica de mínima invasión, en la que se realiza un mayor alargamiento para minimizar el número de procedimientos, por lo que la prótesis expandible no invasiva ha demostrado resultados iniciales prometedores.

En cuanto a la extremidad superior, el húmero proximal es una de las zonas más afectadas por el osteosarcoma. La extracción del hueso afectado es decisiva en la terapia multimodal. Esta enfermedad produce grandes defectos óseos y afección masiva de partes blandas que ameritan una reconstrucción compleja, como una resección amplia, antes de pensar en la amputación de codo, ya que en la mayoría de los casos es posible preservar la extremidad, excepto cuando hay infiltración del paquete neurovascular. En general hay que preferir los procedimientos reconstructivos para conservar este órgano de presión funcional, para permitir la posibilidad de llevar la mano a la boca y la suspensión estables del brazo en la articulación del hombro.

La reconstrucción con una endoprótesis tumoral es el método que se ha impuesto para la reconstrucción del defecto óseo humeral, con buenos resultados a largo plazo. Se puede elegir entre cabezas humerales configuradas anatómicamente o prótesis inversa; el principal factor para la elección es la magnitud de la afección de partes blandas. Si se conserva la función deltoidea y el nervio axilar, y se puede reconstruir el mango rotador, la prótesis inversa ofrece una ventaja funcional frente a la anatómica.

Los avances en el diseño protésico y la elección individualizada del método de reconstrucción de acuerdo con las condiciones del paciente y el tumor, ayudarán a disminuir el riesgo de complicaciones y a conseguir mejores resultados.

## REFERENCIAS

1. **Pizzo PA, Poplack DG:** Osteosarcoma: biology, diagnosis, treatment, and remaining challenges. En Pizzo PA, Poplack DG: *Principles and practice of pediatric oncology*. Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011:1015-1044.
2. **Whelan JS, Bielack SS, Marina N et al.:** EURAMOS-1, an international randomized study for osteosarcoma: results from pre-randomization treatment. *Ann Oncol* 2014;26:407-414.
3. **Sampo M, Koivikko M, Taskinen M, Kallio P, Kivioja A et al.:** Incidence, epidemiology and treatment results of osteosarcoma in Finland—a nationwide population-based study. *Acta Oncol* 2011.
4. **Mohseny AB, Szuhai K, Romeo S, Buddingh EP, Briairede BI et al.:** Osteosarcoma originates from mesenchymal stem cells in consequence of aneuploidization and genomic loss of Cdkn2. *J Pathol* 2009;219(3):294-305.
5. **Gorlick R:** Current concepts on the molecular biology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2009; 152:467-478.
6. **Siddiqui R, Onel K, Facio F et al.:** The TP53 mutational spectrum and frequency of CHEK2\*110delC in Li-Fraumeni-like kindreds. *Fam Cancer* 2005;4(2):177-181.

7. **McIntyre JF, Smith SB, Friend SH et al.:** Germline mutations of the p53 tumor suppressor gene in children with osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994.
8. **Wang LL, Levy ML, Lewis RA et al.:** Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients. *Am J Med Genet* 2001.
9. **Hicks MJ, Roth JR, Kozinetz CA, Wang LL:** Clinicopathologic features of osteosarcoma in patients with Rothmund-Thomson syndrome. *J Clin Oncol* 2007.
10. **Del Mare S, Kurek KC, Stein GS, Lian JB, Aqeilan RI:** Role of the WWOX tumor suppressor gene in bone homeostasis and the pathogenesis of osteosarcoma. *Am J Cancer Res* 2011.
11. **Savitskaya YA, Rico G, Linares L, Méndez T, Martínez E et al.:** Circulating biomarker-IgM complexes in the serum of paediatric patients with osteosarcoma and Ewing's tumor. *Ann Rheum Dis* 2011.
12. **Zhu L, McManus MM, Hughes DP:** Understanding the biology of bone sarcoma from early initiating events through late events in metastasis and disease progression. *Front Oncol* 2013.
13. **Kayton ML, Huvos AG, Casher J et al.:** Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006.
14. **Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA:** The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am* 1996.
15. **Altuntas AO, Slavin J, Smith PJ et al.:** Accuracy of computed tomography guided core needle biopsy of musculoskeletal tumours. *A NZ J Surg* 2005;75:187.
16. **Dahlin DC, Unni KK (edit.):** Bone tumors: general aspects and data on 8,542 cases. Springfield, IL: Charles C. Thomas. *Osteosarcoma*. 1986.
17. **Meyers PA, Gorlick R:** Osteosarcoma. *Pediatr Clin N Am* 1997.
18. **Kaste SC, Pratt CB, Cain AM, Jones WDJ, Rao BN:** Metastases detected at the time of diagnosis of primary pediatric extremity osteosarcoma at diagnosis: imaging features. *Cancer* 1999.
19. **Huvos AG, Rosen G, Marcove RC:** Primary osteogenic sarcoma: pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy en bloc resection, and prosthetic bone replacement. *Arch Pathol Lab Med* 1977.
20. **Gorlick R, Meyers PA:** Osteosarcoma necrosis following chemotherapy: innate biology versus treatment-specific. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003.
21. **Link MP, Goorin AM, Miser AW, Green AA, Pratt CB et al.:** The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986.
22. **Clark JC, Dass CR, Choong PF:** A review of clinical and molecular prognostic factors in osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008.
23. **Ferguson JL, Turner SP:** Bone cancer: diagnosis and treatment principles. *AAFP* 2018;98(4).
24. **Casali et al.:** Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4).
25. **Vidoni A, Pressney I, Saifuddin A:** Paediatric bone lesions: diagnostic accuracy of imaging correlation and CT-guided needle biopsy for differentiating benign from malignant lesions. *Br J Radiol* 2021;94:20201234.
26. **Vishal Hegde et al.:** Is core needle biopsy reliable in differentiating between aggressive benign and malignant radiolucent bone tumors? *Clin Orthop Relat Res* 2018;476:568-557.
27. **Zhen FL, Jian ML, Jun Y, Zhi PY, Xin L et al.:** Prevention of contamination by biopsy needle track contamination using a novel adriamycin-loaded gelatin sponge. *World J Surg Oncol* 2013;11:169.
28. **Yang J, Frassica FJ, Fayad L, Clark DP, Weber KL:** Analysis of nondiagnostic results after image-guided needle biopsies of musculoskeletal lesions. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:3103-3111.
29. **Alberto GA, Jae YR, Fanning CV, Flores JP, Yasko AW:** Core needle biopsy and fine needle aspiration in the diagnosis on bone and soft tissues lesions. *Hematol Oncol Clin N Am* 1995;9(3).
30. **Costa MJ, Campman SC, Davis RL, Pleotus HL:** Fine-needle aspiration cytology of sarcoma: retrospective review of diagnostic utility and specificity. *Diagnostic Cytopathology* 15(1).
31. **Taupina T, Decouvelaere AV, Vazc G, Thiesse P:** Accuracy of core needle biopsy for the diagnosis of osteosarcoma: a retrospective analysis of 73 patients. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2016;97:325-329.



32. **Derlund VS, Lambert S, Krishnan KU, Bertoni F, Otte Brosjo et al.:** Diagnosis of high-grade osteosarcoma by radiology and cytology: a retrospective study of 52 cases. *Sarcoma* 2004;8(1):31-36.
33. **Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA:** Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 2009.
34. **Hornicek FJ, Gebhardt MC, Tomford WW et al.:** Factors affecting nonunion of the allograft-host junction. *Clin Orthop Relat Res* 2001.
35. **Ritter J, Bielack SS:** Osteosarcoma. *Ann Oncol* 2010;21.
36. **Hong AM, Millington S, Ahern V, McCowage G, Boyle R et al.:** Limb preservation surgery with extracorporeal irradiation in the management of malignant bone tumor: the oncological outcomes of 101 patients. *Ann Oncol* 2013.
37. **Weisstein JS, Goldsby RE, O'Donnell RJ:** Oncologic approaches to pediatric limb preservation. *J Am Acad Orthop Surg* 2005.
38. **Hanlon M, Krajbich JI:** Rotationplasty in skeletally immature patients. Long-term follow-up results. *Clin Orthop Relat Res* 1999.
39. **Ruggieri P, De Cristofaro R, Picci P et al.:** Complications and surgical indications in 144 cases of nonmetastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin Orthop Relat Res* 1993.
40. **Winkelmann WW:** Type B-IIa hip rotationplasty: an alternative operation for the treatment of malignant tumors of the femur in early childhood. *J Bone Joint Surg Am* 2000.







## CAPÍTULO XXV

Retos en la formación de médicos residentes en la época actual

Rosa Ortega Cortés



## INTRODUCCIÓN

Las especialidades médicas se iniciaron hace dos siglos como respuesta a los avances del conocimiento y la tecnología. Los primeros especialistas se formaron de manera tutelar junto a un maestro, sin tiempos ni programas establecidos.

El profesor Teodoro Billroth, a finales del siglo XIX, en la ciudad de Viena, Austria, fue pionero al concebir el sistema de residencias médicas como están estructuradas actualmente. La idea original era que los médicos vivieran en el hospital y se expusieran al mayor número de experiencias clínicas y quirúrgicas en un tiempo predeterminado. Las actividades empezaron a desarrollarse mediante un programa académico con la participación de las universidades.<sup>1</sup>

En México las especialidades médicas se iniciaron en el Hospital General de la Ciudad de México en el decenio de 1920 con cardiología, y después varios hospitales siguieron el mismo camino; a partir de la segunda mitad del siglo XX se crearon los Institutos de Salud, donde progresivamente se implementaron diversos programas de especialización en medicina.

Durante las últimas décadas la formación de los médicos especialistas ha sido influida por las nuevas teorías educativas, que establecen los conocimientos, las habilidades diagnósticas y terapéuticas y las destrezas necesarias en cada especialidad, a lo cual se han sumado aspectos generales indispensables para todo médico que ejerza en el área clínica o quirúrgica, es decir, a las competencias genéricas y al profesionalismo, que comprenden una serie de valores, como la ética, el trabajo grupal, el altruismo, la vocación de servicio y la capacidad de comunicación con los colegas, los pacientes y los familiares.<sup>2</sup> Los docentes clínicos tienen la enorme responsabilidad de la educación médica, actividad que deja de tener influencia en la salud directa de un paciente y empieza a tener impacto en la salud de cientos de pacientes al darle al estudiante médico las herramientas adecuadas para brindar una atención de calidad.<sup>3</sup>

El propósito de este ensayo es presentar una visión general acerca de los desafíos que se enfrentan en la formación académica de los médicos residentes del Hospital Pediátrico del Centro Médico Nacional de Occidente.

## DESARROLLO

En los últimos tres años se ha incrementado progresivamente el número de aspirantes así como los estudiantes seleccionados a residencias médicas en el país. En 2021 se registraron, de acuerdo con



información del Comité Interinstitucional para la Formación de Recursos Humanos para la Salud, 47,724 aspirantes y fueron seleccionados 18,596, de los cuales más de 85% son adjudicados al IMSS.<sup>4</sup>

Los médicos residentes son los encargados de soportar la mayor parte de la carga asistencial de los hospitales donde se entrenan, por lo que su formación y su trabajo tienen un impacto directo en la calidad de la atención médica, llevando a cabo un círculo continuo: residente-calidad de la atención médica-calidad de la educación médica-residente. Entre las múltiples responsabilidades de las instituciones de salud está la de formar excelentes médicos especialistas para asegurar la atención de tercer nivel y cubrir el rezago que se espera en los siguientes años.<sup>5</sup>

Sin embargo, es importante tener en cuenta los cambios generacionales de los estudiantes de medicina y los residentes, entre los cuales se encuentran diferencias en sus actitudes y comportamientos. Se denomina generación *millennial*, también llamada generación “Y”, a los nacidos entre 1981 y 2002 que comprenden la edad de los actuales médicos residentes. La literatura estudiada sugiere que los estudiantes *millennial* han tenido unos padres más sobreprotectores, preocupados por su seguridad, educación y su éxito presente y futuro. Como grupo, los han descrito como personas optimistas, generosas y prácticas, probablemente orientadas hacia el trabajo en equipo, conectadas permanentemente con los demás, lo que les permite hacer muchas cosas a la vez, favorecidos por el amplio uso y el conocimiento de las innovaciones tecnológicas digitales. Buscan el éxito bajo el soporte de los padres, y están acostumbradas a tener el tiempo organizado, lo que dificulta su capacidad de introspección.<sup>6</sup>

Diversos autores también han comentado que los cambios generacionales con mayor impacto en la educación médica son las mayores expectativas, el aumento de la ansiedad y los problemas mentales, la disminución del deseo de leer textos largos, los niveles altos de perfeccionismo, especialmente entre los alumnos con notas más altas, y los niveles más altos de narcisismo, entre otros.<sup>6,7</sup>

Con el panorama anterior y la experiencia de 20 años como médica pediatra en el área clínica y casi seis años en el área de enseñanza del hospital, la autora del presente capítulo considera que se enfrentan dos retos importantes en la formación de médicos residentes, que al parecer deben aplicar a las demás unidades, y son la adquisición de competencias genéricas ligada al profesionalismo médico y el manejo y la resolución de conflictos, con especial atención en los problemas de salud mental de los residentes.

### **Papel del docente como moldeador de conductas de los residentes a través del aprendizaje social u observacional**

Existe un aprendizaje semioculto y un tanto inconsciente al que todos estamos sujetos y que ocurre por observación, copia, aceptación y modificación, que de alguna forma modula nuestras conductas y actitudes hacia la vida: el aprendizaje social.

Un médico residente ingresa a una nueva escuela de vida que está cargada de vivencias y emociones hasta su incorporación al mercado laboral, de tal forma que lo que vive en el hospital dejará en ese médico un aprendizaje social que será determinante para su comportamiento profesional. Aprenderá valores, conductas y actitudes como modelos a seguir de sus residentes de mayor jerarquía, de sus profesores y de los jefes de servicio que se adaptarán a su forma de relacionarse con los pacientes y los compañeros de trabajo. El modelo observacional es una práctica constante en la medicina y también cíclica, en la que “somos los que nos enseñaron a ser”.<sup>8</sup>

El objetivo primordial de cualquier modelo educacional es formar un especialista con múltiples capacidades, como son:

1. Conocimientos médicos.
2. Capacidad clínica y destrezas.
3. Capacidad de comunicación.
4. Valores éticos.

5. Comportamiento humano y compasivo.
6. Socialización positiva al medio que lo rodea.
7. Desarrollo profesional continuo.
8. Desarrollo como educador potencial.

Muchas de estas habilidades no necesariamente forman parte del currículo educativo y constituyen el profesionalismo médico, lo cual aprenderán y reproducirán los residentes a través del aprendizaje social, observando principalmente cómo lo hacen sus mentores para adoptarlo y reproducirlo como parte de su comportamiento profesional y social.<sup>8</sup>

En la época actual se observa un agobio en quienes desarrollan una vida hospitalaria, debido a la creciente solicitud de servicios de salud, lo cual ha generado la aparición de conductas en algunos médicos que intentan optimizar sus tiempos para cubrir la demanda laboral, ocasionando que abandonen algunos actos educativos-asistenciales, como el pase de visita, la revisión y el orden de los expedientes clínicos con sus notas de ingresos, historias clínicas y apuntes de la evolución, la exploración física completa de los pacientes, etcétera.<sup>9</sup>

Por ello algunos aspectos para puntualizar y tomar en cuenta como profesionales de la salud que asumen un rol de docentes en el entorno hospitalario son:

- Los residentes se encuentran en un proceso de maduración profesional y social y aprenderán de sus profesores y tutores las conductas con las que se desempeñarán en el futuro, tanto las buenas actitudes como las negativas, y estas últimas sobre todo si con ellas obtienen beneficios y aceptación.
- En la medida de lo posible servir de ejemplo a los residentes, ya que de ello dependerá también su futura actitud hacia la educación médica, detectar desviaciones de la conducta y corregirlas mediante retroalimentación constructiva.
- Llevar una relación respetuosa hacia los compañeros de trabajo y las autoridades, ya que la actitud del docente hacia ellos será reproducida en un futuro por los residentes a su cargo. Igualmente, ser amable con los pacientes; enseñar los derechos de los pacientes en los pases de visita o consulta, practicar la empatía (saludar, escuchar sus dudas, responder sus preguntas, explicar el diagnóstico y el plan a seguir, orientar en trámites, etcétera) y corregir inmediatamente las conductas inapropiadas al respecto.<sup>8</sup>
- Cuidar o regular, para no caer en dependencia excesiva de la tecnología en esta nueva era digital de innovaciones educativas, que si bien son una excelente herramienta de enseñanza, deben ser moduladas, ya que se corre el riesgo de formar médicos residentes con deficiencias en la toma de decisiones clínicas, poca habilidad de comunicación y escasa reflexión en cuanto a ética y profesionalismo.<sup>10</sup>
- En el hospital se integra el módulo de cuidados paliativos y tanatología a la residencia de pediatría que se imparte en el día académico, con la finalidad de que cuenten con herramientas para manejar el dolor de los pacientes y los familiares, manejar el duelo y saber dar malas noticias, situaciones que requieren una preparación moral y ética especial.
- Por último, y no menos importante, hay que recordar que la disciplina, el orden y el liderazgo positivo son los pilares de la buena enseñanza de la medicina y la práctica profesional.

Si los docentes se esfuerzan en realizar todo esto y además predicán con el ejemplo, se logrará una adecuada relación médico-residente-paciente y se evitarán en la mayor medida posible las demandas o quejas por mala atención.

### **Manejo de conflictos de los médicos residentes**

El conflicto médico se puede definir como la frustración y el desacuerdo que se generan por diferencias en los juicios o los valores en uno o más integrantes de un ambiente académico que altera el

desempeño del grupo de trabajo. Los conflictos más frecuentes se presentan en función de las diferencias en las metas, los propósitos y las prioridades que se presentan entre los residentes de diferente jerarquía y los médicos adscritos, y que generalmente se derivan de una comunicación deficiente entre los residentes de la misma jerarquía como ascendente o descendente entre diferentes jerarquías.<sup>11</sup> Las causas de conflicto identificadas en las residencias médicas son:

1. Motivos de salud, principalmente de tipo mental, como ansiedad, síndrome de desgaste, depresión y drogadicción.
2. Acoso laboral (abuso de poder y ejercicio del abuso).
3. Acoso sexual (entre residentes o por médicos de base).
4. Discriminación (por género, preferencia sexual y estatus socioeconómico).
5. Problemas en el desarrollo de la residencia (problemas administrativos, ambientes de aprendizaje deficientes, incumplimiento del programa y malas relaciones en el equipo de trabajo, entre otros).
6. Problemas con los profesores (desinterés, abuso, delegación de responsabilidades y falta de supervisión).
7. Problemas entre residentes (abuso por jerarquía, delegación de responsabilidades).
8. Problemas económicos (por dependientes económicos y ser cabeza de familia).
9. Problemas familiares (ausencia de red de apoyo, término de relaciones sentimentales, dificultad para el cuidado de hijos o hijos ausentes).<sup>11</sup>

El hostigamiento y el acoso son frecuentes en el ámbito de las residencias médicas.

El acoso laboral es la conducta intimidante, degradante y ofensiva que se ejerce de manera persistente y que suele ser tolerada o justificada por el agredido. Este hostigamiento se asocia a síntomas como pérdida de la confianza, fatiga, depresión y ausentismo laboral, que repercuten negativamente en la productividad y el aprendizaje en los ambientes hospitalarios y que desafortunadamente pueden desencadenar mala praxis.

Las acciones más reconocidas en algunas investigaciones realizadas en programas de residencias son gritos, insultos, descalificaciones, sarcasmo, amenazas, desprecio, burlas, ridiculización y humillación, entre otros.<sup>11,12</sup>

El síndrome de desgaste, o síndrome de *burnout*, se desencadena como una respuesta inapropiada a una situación de estrés en residentes que tienen un umbral bajo para soportar las presiones del trabajo o que están sujetos a una presión excesiva por jefes demandantes. Generalmente la frustración precede al desgaste favorecido por el agotamiento emocional, falta de realización y despersonalización que al final equivale a un menor rendimiento académico y en el trabajo. La prevalencia de este síndrome es alta en los residentes —alrededor de 40%—, y se puede presentar con mayor frecuencia en especialidades complejas, como urgencias, terapia intensiva y neonatología, alcanzando más de 80%.<sup>11,13</sup>

El bajo rendimiento se deriva con mayor frecuencia de cuestiones internas en los residentes, como el síndrome de desgaste, que también pueden desencadenar estados de ansiedad, depresión, adicciones y trastornos de personalidad, para los cuales se les brinda apoyo médico y psicológico, con el fin de resolver el problema, aunque en ocasiones son necesarias las incapacidades o bajas temporales según la evolución de la situación. La conducta antiética se aborda, según sea el caso, desde una amonestación hasta la baja definitiva de acuerdo con la magnitud y la persistencia de la situación.

Hay que recordar que está bien establecido que todas estas alteraciones emocionales son factores de riesgo para la ideación suicida en los médicos y que es un problema de salud pública mundial, debido a que son aspectos que pasan inadvertidos por los compañeros y los profesores, y que no son diagnosticados ni tratados también a causa de las propias resistencias.<sup>14</sup>





**Figura XXV-1.** Pastorela de los médicos residentes de pediatría de la generación 2017-2020, la cual organizaron para los pacientes y sus familiares.

Ante esta situación global de la salud mental de los médicos residentes, los docentes clínicos o profesores de las especialidades deben vigilar y permanecer alertas en las áreas de trabajo con reuniones grupales de encuentro y diálogo para conocer la situación emocional de los residentes, llegar a acuerdos y plantear soluciones, y establecer tiempos y seguimiento, además de que se involucre la División de Enseñanza para su conocimiento, seguimiento y apoyo en el abordaje de los conflictos. Algunas de las estrategias implementadas en ciertas unidades hospitalarias a nivel nacional han sido la instalación de un Departamento de Salud Mental, para que los psicólogos brinden apoyo y seguimiento, así como para que deriven al personal médico al psiquiatra ante problemas más avanzados, situaciones de riesgo o susceptibilidad de medicación.

También se imparten cursos y talleres de desarrollo humano y salud mental que se integran en la programación de clases. Entre las actividades sociales se fomentan la visita, el reparto de juguetes con los médicos residentes disfrazados el Día del Niño y la tradicional pastorela para los niños y familiares (figuras XXV-1 y XXV-2).

En las Divisiones de Educación en Salud y las Direcciones de Educación e Investigación en Salud de los hospitales siempre deben estar las puertas abiertas para el diálogo, la comunicación efectiva y la empatía para tratar de encontrar soluciones a los retos diarios que se presenten.

## CONCLUSIONES

Faltan aspectos que atender, pero hay que seguir trabajando para integrar actividades físicas periódicas y sesiones sociales de integración y de trabajo en equipo.

Otro aspecto pendiente para reflexionar es la necesidad de reorientar la especialidad de pediatría, ya que un gran porcentaje de egresados de esta especialidad optan por continuar con una subespecialidad pediátrica; sin embargo, pareciera que cuanto más se especializa un médico más se



**Figura XXV-2.** Fotografía de la generación de pediatría 2018-2021, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.

fragmenta su conocimiento, siendo que la tendencia actual se dirige a un sistema integrador enfocado en gran parte en la prevención.

El mundo está en constante cambio, y el modelo de educación médica debe evolucionar con el mundo. Al respecto existe un cambio de paradigma en la manera en que interactúan los profesores y los residentes, migrando de un sistema de interacción vertical, basada en la jerarquía, hacia otra horizontal centrada en el acompañamiento y la consejería. La integración de condiciones de bienestar a nivel nacional e institucional tendrá un impacto positivo en la vida de los residentes y les ayudará a desempeñarse mejor en el futuro. Al tener un amplio desarrollo humanista y de ética, se pueden instruir valores que prevalecerán en las carreras de los futuros médicos que atenderán a nuestros hijos, familiares y a nosotros mismos como pacientes.

Recordando la premisa de William Arthur Ward: “La enseñanza es más que impartir conocimiento, es inspirar el cambio”; se considera que tener la oportunidad de ser docente clínico e intervenir en el futuro y trascender con el ejemplo, teniendo acción en el presente, representa una satisfacción y realización interna para todo el que se dedica a la educación, en este caso de los médicos residentes.

## REFERENCIAS

1. **Chavolla MR, Chavarría RA, Vilar PP:** *El reto educativo de la enseñanza de los residentes. El residente y el sistema nacional de salud.* Ciudad de México, Elsevier, 2015:263-268.
2. **Vilar PP:** *El currículo oculto en la formación de residentes.* Ciudad de México, Elsevier, 2015: 279-287.
3. **García LMJEE, Silva LLA, García MJL, López TJD et al:** Los desafíos de la educación médica en México. *Ars Médica* 2021;46:77-83.
4. Comisión Interinstitucional para la Formación de Recursos Humanos para la Salud: *Examen nacional para aspirantes a residencias médicas.*
5. **Carrillo CJR:** ¿Qué significa ser residente? En: Sánchez MM, Lifshitz GA et al.: *Educación médica. Teoría y práctica.* México, Elsevier, 2015:295-300.

6. **Amorós E, Esquerda M, Agustín A, Kiskerri A, Prat J et al.:** ¿Han llegado los *millennials* a la Facultad de Medicina? Perfil de personalidad de estudiantes de medicina 1999-2014. *Educ Méd* 2020;21(6):370-376.
7. **Solórzano JG:** Los *millennials* en la medicina. En: *Memorias del cuarto Congreso Internacional de Ciencias Pedagógicas de Ecuador*. 2018.
8. **Graue WE, Argüero SR:** El aprendizaje observacional y el papel del docente como modulador de conductas. En: *Educación médica. Teoría y práctica*. Ciudad de México, Elsevier, 2015:283-287.
9. **Nava ER:** El pase de visita en la enseñanza médica: reflexión desde la teoría de la actividad. *Inv Ed Med* 2019;8(1):119-129.
10. **Hurtado VJG:** Nuevos retos de la residencia de pediatría en el Hospital Infantil de Sonora. *Bol Hosp Inf Edo Son* 2019;36(1):4-5.
11. **Vilar PP, Lavalle MC:** Manejo de conflictos. En: *Educación médica. Teoría y práctica*. Ciudad de México, Elsevier, 2015:341-348.
12. **Carrasco RJA:** Hostigamiento en las residencias médicas. En: *Simposio: algunos problemas de los ambientes clínicos en las residencias médicas*. México, UNAM, 2013.
13. **Ortiz LS, Jaimes MA:** Síndrome de *burnout* y *bullying* en las residencias médicas. En: *Educación médica. Teoría y práctica*. Ciudad de México, Elsevier, 2015:349-354.
14. **Lugo MJA, Medina SJM, Yocupicio HD:** Salud mental y suicidio en México: un tema incómodo y poco explorado. *Rev Méd Clín* 2021;5(2).





# ÍNDICE ALFABÉTICO

## A

- abacavir, 202, 204
- absceso, 31, 209
- abuso sexual, 18, 19
  - infantil, 14, 15
- acidemia
  - metilmalónica, 118
  - orgánica, 115, 119
  - propiónica, 118
- ácido
  - argininosuccínico, 116
  - folínico, 145
  - fusídico, 255
  - orótico, 116
  - valproico, 17
- acidosis
  - láctica, 119
  - metabólica, 119, 154
  - respiratoria crónica, 44
- adenocarcinoma, 18
- adipomastia, 20
- agranulocitosis, 143
- alcoholismo, 53
- alergia, 14, 259
  - a las nueces, 235
  - a los cacahuates, 235
  - a los mariscos, 235
  - al acero inoxidable, 271
  - alimentaria, 233, 236, 237, 238, 240, 241
  - nasal, 251
  - respiratoria, 234
- aleteo auricular, 185
- alfadornasa, 46
- alteración menstrual, 17, 18
- amenorrea, 14, 16
- amputación, 82, 287
  - de la extremidad, 81
- anafilaxia, 234, 235, 237, 241
- anemia, 14, 17, 146, 168, 199
  - aplásica, 17, 143
  - ferropénica inducida por alergia a la leche de vaca, 236
- aneurisma, 212
- angioedema, 235
- anisocoria, 126
- anorexia, 196
- ansiedad, 142, 151, 254, 296, 298
- apnea obstructiva del sueño, 159
- arritmia, 159, 178, 183, 185
- ascitis pancreática, 30
- asma, 159, 234, 235, 237, 245, 247, 248, 251, 254, 255, 268
- astrocitoma, 126, 130
  - difuso, 129, 130
  - pilomixioide, 129
  - subependimario de células gigantes, 126, 129

ataxia, 127, 200  
atazanavir, 202  
atelectasia, 41, 269  
atresia pulmonar, 181, 182  
atrofia cerebral, 200  
azatioprina, 138, 255

## B

bacteremia, 66  
*Bacteroides fragilis*, 241  
bartolinitis, 16  
basiliximab, 139  
beclometasona, 246  
benzoato de sodio, 116  
bictegavir, 202, 204  
*Bifidobacterium breve*, 241  
bradiarritmia, 183  
bradicardia, 126  
bradilalia, 127  
bradipnea, 126  
braquicefalia, 108  
bromuro de tiotropio, 246  
broncoespasmo, 237, 241  
bronquiectasia, 41, 261, 262  
bronquitis, 199, 200  
budesonida, 246

## C

cabotegavir, 202  
cálculo, 30  
  biliar, 28  
  del colédoco, 28  
cáncer, 3, 13, 65, 80, 125, 260, 261  
  cerebral, 279  
  cervical invasivo, 199  
  cutáneo, 143  
  de hueso, 3  
  de mama, 279  
  de páncreas, 29, 32  
  familiar, 277  
  infantil, 125  
  mucoepidermoide, 108  
  óseo, 281  
candidiasis  
  esofágica, 199  
  orofaríngea, 196, 199

  pulmonar, 199  
  vaginal, 195  
carboplatino, 129  
carcinoma  
  de la papila de Vater, 29  
  de vesícula biliar, 29  
  epidermoide, 107  
cardiomiopatía, 118  
cardiopatía, 19  
  congénita, 177, 178, 181, 182, 183  
  cianótica, 168  
  isquémica, 146  
caries dental, 142  
catarata, 117  
cefalea, 126, 196  
ceguera, 168, 170  
  irreversible, 167  
cetoacidosis, 119  
choque, 237, 241  
  anafiláctico, 236  
  séptico, 66, 70  
ciclesonida, 246  
ciclosporina, 138, 255  
cifosis torácica, 268  
cirrosis biliar, 41  
cistadenoma, 18  
  de ovario, 15  
cistosarcoma *phylloides*, 15  
citomegalovirus, 14, 142, 204  
citopenia, 118  
clonidina, 96  
*Clostridium*  
  *fragilis*, 241  
  spp., 234  
coagulación intravascular diseminada, 143  
coartación aórtica, 178, 179  
cobicistat, 202  
coccidioidomicosis, 199  
colagenosis, 143  
colangiocarcinoma, 29  
colangitis, 28  
  esclerosante primaria, 28  
colestasis, 41, 117  
coma, 118, 143  
compresión  
  cardiaca, 268  
  pulmonar, 269  
condiloma vulvovaginal, 18

condilomatosis, 16  
     vulvar, 18  
 condrosarcoma, 108, 285  
 constipación, 239  
 cordoma de clivus, 108  
 corioamnionitis, 195  
 coronariopatía, 143  
 COVID-19, 7, 15, 47, 143  
 cráneo en forma de trébol, 105  
 craneofaringioma, 108  
 craneosinostosis, 107, 108  
     sindrómica, 105  
 criptococosis extrapulmonar, 200  
 criptosporidiosis, 200  
 crisis  
     convulsiva, 95, 116, 127, 129, 154  
     de hiperamonemia, 116  
     epiléptica, 154, 155

**D**

daño  
     neurológico, 114, 116  
     pulmonar, 46  
     renal, 141, 144  
 darunavir, 202, 204  
 defecto  
     congénito, 177  
     herniario, 217  
     interauricular, 178  
 deficiencia  
     de biotinidasa, 114  
     de ornitina transcarbamilasa, 116  
 déficit  
     del lenguaje, 127  
     motor, 116  
 deformidad  
     congénita, 106  
         del labio, 104  
     craneofacial, 104  
     nasal, 102  
 depresión, 58, 142, 151, 255, 298  
 dermatitis, 199  
     atópica, 234, 236, 237, 240, 251, 252, 253,  
         254, 260, 262  
     de contacto, 236  
     eccematosa, 116  
     herpetiforme, 236  
     pruriginosa, 254  
     seborreica, 196  
     vulvar psoriásica, 14  
 dermatosis, 18  
 derrame pleural, 30  
 descompensación hemodinámica, 17  
 descontrol  
     glucémico, 51  
     metabólico, 58  
 desnutrición, 42, 47, 155  
     aguda, 46  
     crónica, 46  
 desorden endocrinológico, 127  
 desprendimiento  
     de retina, 168, 169  
     retiniano, 169  
 destrucción cortical, 282  
 dexametasona, 155  
 diabetes, 41, 51, 54, 56, 58  
     insípida, 127, 132  
     insulinodependiente, 159  
     mellitus, 19, 46, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 59,  
         80, 143  
 diaforesis, 196  
 disbiosis, 238  
 discrasia sanguínea, 14, 142  
 disfagia, 118, 159  
 disfunción  
     autonómica, 58  
     cardiaca, 183  
     diastólica, 146  
     endotelial, 58  
     miocárdica, 58  
     motora, 127  
     ovárica, 16  
     ovulatoria, 17  
     sistólica, 146  
     tiroidea, 17  
     valvular por estenosis, 181  
 disgerminoma, 15  
 dislipidemia, 58  
 dismenorrea, 14, 16, 17, 19  
 disnea, 95, 159, 237, 246  
     de esfuerzo, 268  
 disoproxilo fumarato, 204  
 displasia  
     craneofacial, 108  
     fibrosa, 107

frontonasal, 108  
retrolental, 167  
silviana, 152  
disquecia, 236  
distracción  
ósea, 106  
osteogénica, 105, 106  
dolor  
abdominal crónico, 31  
óseo, 281  
posoperatorio, 272  
torácico, 268  
dolutegravir, 202, 204  
doravirina, 202  
drogadicción, 298  
dupilumab, 241, 255, 262

## E

eccema, 116, 234  
del pezón, 16, 20  
ectasia ductal, 15  
edema, 241, 281  
cerebral, 127, 128  
tumoral, 282  
efavirenz, 202, 204  
embarazo ectópico, 19  
emtricitabina, 202, 204  
encefalitis, 196  
autoinmunitaria, 157  
de Rasmussen, 155, 157  
encefalocele, 108  
encefalopatía, 118, 143, 154, 200  
epiléptica, 155  
hipóxico-isquémica, 119, 158  
endocarditis, 179  
endocrinopatía, 14  
endometriosis, 15, 16  
enfermedad  
alérgica, 234, 251  
atópica, 254  
autoinflamatoria, 259, 260  
autoinmunitaria, 19  
biliopancreática, 27  
cardiaca, 184, 186  
cardiovascular, 57, 143, 146, 201  
celiaca, 236, 239  
crónica, 13, 19, 79, 80, 83

crónico-degenerativa, 52, 93  
de Chagas, 143  
de Creutzfeldt-Jakob, 143  
de Danon, 118  
de depósito lisosomal, 118  
de Fabry, 118  
de Gaucher, 118  
de Krabbe, 118  
de la glándula mamaria, 19  
de la piel, 251  
de las vías respiratorias, 269  
de Niemann-Pick, 118  
de orina con olor a jarabe de maple, 113  
de Paget, 277  
de Pompe, 118  
de transmisión sexual, 191, 195  
de von Willebrand, 17  
del depósito lisosomal, 118  
gastrointestinal, 139, 152  
genética, 18  
granulomatosa crónica, 239  
hematológica, 13, 143  
hematooncológica, 17  
hemorrágica, 41  
hepática, 201  
inflamatoria  
intestinal, 239  
sistémica, 251  
linfoproliferativa, 260  
mamaria, 15, 16, 19  
metabólica congénita, 40, 114, 115  
metastásica, 29, 280, 281, 282  
pulmonar, 277, 281, 282  
neurocutánea, 152  
neurológica, 13, 159, 201  
oncológica, 93  
oportunista, 199  
ósea, 277, 282  
metastásica, 281  
pancreática, 27, 29  
maligna, 32  
pancreaticobiliar, 34  
pélvica inflamatoria, 15  
por citomegalovirus, 200  
por priones, 143  
por reflujo gastroesofágico, 46, 239  
pulmonar, 41  
crónica, 179, 261



obstructiva crónica, 39, 159, 268  
 renal, 13, 142, 201  
     crónica, 14, 17, 21, 80, 82, 141, 143  
     terminal, 137, 140, 141  
 respiratoria, 139  
 reumatológica, 13  
 trofoblástica gestacional, 18  
 trombótica, 145  
 tumoral maligna, 143  
 vascular, 167  
     periférica, 57  
 viral aguda, 195  
 vulvar, 17  
 enterocolitis necrosante, 179  
 enteropatía, 261  
     inducida por proteínas alimentarias, 236  
     perdedora de proteínas, 239  
 ependimoma, 126, 127, 130  
     de la fosa posterior, 130  
     espinal, 126  
     supratentorial, 130  
 epilepsia, 14, 17, 21, 80, 116, 152, 154, 155  
     astático-mioclónica, 154, 155  
     autoinmunitaria, 155  
     catamenial, 17  
     del lóbulo  
         frontal, 156, 157  
         temporal, 152  
             refractaria, 158  
     farmacorresistente, 155, 160  
     intratable, 152  
     mioclónica, 154  
     refractaria, 151, 153, 154, 156, 157  
 eritema, 253  
 error innato  
     de la inmunidad, 259, 260, 261  
     del metabolismo, 113, 115, 116, 117, 118, 119  
 escafocefalia, 108  
*Escherichia coli*, 46, 66  
 esclerosis, 282  
     de lesiones vasculares, 213  
     focal y segmentaria, 142  
     tuberosa, 126, 152, 154, 159  
 escoliosis, 268  
 esofagitis, 199, 200  
     eosinofílica, 240  
 espasticidad, 118  
 esplenomegalia, 196, 199  
 estado inflamatorio, 58  
 esteatorrea, 41  
 estenosis  
     biliar, 35  
         benigna, 28  
     pulmonar, 182  
     ureteral, 146  
     valvular congénita, 177  
 estomatitis, 199  
 estrabismo, 118  
 estreñimiento, 154, 239  
 estrés, 254  
 etravirina, 202  
 evento vascular, 57  
     cerebral, 57  
 exantema, 196  
     maculopapular, 196  
     troncular, 196  
 extrasístole ventricular, 186

**F**

falla  
     hepática, 41, 117  
     medular, 260  
     ovárica prematura, 14  
 faringitis, 196  
 fenilcetonuria, 113, 115, 116, 117  
 fibroadenoma, 15  
     juvenil, 20  
     mamario, 16, 20  
 fibroma osificante maxilar, 108  
 fibroplasia retrolentalar, 167  
 fibrosis quística, 39, 40, 42, 47  
 fistula  
     arteriovenosa, 145  
     pancreática, 30  
     sistemicopulmonar disfuncional, 178  
 fisura  
     craneofacial, 106  
     facial, 105, 107, 108, 109  
 fluticasona, 246  
 formoterol, 247  
 fostemsavir, 202  
 fotofobia, 127, 196  
 fractura, 280, 287  
     craneofacial pediátrica, 106  
     de apófisis coronóide, 108  
     de la base del cráneo, 106

de mandíbula, 102  
de órbita derecha, 108  
del conducto pancreático, 33  
del hueso frontal, 106  
frontal, 106  
nasoorbitoetmoidal, 106, 108  
orbitaria superior unilateral, 106  
fuga biliar, 28

## G

galactorrea, 15, 16  
galactosemia, 113, 114, 117  
gangliocitoma anaplásico, 126  
gastroenteritis aguda, 239  
germinoma, 132  
glioblastoma multiforme, 130  
glioma, 126, 128, 129, 130, 131  
del nervio óptico, 126  
hemisférico, 130  
glomerulonefritis membranoproliferativa, 142  
granuloma central de células gigantes, 108  
granulomatosis, 260

## H

hamartoma hipotalámico, 159  
hematocolpos, 19  
hematoma, 283  
vulvar, 14  
hemiparesia, 127  
hemivagina, 19  
hemólisis, 180  
hemoptisis, 41, 44  
hemorragia  
biliar, 29  
genital, 14, 15  
intraventricular, 179  
pulmonar, 179  
uterina, 16, 17  
hemosiderosis pulmonar, 236  
hendidura  
craneofacial, 105  
facial, 105  
hepatitis, 199  
B, 142, 204

C, 142, 204  
hepatoesplenomegalia, 118, 196  
hepatomegalia, 116, 196, 199  
herida por proyectil de arma de fuego, 108  
herpes zoster, 196  
hidrocefalia, 17, 126, 127, 128  
hidrocortisona, 155  
hidropesía fetal, 118  
himen imperforado, 14, 15  
hiperamoniemia, 116, 119  
hiperbilirrubinemia, 42  
hiperfagia, 127  
hipergammaglobulinemia, 196  
hiperglucemia, 58, 156  
hiperlipidemia, 58  
hiperparatiroidismo, 33  
hiperperistaltismo, 236  
hiperplasia  
endometrial, 16  
pulmonar linfoidea, 199  
suprarrenal congénita, 14, 114  
virginal, 20  
hiperprolactinemia, 17  
hiperreflexia, 127  
hipertelorismo, 108  
hipertensión, 181  
arterial, 46, 57, 126, 143, 146  
intracraneal, 105, 126, 128  
pulmonar, 41, 44  
hipertrofia parotídea, 196, 199  
hipoalbuminemia, 146  
hipogammaglobulinemia, 196  
hipoglucemia, 53, 119, 154  
hipogonadismo, 18  
hipergonadotrófico, 17  
hipoplasia del cuerpo calloso, 152  
hipotensión, 237, 241  
arterial, 66  
hipotiroidismo congénito, 114  
hipotonía, 117, 118  
hipoxia, 167, 168  
diseminada, 200  
histoplasmosis  
extrapulmonar, 200

## I

ibalizumab, 202

ictericia, 34, 41  
     obstructiva, 32  
         maligna, 27  
 íleo meconial, 41, 42  
 infarto  
     agudo del miocardio, 57  
     cerebral, 109  
 infección  
     bacteriana, 66, 196, 199  
         invasiva, 66  
     crónica  
         de la vía aérea, 42  
         por *Pseudomonas*, 41  
     de oídos, 260  
     de senos paranasales, 260  
     de transmisión sexual, 15, 19  
     de vías urinarias, 145  
     del sistema nervioso central, 116  
     fúngica invasiva, 66  
     intrauterina, 198  
     oportunista, 195, 200, 201, 202, 204  
     por citomegalovirus, 199  
     por el virus de la inmunodeficiencia  
         humana, 195  
     por herpes zoster, 199  
     por VIH, 194, 195, 196, 199, 200, 201  
     por virus del herpes simple, 200  
     posvacunal, 262  
     respiratoria, 268  
     urinaria, 142  
     viral, 119, 239  
         crónica, 196  
 infertilidad, 19  
 inflamación alérgica, 237  
 influenza, 142  
 inmunodeficiencia, 260  
 insuficiencia  
     cardiaca, 182  
         congestiva, 146  
     de vitamina D, 234  
     lútea, 17  
     ovárica prematura, 16  
     pancreática, 46  
         exocrina, 39, 41  
     pulmonar, 182  
     renal  
         crónica, 141, 147  
         terminal, 137

        respiratoria, 280  
             crónica, 41  
         tricuspídea, 180, 181  
         valvular pulmonar, 184  
 insulina, 52, 53, 54, 55  
     degludec, 54  
     glargina, 54  
     lispro, 54  
     NPH, 54  
 insulinoma pancreático, 34  
 intolerancia  
     a la lactosa, 239  
     alimentaria, 233  
 intoxicación  
     por escombroides, 239  
     por fármacos, 119  
 isosporidiasis, 200

## K

*Klebsiella* sp., 66

## L

*Lactobacillus*  
     **bifidus**, 241  
     **rhamnosus**, 241  
 lamivudina, 198, 202, 204  
 leiomioma, 199  
*Lentivirus*, 193  
 lesión  
     biliar, 28  
     cerebral, 106  
     del colédoco, 29  
     dermatológica de la vulva, 18  
     dural, 106  
     esclerótica, 282  
     ósea, 127, 284  
     papulovesicular, 253  
     renal, 179  
     vascular, 180, 181  
 leucemia, 3, 17, 29, 66, 80, 279  
     aguda, 71  
     linfoblástica aguda, 34  
 leucodistrofia metacromática, 118  
 leucoencefalopatía multifocal progresiva,  
     200  
 levocarnitina, 115  
 levosimendán, 146

linfadenopatía  
 axilar, 196  
 cervical, 196  
 occipital, 196  
 linfangioma, 108  
 linfadenomegalia, 199  
 linfoma, 16, 18, 29, 81  
 de Burkitt, 108, 200  
 linfopenia, 196  
 lipoma coloboma nasopalpebral, 108  
 lipomatosis, 108  
 liquen  
 atrófico, 16  
 escleroatrófico, 14  
 plano, 14, 16  
 lopinavir, 202, 204  
 lupus eritematoso sistémico, 143

## M

macrocefalia, 126  
 malformación  
 cardiaca, 177  
 congénita, 18, 214  
 del aparato urogenital, 16  
 craneofacial, 104  
 del tracto urogenital, 14, 15  
 uterina, 16  
 vascular, 209, 211, 212, 282  
 mama supernumeraria, 20  
 maraviroc, 202  
 mastitis infecciosa, 15  
 mastopatía fibroquística, 20  
 meduloblastoma, 126, 127, 129, 131, 132  
 melanocitoma, 108  
 meningioma, 108, 126  
 meningismo, 196  
 meningitis bacteriana, 199  
 mepolizumab, 241, 248  
 metadona, 96  
 metástasis, 125, 127  
 ósea, 280, 281  
 pulmonar, 278, 280, 282  
 metilprednisolona, 155, 156  
 metotrexato, 255  
 mialgia, 196  
 micofenolato de mofetilo, 139  
 microalbuminuria, 54, 57

microcefalia, 116  
 adquirida, 200  
 microoftalmía, 108  
 miocardiopatía, 199  
 miofibroma, 108  
 mometasona, 246  
 mordedura de perro, 108  
 mucopolisacaridosis, 118  
 mupirocina, 255  
*Mycobacterium*  
*avium*, 200  
*kansasii*, 200  
 spp., 234  
*tuberculosis*, 200

## N

nasoangiofibroma, 107, 108, 109  
 necrosis  
 amurallada, 32  
 pancreática amurallada, 31  
 tumoral, 281  
 nefropatía, 53, 143, 199  
 inducida por contraste, 180, 181  
 neoplasia, 65, 125, 142, 143  
 benigna, 109  
 biliar maligna, 29  
 del sistema nervioso central, 128  
 maligna, 109, 279, 285  
 germinal, 133  
 sólida, 125  
 neumonía, 41, 199, 260  
 intersticial linfoidea, 199  
 por *Pneumocystis jirovecii*, 200  
 recurrente, 42, 200  
 neumonitis, 199, 200  
 neumoperitoneo, 31  
 neumotórax, 41, 44, 271  
 neurofibroma plexiforme,  
 108  
 neurofibromatosis, 152  
 neuropatía, 53  
 craneal, 127  
 periférica, 196  
 neutropenia, 199  
 febril, 65, 66, 67, 69, 70, 71  
 nevirapina, 198, 202, 204  
*nistagmus*, 127  
 nocardiosis, 199

## O

obesidad, 19, 43, 56, 57, 58, 143, 234  
obstrucción  
  aórtica, 180, 181  
  benigna del conducto pancreático, 29  
  biliar distal maligna, 29  
  maligna del conducto pancreático, 32  
  pulmonar, 180  
oclusión  
  dental, 107  
  vascular, 168  
oligodendroglioma, 126  
omalizumab, 241, 248  
onfalocele, 217  
  gigante, 209, 214, 221  
osteomielitis, 281  
osteosarcoma, 81, 277, 278, 279, 281, 282, 283,  
  286, 287, 289  
  intramedular, 285  
  parostal, 285  
ovario poliquistico, 14

## P

paciente  
  alérgico a la ambrosía, 235  
  con albinismo, 113  
  con alcaptonuria, 113  
  con alergia  
    al abedul, 235  
    al látex, 235  
    alimentaria, 233, 239  
  con asma, 245  
  con atopia, 251  
  con cálculos, 28  
  con cáncer, 4, 65, 80  
    infantil, 21  
  con choque, 70  
  con cistinuria, 113  
  con crecimiento tumoral, 281  
  con deficiencia de biotinidasa, 119  
  con diabetes mellitus, 54  
  con disfunción miocárdica, 146  
  con enfermedad  
    neurológica, 17  
    pulmonar, 281  
    renal crónica

  progresiva, 139  
  terminal, 145  
  con epilepsia, 151, 152, 153, 160  
    del lóbulo temporal refractaria, 156  
    refractaria, 151, 156, 158  
  con error innato de la inmunidad, 261  
  con fenilcetonuria, 119  
  con fibrosis quística, 44, 46  
  con galactosemia, 117, 119  
  con glioma difuso, 129  
  con hipotiroidismo congénito, 119  
  con lesión congénita, 181  
  con leucemia, 21  
  con metástasis, 278  
  con neoplasia, 126  
    hematológica, 65  
  con neutropenia febril, 69, 71, 74  
  con osteosarcoma, 82  
  con páncreas *divisum*, 31, 33  
  con *pectus excavatum*, 269  
  con pentosuria, 113  
  con retinoblastoma hereditario, 278  
  con retinopatía del prematuro, 167  
  con síndrome  
    de Li-Fraumeni, 278  
    de Rothmund-Thompson, 278, 279  
    de Werner, 278  
  con trasplante de hígado, 28  
  con traumatismo craneofacial, 106  
  con tumor  
    de ovario, 18  
    del sistema nervioso central, 81  
    germinal, 127  
    pineal, 127  
    sólido, 65  
    supratentorial, 127  
  con uropatía, 144  
  pediátrico, 4, 15, 27, 52, 80, 101, 125, 132  
    con diabetes, 51  
  prematuro, 179  
padecimiento vulvovaginal, 16  
paladar hendido, 104  
paludismo, 143  
pancitopenia, 118, 119  
páncreas *divisum*, 31  
pancreatitis, 31, 41  
  aguda, 29, 30, 31, 32, 33  
  crónica, 29, 30, 32



papiledema, 126  
papiloma intraductal, 15  
papilomatosis laríngea, 18  
papilomavirus, 14  
paracetamol, 179  
parálisis  
  de los músculos oculares, 118  
  de los pares craneales, 127  
  facial, 159  
paro  
  cardiopulmonar, 3  
  cardiorrespiratorio, 4, 6, 70  
*pectus excavatum*, 267, 268, 269, 270, 271, 272  
pedículo arterial, 209  
perforación gastrointestinal, 179  
pimecrolimus, 255  
pineoblastoma, 126  
plagiocefalia, 108  
poiquilodermia congénita, 279  
polineuropatía ascendente, 196  
pólipo, 18  
poliposis nasal, 41  
poxvirus, 14  
prednisona, 138, 139, 155  
proctocolitis alérgica, 236  
  inducida por proteínas alimentarias, 236  
prolapso  
  de la válvula mitral, 268  
  rectal, 41  
propofol, 96  
prurito, 236, 260  
*Pseudomonas*, 46  
  *aeruginosa*, 41, 43, 66  
psicosis, 152

## Q

quiste, 209, 213  
  luteínico, 18  
  óseo aneurismático, 108  
  retroareolar, 15, 20  
  simple, 15, 16, 18

## R

rabdomiosarcoma, 107, 108  
raltegravir, 204

reacción alérgica, 236, 237  
recurrencia tumoral, 282  
reflujo, 146  
  gastroesofágico, 239  
  vesicoureteral, 142  
regurgitación, 181  
resistencia a la insulina, 58  
reslizumab, 241  
retinoblastoma, 3, 277  
  hereditario, 126  
retinopatía, 53, 54, 57  
  del bebé prematuro, 167, 170  
  del prematuro, 167, 168, 170, 171  
  hipertensiva, 142  
retraso mental, 196  
*Retroviridae*, 193  
riesgo  
  cardiovascular, 17, 57, 58  
  de alergia alimentaria, 234, 238  
  de asistolia, 158  
  de bradicardia, 158  
  de complicaciones crónicas, 57  
  de enfermedad cardiovascular, 57  
  de espasmo ductal, 179  
  de hiperglucemia, 55  
  de hipoglucemia, 55  
  de infección, 287  
    de las vías urinarias, 144  
    perinatal, 198  
    viral, 286  
  de neumonía, 261  
  de osteoporosis, 17  
  de reacción alérgica, 240  
  de retinopatía del prematuro, 168  
  de sangrado uterino, 17  
  de trombosis, 145  
  metabólico, 17  
  microvascular, 57  
  nutricional, 43  
rigidez  
  articular, 118  
  vascular, 58  
rilpivirina, 202  
rinitis, 235, 251  
  alérgica, 234, 254, 255  
  gustatoria, 239  
  ocupacional, 237  
  por citomegalovirus, 200

rinorrea, 237  
ritonavir, 202, 204  
rituximab, 147  
roséola, 196  
rubéola, 142

## S

salbutamol, 46, 247  
salmeterol, 246  
sangrado  
  transvaginal, 18  
  uterino, 16, 17  
    anormal, 14, 21  
sarcoma, 16, 282, 283, 285, 288  
  de Ewing, 285  
  de Kaposi, 200  
  de tejidos blandos, 279  
  óseo, 285, 289  
  uterino, 18  
SARS-CoV-2, 96  
schwannoma, 108, 126  
sepsis, 69, 119, 143, 156, 168, 199  
  neonatal, 117  
septicemia, 260  
  por *Salmonella*, 200  
seudoartrosis, 287  
seudoquiste, 31, 32, 33  
  pancreático, 33  
SIDA, 191, 199  
sífilis, 143, 204  
síncope vasovagal, 159  
síndrome  
  alérgico oral, 235  
  auriculotemporal, 239, 240  
  colestásico, 117  
  de alergia  
    al polen, 235, 236, 237  
    alimentaria con hipersensibilidad, 235  
  de Apert, 105, 107, 108  
  de Bloom, 277, 279  
  de *burnout*, 298  
  de Carpenter, 105  
  de conducto desconectado, 30  
  de corazón izquierdo hipoplásico, 178  
  de Crouzon, 105, 107, 108  
  de desgaste, 200, 298  
  de dificultad respiratoria, 167  
  de Doose, 154, 156  
  de Dravet, 154, 155, 156  
  de Ehlers-Danlos, 268  
  de enterocolitis inducida por proteínas,  
    239  
    alimentarias, 236  
    agudo, 236  
    crónico, 236  
  de Gorlin, 126  
  de Guillain-Barré, 196  
  de Heiner, 236  
  de inestabilidad genómica, 279  
  de inmunodeficiencia adquirida, 191  
  de Landau-Kleffner, 155, 159  
  de Lennox-Gastaut, 152  
  de Li-Fraumeni, 126, 277  
  de Marfan, 268  
  de Muenke, 105  
  de neurofibromatosis, 126  
  de Ohtahara, 154, 155  
  de ovarios poliquísticos, 16, 17  
  de Parinaud, 127  
  de Pfeiffer, 105  
  de Rett, 154, 159  
  de Rockitansky, 14  
  de Rothmund-Thompson, 277, 279  
  de Rubenstein-Taybi, 126  
  de Saethre-Chotzen, 105, 108  
  de supresión de opioides, 96  
  de tensión  
    menstrual, 16  
    premenstrual, 14  
  de Turcot, 126  
  de von Hippel-Lindau, 126  
  de Werner, 277, 279  
  de West, 152, 155, 156, 157, 158  
  de Wolff-Parkinson-White, 185  
  de Wunderlich, 14  
  diencefálico, 127  
  epiléptico, 152, 157  
    catastrófico, 154  
  febril, 196  
  metabólico, 143  
  nefrótico, 142  
  posligadura, 179  
  retroviral agudo, 196, 198  
sinequia  
  de labios, 18

vulvar, 14, 16  
sinostosis, 105  
  bilateral, 105  
sinusitis, 142  
  crónica, 41  
sirolimus, 139  
sobrepeso, 56, 57, 58  
soplo cardíaco, 268  
*Staphylococcus*, 234  
  *aureus*, 46, 252  
*status epilepticus*, 158  
*Streptococcaceae*, 234  
sulfametoxazol, 198

## T

tabaquismo, 58, 143  
tacrolimus, 139, 255  
taquiarritmia, 183  
taquicardia  
  auricular, 185, 186  
  auriculoventricular, 185  
  recíproca auriculoventricular  
    antidrómica, 186  
    ortodrómica, 185  
  supraventricular, 184  
  ventricular, 184  
telarca, 20  
tenofovir  
  alafenamida, 202, 204  
  disoproxilo, 204  
  fumarato, 202  
teratoma, 18, 132  
  de ovario, 15  
timoglobulina, 139  
tobramicina, 43  
torsión esternal, 269  
tos crónica, 41, 42  
toxicidad ovárica, 17  
toxina botulínica, 209, 214, 217, 221  
toxoplasma, 142, 143, 204  
toxoplasmosis, 199  
  cerebral, 200  
trasplante, 19, 82  
  cardíaco, 146  
  de órganos, 137, 141  
  de peroné, 286  
  de riñón, 137, 145

fecal, 241  
hepático, 14, 28, 34  
renal, 14, 17, 22, 82, 137, 138, 139, 140, 141,  
  142, 144, 145, 147  
trastorno  
  congénito de glucosilación, 114  
  craneofacial, 109  
  de biosíntesis de cofactores mitocondria-  
    les, 114  
  de la biogénesis dinámica e interacciones  
    de organelos, 114  
  de la conducta alimentaria, 14  
  de la deglución, 117  
  de la degradación de moléculas complejas,  
    114  
  de la expresión de cenes mitocondriales,  
    114  
  de la fosforilación oxidativa codificados  
    en el núcleo, 114  
  de la marcha, 200  
  de la migración neuronal, 152  
  de la reparación o corrección de metaboli-  
    tos, 114  
  de los metales y los elementos traza, 114  
  de los neurotransmisores, 114  
  del ciclo de la urea, 116  
  del comportamiento, 116  
  del desarrollo, 116  
    puberal, 16  
  del mantenimiento y la replicación del  
    DNA, 114  
  del metabolismo  
    de ácidos grasos y de cuerpos cetóni-  
      cos, 114  
    de aminoácidos, 114  
    de carbohidratos, 114  
    de lípidos, 114  
    de lipoproteínas, 114  
    de nucleobases y ácido nucleico,  
      114  
    de péptidos y aminas, 114  
    de vitaminas y cofactores, 114  
    del sustrato energético, 114  
    del terrapirrol, 114  
  del ritmo cardíaco, 183  
  endocrinológico, 114  
  hematológico, 17  
  menstrual, 16, 17



- misceláneo del metabolismo intermedio, 114
  - neuroendocrino, 132
  - psiquiátrico, 152
  - relacionado con DNA mitocondrial, 114
  - trombofílico, 145
  - vascular retiniano proliferativo, 167
  - trauma
    - craneocéfálico, 108
    - craneofacial, 108
      - pediátrico, 106
    - genital, 18
  - traumatismo, 88, 279
    - abdominal, 30
    - craneofacial, 105, 106, 107
      - pediátrico, 109
    - genital, 14
    - vulvar, 18
  - trigonocefalia, 108
  - trimetoprim, 198
  - Tripanosoma cruzi*, 143
  - trombastenia de Glanzmann, 17
  - trombo intracardiaco, 179
  - trombocitopenia, 17, 196, 199
  - trombosis
    - del injerto, 146
    - vascular, 144, 146
  - tropicamida, 169
  - tuberculosis, 142, 143
  - tubulopatía proximal, 117
  - tumor, 212
    - adrenocortical, 279
    - benigno, 107, 281
    - botrioide, 18
    - cerebral, 3, 126, 127
    - craneofacial, 105
    - de cabeza y cuello, 109
    - de células germinales, 81
    - de la base del cráneo, 105
    - de los hemisferios cerebelosos, 127
    - de ovario, 15, 16, 18
    - de senos endodérmicos, 15
    - de útero, 16, 18
    - del sistema nervioso
      - central, 4, 17, 125, 126, 127, 143
      - simpático, 3
    - del tallo cerebral, 127, 131
    - embrionario, 126, 131
    - ependimario, 130
    - frontoparietotemporal, 127
    - germinal, 16, 18, 126, 127
      - del sistema nervioso central, 133
      - intracraneal, 132
    - glioneuronal, 129
    - hepático, 3
    - infratentorial, 127
    - maligno, 18, 107, 278, 279
      - del sistema nervioso central, 125
    - musculosquelético, 283
    - neuroectodérmico melanótico de la infancia, 108
    - neuronal, 129
    - óseo, 283, 285
      - maligno, 277, 278, 282, 283
    - pediátrico, 109
    - periampular, 29
    - phyllodes*, 20
    - pineal, 127, 132
    - rabdoide teratoide, 129
    - renal, 3
    - selar, 108
    - sólido, 71, 80
    - supraselar, 127
    - talámico, 127
  - tumoración mamaria ectópica, 20
- U**
- úlceras
    - gástrica, 159
    - genital, 195
    - mucocutánea, 200
    - péptica, 142
  - uropatía, 144
  - urticaria, 236, 237, 241
    - aguda, 239
  - útero
    - bicorne, 19
    - didelfo, 14, 19
- V**
- vacuna contra el virus del papiloma humano, 19
  - varicela, 18, 142, 199
  - vasculitis, 143
  - vasculopatía periférica, 143

VIH, 19, 142, 143, 191, 192, 193, 194, 195, 196,  
197, 198, 200, 201, 202, 204  
VIH-SIDA, 21, 192  
vinblastina, 129  
vincristina, 129  
virus  
de Epstein-Barr, 142, 143  
de la hepatitis  
B, 143, 204  
C, 143

de la inmunodeficiencia humana, 80, 191,  
197, 209, 221  
del herpes, 14  
simple, 199  
vitreorretinopatía proliferativa, 170  
vulvovaginitis, 14, 16, 18

## Z

zidovudina, 198, 200, 202, 204





1 9 4 3 - 2 0 2 3



Esta obra se terminó de imprimir y encuadernar el 10 de diciembre de 2023 en los talleres de  
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX, con un tiraje de XXXXXXXXXXXXXXXX ejemplares  
en papel couché y forros en cartulina Sundance felt.