



ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO

Vol. 14 No.2
Abril
Junio
2022





ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO

DIRECTOR GENERAL	<i>Dr. Jesús Gerardo Guajardo Treviño</i>
EDITOR EN JEFE	<i>Dra. Leticia Belmont Martínez</i>
EDITOR DE REDACCIÓN	<i>Dra. Nora Ernestina Martínez Aguilar</i>
EDITOR GRÁFICO	<i>Dr. Miguel Varela Cardoso</i>
ASISTENTE EDITORIAL	<i>M en C. María Isabel Patiño López</i>
CO EDITOR	<i>Dr. Mauricio Pierdant Pérez</i>
EDITOR FUNDADOR	<i>Dr. Edmundo Víctor de la Rosa Morales</i>
COMITÉ EDITORIAL	<i>Dr. Mauro de la O Vizcarra</i> <i>Dra. Victorial Lima Rangel</i> <i>Dr. Giordano Pérez Gaxiola</i> <i>Dra. María de la Cruz Ruiz Jaramillo</i> <i>Dr. José Honold</i> <i>Dra. Leticia Abundis Castro</i>
COMITÉ DE FOMENTO Y DIFUSIÓN	<i>Dr. Francisco Gerardo Baños Paz (Centro)</i> <i>Dr. María Berenice Mercado Villegas (Centro-occidente)</i> <i>Dr. Francisco Arturo Padilla Ramírez (Noroeste)</i> <i>Dra. Mayra Yuridia Mune Maldonado (Noreste)</i> <i>Dr. Fernando Trujillo Tobon (Sureste)</i>
COMITÉ DIRECTIVO	
<i>Presidente</i>	<i>Dr. Jesús Gerardo Guajardo Treviño</i>
<i>Vicepresidente</i>	<i>Dra. Dra. Ana Beatriz Rosas Sumano</i>
<i>Primer secretario Propietario</i>	<i>Dr. Alejandro Amador Silva</i>
<i>Segundo Secretario Propietario</i>	<i>Dr. Francisco Gerardo Baños Paz</i>
<i>Primer Secretario Suplente</i>	<i>Dra. María Berenice Mercado Villegas</i>
<i>Segundo Secretario Suplente</i>	<i>Dra. Mayra Yuridia Mune Maldonado</i>
<i>Tesorero</i>	<i>Dr. Román González Rubio</i>
<i>Sub Tesorero</i>	<i>Dr. Francisco Arturo Padilla Ramírez</i>
<i>Primer Vocal</i>	<i>Dr. Fernando Trujillo Tobon</i>
<i>Segundo Vocal</i>	<i>Dr. Héctor Villanueva Clift</i>



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

ÍNDICE

EDITORIAL

Dr. Francisco Arturo Padilla Ramírez

Presidente de la Federación Pediátrica del Noroeste A.C.

pág. 1

ARTÍCULO ORIGINAL

Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes insípida después de cirugía de cráneo en pacientes pediátricos de un hospital de tercer nivel de atención.

Cerón-Valenzuela María Teresa, Palacios-Saucedo Gerardo del Carmen, Garza-Fuentes Samantha, Arriaga-Cazares Héctor Eliud.

págs. 2-6

Evolución de pacientes con nefropatía por IgA en un hospital pediátrico.

Hernández Lara-González Froylán Eduardo, Pavón-Ochoa Yesenia Guadalupe.

págs. 7-16

ARTÍCULO DE REVISIÓN

COVID-19, ¿Qué manifestaciones tiene a nivel del aparato digestivo?.

Ayala-Germán Ana Gabriela, Casas-Guzik Lucía.

págs. 17-22

CASO CLÍNICO

Acidemia metilmalonica fatal: reporte de caso..

Longoria-Rojas Sandy, Ferretiz-Rocha Christopher, Ávila-Reyes Ricardo, Velázquez-Quintana Nora, Garza-López Marisol, Morales-Desales Jazziel.

págs.23-28.

Reporte de caso clínico, manejo exitoso de neonato con púrpura fulminans severa, en unidad de cuidado intensivo.

Vallejo-Chaves Saúl, Fonseca-Becerra Carlos, Barreto-Bermúdez Henry, Mejía-Botello Aldemar.

págs.29-32.

Enfermedad de Kawasaki y varicela en México. Reporte de un caso y revisión de la literatura.

Escobedo-Torres Mónica Patricia, Jarrillo-Guerrero Grecia Adriana, Hernández-Delgado Lorena, Jiménez-Escobar Irma, Flores-Nava Gerardo.

págs.34-37.

IMÁGEN CLÍNICA

Vólvulo intestinal neonatal.

Pérez-Hernández Isis

págs.38

HERRAMIENTAS EN LECTURA CRÍTICA

Desde el surgimiento de la idea hasta la formulación de la pregunta de investigación

Castillo-Meléndez Grisel Monserrat, Zaleta-Martínez Hannia Marianne, Villalba-Robles Paola, Kim-Suarez Itzel Alejandra, Nuñez-Enríquez Juan Carlos.

págs. 39-41

GUÍA PARA AUTORES

Guía para autores

págs. 42-43

Información para autores

págs. 44

Presentación y estructura de los trabajos

págs. 45-47

Comité Editorial



ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO

Editorial.

ESTIMADOS LECTORES :

Como ya es costumbre la revista de archivos de investigación pediátrica nos presenta artículos de suma importancia para que nuestros lectores se mantengan siempre vigentes en sus conocimientos. En esta ocasión se abordan temas que, si bien no son muy frecuentes el tenerlos presentes, conocer el abordaje y un diagnóstico oportuno hace la diferencia en el pronóstico y la evolución del paciente. En los niños con tumores cerebrales que son sometidos a cirugía de cráneo un porcentaje muy alto puede presentar diabetes insípida por lo que se deben de tener presente algunos factores de riesgo como edad, sexo, localización del tumor y por su puesto el procedimiento quirúrgico entre otros, el pronóstico es bueno y se resuelve en 72 horas promedio.



Otro de los temas está relacionado a nefropatías por IgA, que es la enfermedad glomerular más frecuente en el mundo. Su presentación clínica habitualmente es la hematuria microscópica, el diagnóstico requiere biopsia, el objetivo del nefrólogo pediatra es que lleguen a adulto en las mejores condiciones posibles, el pronóstico es favorable para algunos en la pubertad, pero otros pueden llegar a insuficiencia renal. COVID 19 y la sintomatología en aparato digestivo, es un artículo de actualidad. Aún no se dispone de mucha información al respecto, los principales síntomas asociados son náuseas, vómito, anorexia y dolor abdominal. Los invito también a que lean los casos clínicos, que nos muestran signos y síntomas muy variados y que nos obligan a pensar en enfermedades poco comunes. En lo que respecta a la imagen en pediatría, se presenta la urgencia quirúrgica, como principal complicación de una malrotación intestinal y una de las causas principales de síndrome de intestino corto. Las herramientas de lectura crítica son de gran utilidad para todos.

DR. FRANCISCO ARTURO PADILLA RAMÍREZ
PRESIDENTE DE LA FEDERACIÓN PEDIÁTRICA DEL NOROESTE A.C.



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes insípida después de cirugía de cráneo en pacientes pediátricos de un hospital de tercer nivel de atención.

Risk factors for the development of diabetes insipidus after skull surgery in pediatric patients at a tertiary care hospital.

Cerón-Valenzuela María Teresa¹, Palacios-Saucedo Gerardo del Carmen¹, Garza-Fuentes Samantha¹, Arriaga-Cazares Héctor Eliud¹.

Autor Correspondiente:

Héctor Eliud Arriaga Cazares.
Departamento de Pediatría, UMAE
Hospital de Especialidades No.
25, Instituto Mexicano del Seguro
Social, Calle Fidel Velázquez y
Lincoln S/N. Col. Nueva Morelos,
C.P. 64320, Monterrey, N.L.,
México. Teléfono: (81) 83481446
Correo electrónico: drhectorarriaga@
mail.com.

RESUMEN

Introducción: La diabetes insípida (DI) se produce como consecuencia de una disminución o ausencia de hormona antidiurética (ADH). Durante la cirugía de cráneo se puede afectar alguno de los niveles de producción y/o liberación de la ADH y producir DI transitoria o permanente. **Objetivo:** Determinar qué factores son de riesgo para el desarrollo de DI después de cirugía de cráneo en pacientes pediátricos. **Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, analítico de casos y controles, se incluyeron pacientes de 0 a 10 años que desarrollaron DI después de cirugía de cráneo durante Enero 2017 a Julio 2019. Se clasificaron en los que desarrollaron DI y los que no, en los que presentaron la enfermedad se valoró si fue transitoria o permanente, factores de riesgo y otras alteraciones neuroendocrinas. Para el análisis se utilizó medias o medianas con desviación estándar o rangos, X² y RM o IC95%. Se consideró significativo cuando $p < 0.05$. Se utilizó el programa SPSS v23.0. **Resultados:** Se incluyeron 67 pacientes, 12 desarrollaron DI, 2 (16.66%) de manera transitoria y 10 (83.34%) permanente, del sexo masculino 7 (58.3%) y femenino 5 (41.6%) con un riesgo 0.441 (IC95% 0.124-1.571, $p = 0.024$), estirpe histológico más común craneofaringioma en 7/12 con riesgo 12.000 (IC95% 5.185- 27.774, $p = < 0.05$), localización más frecuente selar 6/12 con riesgo 26.500 (IC95% 4.340-161.819, $p = < 0.05$), de marzo-septiembre 8/12 desarrollaron DI con un riesgo < 0.05 (IC95% < 0.05 - 11.33, $P = 0.673$). **Conclusiones:** El sexo masculino, la estirpe histológica, la localización supraselar son factores de riesgo para el desarrollo de DI.

PALABRAS CLAVE: Diabetes insípida, cirugía de cráneo, tumores cerebrales.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes insipidus (DI) occurs as a consequence of a decrease or absence of antidiuretic hormone (ADH). During cranial surgery, some of the levels of production and/or release of ADH can be affected and produce transient or permanent DI. **Objective:** To determine which risk factors are for the development of DI after skull surgery in pediatric patients. **Material and methods:** Observational, retrospective, longitudinal, analytical study of cases and controls, patients aged 0 to 10 years who developed ID after skull surgery during January 2017 to July 2019 were included. They were classified into those who developed ID and those who no, in those who presented the disease, it was assessed whether it was transient or permanent, risk factors and other neuroendocrine alterations. Means or medians with standard deviation or ranges, X² and OR or CI95% were used for the analysis. It was considered significant when $p < 0.05$. The SPSS v23.0 program was used. **Results:** 67 patients were included, 12 developed DI, 2 (16.66%) transiently and 10 (83.34%) permanently, male 7 (58.3%) and female 5 (41.6%) with a risk of 0.441 (95% CI 0.124- 1.571, $p = 0.024$), the most common histological type of craniopharyngioma in 7/12 with a risk of 12,000 (95% CI 5.185-27.774, $p = < 0.05$), the most frequent sellar location in 6/12 with a risk of 26,500 (95% CI 4.340-161.819, $p = < 0.05$), from March-September 8/12 developed DI with a risk < 0.05 (95% CI < 0.05 -11.33, $P = 0.673$). **Conclusions:** Male sex, histological lineage, suprasellar location are risk factors for the development of DI.

KEYWORDS: Diabetes insipidus, skull surgery, brain tumors.

1. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades No. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social. Monterrey Nuevo León, México.

INTRODUCCIÓN

La diabetes insípida (DI) central constituye una entidad que se caracteriza por la incapacidad de concentrar la orina, inhabilidad resultante de una deficiencia total o parcial en la liberación de hormona antidiurética (ADH).¹ La enfermedad se describió por primera vez en la literatura ya en 1670, donde la enfermedad se distinguió de la diabetes mellitus por la famosa prueba de sabor de Willis.²

La DI central es una patología poco frecuente con un incidencia en la población general de 3 en 100 000 con una ligera preponderancia masculina³, sin embargo, la cirugía de cráneo y el trauma craneal son las causas más frecuentes.⁴

La evolución clínica suele ser precoz, en horas o días de postquirúrgico, presentando diferentes patrones:

- Diabetes insípida transitoria: aparece a las 24-48 h de la cirugía y resolverse durante los 10 días siguientes.⁵
- Patrón trifásico: Son 3 fases consecutivas: diabetes insípida de 5-7 días de duración, seguida de una segunda fase de duración variable (2-14 días) de antidiuresis inapropiada (SIADH)⁵
- La tercera fase la reaparición de diabetes insípida, que con frecuencia es permanente.^{6,7}

Es conocido que los pacientes con tumores de región selar o supraselar tienen mayor frecuencia de esta complicación y tienen riesgo de tener más deficiencia de hormonas hipofisarias asociadas como hipotiroidismo central, deficiencia de gonadotropinas, entre otras.⁸ En el presente estudio se pretendió determinar los factores que son de riesgo para el desarrollo de diabetes insípida después de cirugía de cráneo en pacientes pediátricos de un hospital de tercer nivel de atención.

METODOLOGÍA

Se realizó un Estudio de casos y controles, longitudinal, retrospectivo, observacional y analítico en el que se incluyeron niños y niñas de 0 a 10 años que fueron operados de cirugía de cráneo en la UMAE 25 de enero de 2017 a julio de 2019.

Se excluyeron aquellos pacientes con expediente

incompleto o extraviado que no hayan contado con los datos solicitados en la hoja de recolección de información.

Los pacientes fueron divididos en aquellos que desarrollaron diabetes insípida central y los que no, se tomaron como criterios de evaluación para factores de riesgo de DI a pacientes operados de cráneo; el género, la estirpe histológica, la localización de la lesión y el semestre de cuando se realizó la cirugía, también se valoraron el desarrollo de otras alteraciones endocrinológicas como hipotiroidismo, hipocortisolismo, deficiencia de hormona de crecimiento e hiperprolactinemia.

Para el análisis estadístico se realizó un análisis univariado aplicando las medidas de tendencia central (medianas) y medidas de dispersión (desviación estándar, rangos) así como números absolutos, proporciones y porcentajes. La prueba de X² para variables cualitativas y t de Student para variables cuantitativas, considerando significancia estadística una p < 0.05. Para evaluar la asociación se utilizó odds ratio (OR) con su IC al 95%. Se utilizó el programa SPSS versión para Windows 64 y el Epi Info 7.

Se solicitó la aprobación de este protocolo de investigación por el comité local de ética y el comité local en salud de la UMAE 25, Monterrey, Nuevo León.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 67 pacientes pediátricos que fueron operados de cirugía de cráneo en la Unidad Médica de Alta Especialidad No 25 durante el periodo comprendido de enero de 2017 a julio de 2019, todos con estancia en el servicio de terapia intensiva o terapia intermedia pediátrica. De los 67 pacientes, se operaron a 36 (53.7%) del sexo masculino. La edad mínima fue 8 meses y la máxima de 10 años, con una mediana de 5 años. El abordaje quirúrgico que se realizó fue transcraneal en todos de los casos. (Tabla 1) La localización más frecuente de los tumores fue en fosa posterior en 38 (56.7%) pacientes, 12 (17.9%) intraparenquimatosa, 8 (11.9%) selar, 6 (9.0%) supraselar, y 3 (4.5%) intraventricular. La tumoración más frecuente fue el Astrocitoma en 19 (28.4%), Meduloblastoma 16 (23.9%), craneofaringioma 7 (10.4%), y otros tumores (teratomas y lesiones vasculares) /metástasis en 16

(23.9%). El semestre en el que se realizaron más cirugías de cráneo fue marzo- septiembre con un total de 41 (61.2%) operados. (Tablas 2 y 3).

Doce pacientes (17.9%) desarrollaron DI, la mayoría (83.3%) durante los primeros 5 días del postoperatorio y el resto en los siguientes 15 días. De los 12 pacientes que presentaron DI, 2 (16.66%) fueron de manera transitoria y 10 (83.34%) permanente.

Respecto a otras alteraciones hormonales, del total de los pacientes que desarrollaron DI, 9 (75%) presentaron deficiencia de TSH y de ACTH con riesgo en relación con otras deficiencias hormonales de 162.00 (IC 95% 15.13- 1734.08, $p < 0.05$). Ninguno de los pacientes presentó deficiencia de GH ni hiperprolactinemia.

	Total	Diabetes insípida		RM (IC95%)	p
	(n=67)	Si (n= 12)	No (n=55)		
Edad					
0-5 años	39 (58.2%)	5 (41.6%)	34 (61.8%)	0.44 (0.12- 1.57)	0.203
6-10 años	28 (41.8%)	7 (58.3%)	21 (38.1%)		
Sexo					
Masculino	36 (53.7%)	7 (58.3%)	29 (52.7%)	1.25 (0.36- 4.44)	0.726
Femenino	31 (46.3%)	5 (41.6%)	26 (47.2%)		

Tabla 1. Características clínicas entre los 67 pacientes pediátricos con y sin diabetes insípida postoperados de cirugía de cráneo en una Unidad Médica de Alta Especialidad del Noreste de México.
Los resultados se presentan en frecuencias y porcentajes.
RM: Razón de momios; IC95%: Intervalo de confianza

	Total (n=67)	Diabetes insípida		RM (IC95%)	p
		Si (n= 12)	No (n=55)		
Astrocitoma	19 (28.4%)	1 (8.3%)	18 (32.7%)	0.19 (0.02- 1.56)	0.092
Ependimoma	5 (7.5%)	1 (8.3%)	4 (7.2%)	1.16 (0.12- 11.4)	0.901
Glándula pineal	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (1.8%)	<0.05 (0- 85.57)	0.644
Meduloblastoma	16 (23.9%)	0 (0%)	16 (29%)	<0.05 (0- 1.2)	0.032
Meningioma	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (1.8%)	<0.05 (0-85.57)	0.644
Germinoma	2 (3%)	2 (16%)	0 (0%)	6.50 (3.68- 11.5)	<0.052
Craneofaringioma	7 (10.4%)	7 (58.3%)	0 (0%)	12.00 (5.19- 27.77)	<0.050
Otros/metástasis	16 (23.9%)	1 (8.3%)	15 (27.2%)	0.24(0.03- 2.04)	0.168

Tabla 2 . Histología de la lesión tumoral. Los resultados se presentan en frecuencias y porcentajes.
RM: Razón de momios; IC95%: Intervalo de confianza

	Total(n=67)	Diabetes insípida		RM (IC95%)	p
		Sí(n=12)	No (n=55)		
Localización del tumor					
Selar	8 (11.9%)	6 (50%)	2 (3.6%)	26.50 (4.34- 161.82)	<0.050
Supraselar	6 (9.0%)	4 (33.3%)	2 (3.6%)	13.25 (2.08- 84.52)	<0.051
Fosa posterior	38 (56.7%)	1 (8.3%)	37 (67.2%)	0.04 (0.01- 0.37)	<0.050
Intraparenquimatosa	12 (17.9%)	1 (8.3%)	11 (20%)	0.42 (0.06- 2.93)	0.347
Intraventricular	3 (4.5%)	0 (0%)	3 (5.4%)	1.23 (1.09- 1.38)	0.415
Otras alteraciones hormonales					
Deficiencia de TSH	10 (14.9%)	9 (75%)	1 (1.8%)	162.00 (15.13-1734.08)	<0.050
Deficiencia de ACTH	10 (14.9%)	9 (75%)	1 (1.8%)	162.00 (15.13-1734.08)	<0.050

Tabla 3. Localización del tumor en estudio de imagen y déficit hormonales acompañantes. Los resultados se presentan en frecuencias y porcentajes.
RM: Razón de momios; IC95%: Intervalo de confianza.
TSH: hormona estimulante de tiroides; ACTH: hormona adrenocorticotropa

DISCUSIÓN

Mediante este estudio pudimos observar que, en similitud, la diabetes insípida central es una entidad poco frecuente con una incidencia en la población general de 3 en 100 000 con preponderancia masculina (60%).³ Es una entidad muy heterogénea, puede producirse por cualquier causa que dañe el hipotálamo. Puede presentarse de forma aislada o asociada a déficits de las hormonas antero hipofisarias, puede ser transitoria o permanente. Dentro de su etiología, la más frecuente son los tumores de la región hipotalámica-hipofisaria, siendo la causa más común en las edades pediátricas el craneofaringioma. También otras neoplasias, como el germinoma, metástasis de carcinomas pulmonares, de mama o gastrointestinales, leucemias y linfomas.⁹

Segura S, Balaguer M y cols¹⁰ en un estudio realizado en 120 niños se hicieron 149 resecciones tumorales del sistema nervioso central de primera vez y con recidiva, el 58.4% fueron varones, la localización tumoral más frecuente fue la fosa posterior (42.5%), seguida de

los hemisferios cerebrales (32.2%) y de la línea media (15.4%); la mitad de los casos el tumor resecado era un astrocitoma (51.7%), seguido del meduloblastoma en un 8%, ependimoma 7.4%, teratoma 6%, meningioma 4%; el trastorno más frecuente fue la diabetes insípida con 15 casos (incidencia del 10,1% sobre el total de intervenciones realizadas), lo que supone casi las dos terceras partes de todos los trastornos hidroelectrolíticos. En nuestro estudio, de los 67 niños incluidos a todos se les hizo resección de la lesión, de los cuales 36 (53.7%) fueron del sexo masculino, parecido al porcentaje representado en el estudio en mención; así mismo, la localización tumoral más frecuente fue en fosa posterior con 38 (56.7%). El patrón histológico tumoral que se presentó más en nuestro estudio fue el astrocitoma en 19 pacientes (28.4%), siendo también la estirpe histológica más frecuente en el estudio de Segura S, Balaguer M y cols.

En un estudio publicado en 2013¹¹, la deficiencia acompañante más común fue hipotiroidismo secundario en un 44% de la muestra, seguido de la deficiencia de ACTH 43%, seguido de otras deficiencias de hormonas

hipofisiarias. En relación al diagnóstico definitivo de DI, 71 pacientes la presentaron de manera permanente y en 8 en forma transitoria.¹¹ En nuestro estudio de los 67 pacientes estudiados, 12 pacientes desarrollaron DI permanente, de los cuales el sexo más frecuente fue el sexo masculino; la estirpe histológica tumoral que más se asoció a diabetes insípida fue de igual forma el craneofaringioma. En nuestro estudio la deficiencia hormonal más frecuente también fue la deficiencia de TSH y ACTH.

CONCLUSIÓN

Con este estudio demostramos que en nuestra población existe mayor riesgo para el desarrollo de diabetes insípida en el sexo masculino, que el craneofaringioma también tiene mayor riesgo y significancia estadística respecto a las otras estirpes histológicas ($p < 0.05$). Así mismo, la localización selar de los tumores, tiene mayor riesgo respecto a las otras localizaciones.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no hay ningún conflicto de intereses.

Financiamiento: El trabajo fue financiado con recursos de la institución.

REFERENCIAS

1. Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, Goldman MB, Rittig S, Verbalis JG, & Verkman AS. Diabetes Insipidus. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019; 5(1):54.
2. Valenti G, Tamma G. History of Diabetes Insipidus. *G Ital Nefrol*. 2016; 33 (S66).
3. Loureiro C, Makiinez A, Fernández R. Diabetes Insípida en Pediatría. *Serie Clínica y Revisión de la Literatura. Rev Chil Pediatr*. 2009; 80 (3): 245-255.
4. Verbalis JG, Robinson AG, Mioses AM. Postoperative and posttraumatic DI. In: Czernichow P, Robinson AG, eds. *Diabetes insipidus in man*. *Frontiers of hormone research*. Vol 13. Basle: Karger.
5. Dumont AS, Nemergut EC, Jane JA, Laws ER. Postoperative care following pituitary surgery. *J Intensive Care Med*. 2005; 20:127-140.
6. Burton, CM, Nemergut, EC. Anesthetic and Critical Care Management of Patients Undergoing Pituitary Surgery. *Pituitary Surgery - A Modern Approach*. 2006; 34: 236-255.
7. Ausiello JC, Brune JN, Freda PU. Postoperative assessment of the patient after transsphenoidal pituitary surgery. *Pituitary*. 2008; 11: 391-401.
8. De los Santos MA, Del Águila CM, Rojas MI, Falen JM, Núñez O, Chávez EM et al. Diabetes insípida central: perfil clínico que sugiere organicidad en niños peruanos: Lima- Perú 2001-2013. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29 (12): 1353-1358.
9. García E. Diabetes insípida. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019; 1:49-62.
10. Segura S, Balaguer M, Cambra FJ, Zambudio S, Martín JM, Palomeque A. Trastornos hidroelectrolíticos en postoperados de tumores cerebrales. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67(3):225-230.
11. De los Santos MA, Del Águila CM, Rojas MI, Falen JM, Núñez O, Chávez EM et al. Diabetes insípida central: perfil clínico que sugiere organicidad en niños peruanos: Lima- Perú 2001-2013. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29 (12): 1353-1358.



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Evolución de pacientes con nefropatía por IgA en un hospital pediátrico.

Evolution of patients with IgA nephropathy in a pediatric hospital

Hernández Lara-González
Froylán Eduardo¹ y Pavón-
Ochoa Yesenia Guadalupe¹.

Autor Correspondiente:

Dr. Froylán Eduardo Hernández
Lara González. Blvd del Niño
Poblano No. 5307. Reserva
Territorial Atlxíayotl, Concepción
la Cruz, 72190. San Andrés Cholula,
Puebla. Correo electrónico: dr.froy@
hotmail.com

RESUMEN

Introducción. La nefropatía por IgA (NIgA) es considerada la enfermedad glomerular que más se asocia con daño renal progresivo en el mundo. **Material y métodos.** Estudio retrospectivo en 10 pacientes con diagnóstico por biopsia renal de NIgA durante 13 años en el Hospital para el Niño Poblano. **Resultados.** Se estudiaron 10 pacientes con diagnóstico de NIgA por biopsia, la edad promedio fue 13 años con una desviación estándar de +4.88, 30% masculinos 70% femeninos. La variedad histológica más frecuente fue la hiper celularidad mesangial con depósitos de IgA, asociados a IgM. No se encontraron complicaciones y fallecimientos; aunque el 30% y 20% de los sujetos de estudio persistieron con proteinuria y hematuria respectivamente ninguno evolucionó a enfermedad renal crónica. **Discusión.** La mayor parte de los casos de NIgA ocurre en niños, con mayor frecuencia entre los 7 y 13 años. El promedio de edad en la serie que aquí se reporta fue de 13 años similar a lo reportado en otros estudios. La población preva leciente fue el género femenino, hallazgo concordante con lo reportado en estudios realizados en México. Estudios reportan la hiper celularidad mesangial como la lesión histopatológica más frecuente. **Conclusión.** Los factores predictivos (creatinina elevada, presencia de hipertensión arterial, proteinuria mayor de 1gr/día, obesidad, hipertrigliceridemia) al momento del diagnóstico son pronósticos para la evolución de la enfermedad. La variedad histológica más frecuente fue hiper celularidad mesangial con depósitos de IgA, asociados a IgM. En 13 años la evolución de 90% de los sujetos estudiados fue buena.

PALABRAS CLAVE: Nefropatía IgA, biopsia renal, pediatría.

ABSTRACT

Introduction. IgA nephropathy (IgA) is considered the glomerular disease most associated with progressive kidney damage in the world. **Material and methods.** Retrospective study in 10 patients with a renal biopsy diagnosis of IgAN for 13 years at the Hospital para el Niño Poblano. **Results.** 10 patients with a diagnosis of IgAN by biopsy were studied, the average age was 13 years with a standard deviation of + 4.88, 30% male and 70% female. The most frequent histological variety was mesangial hypercellularity with IgA deposits, associated with IgM. No complications and deaths were found; Although 30% and 20% of the study subjects persisted with proteinuria and hematuria, respectively, none of them evolved to chronic kidney disease. **Discussion.** Most cases of IgAN occur in children, most often between 7 and 13 years of age. The average age in the series reported here was 13 years like that reported in other studies. The prevailing population was female, a finding consistent with that reported in studies carried out in Mexico. Studies report mesangial hypercellularity as the most frequent histopathological lesion. **Conclusion.** Predictive factors (elevated creatinine, presence of arterial hypertension, proteinuria greater than 1gr / day, obesity, hypertriglyceridemia) at the time of diagnosis are prognostic for the evolution of the disease. The most frequent histological variety was mesangial hypercellularity with IgA deposits, associated with IgM. In 13 years, the evolution of 90% of the subjects studied was good.

KEYWORDS: IgA nephropathy, kidney biopsy, pediatrics

¹ Hospital para el Niño Poblano. Blvd del Niño Poblano No. 5307. Reserva Territorial Atlxíayotl, Concepción la Cruz, 72190. San Andrés Cholula, Puebla.

INTRODUCCIÓN

Vasculitis por IgA

Las vasculitis son un grupo de trastornos caracterizados por la inflamación de las paredes de los vasos sanguíneos.¹ Entre las vasculitis, la asociada al depósito de IgA, es la más frecuente en pediatría, con una incidencia anual de aproximadamente 13 a 22 casos por cada 100 000 niños. Involucra comúnmente los pequeños vasos en piel, intestino y glomérulo.² Se conocen como potenciales desencadenantes a las infecciones del tracto respiratorio superior por *Streptococo beta hemolítico* del grupo A, encontrándose en un 30% de los casos depósitos mesangiales del receptor de la plasmina estreptocócico, así como IgA ligada a la proteína M del *Streptococo*.

Puede estar desencadenada también por vacunas, picaduras de insectos y traumatismos. Otros agentes etiológicos son, infecciones virales: varicela, sarampión, rubeola, adenovirus, hepatitis A y B, *parvovirus B19*, herpes simple (y también algunos casos de SARS-COV 2 y bacterianas: *Haemophilus parainfluenzae*, *Bartonella henselae*, *Yersinia*, *Shigella*, *Mycoplasma pneumoniae*, y *Estafilococo aureus*.³

En la patogénesis la IgA circulante juega un papel fundamental, pero su elevación per sé no es suficiente para producir depósitos mesangiales. En la aparición del cuadro concurren una serie de circunstancias: la IgA sérica es aniónica y las cadenas ligeras lambda están sobreexpresadas, existe más IgA polimérica en el suero y tanto en pacientes con vasculitis por IgA y NlgA se ha descrito una disminución en la glicosilación de la IgA, lo que favorecería una mayor tendencia a la agregación, formando inmunocomplejos, fundamentalmente de la subclase IgA1 (IgA1 polimérica conteniendo cadena J) que activarían la vía alternativa del complemento, de ahí los depósitos de C3 y la ausencia de C1q. Parece estar también implicada la vía de las lectinas, lo que explicaría la presencia de C4d en el mesangio, que además tiene relación con la progresión de la enfermedad renal. Estos inmunocomplejos depositados en piel, intestino y glomérulo renal desencadenan una respuesta inflamatoria local que conduce a la vasculitis leucocitoclástica característica de la enfermedad con necrosis de pequeños vasos sanguíneos.^{2,3}

Cuadro clínico

La piel se afecta en el 100% de los casos y es fundamental para el diagnóstico. Inicialmente puede aparecer un exantema maculopapuloso o urticariforme que posteriormente evoluciona a púrpura palpable (2-10 mm de diámetro), simétricamente distribuida sobre la superficie extensora de extremidades inferiores y nalgas, aunque puede aparecer en otras localizaciones. El exantema desaparece en semanas.

Las articulaciones se afectan en un 75-82%. Se trata generalmente de una oligoartritis transitoria o migratoria no deformante. Afecta preferentemente a articulaciones de las extremidades inferiores (caderas, tobillos y rodillas), es característicamente dolorosa, limitando la deambulacion. Es muy frecuente la inflamación periarticular, pero sin derrame, eritema, o calor. Suele ser autolimitada.

El tracto gastrointestinal está afectado en un 50-75%. Aparece dolor abdominal (65%), generalmente dolor cólico leve-moderado que puede acompañarse de vómitos; en algunos casos el dolor abdominal puede ser muy intenso y limitante. La afectación abdominal suele aparecer una semana después del rash, pudiendo precederla en un 15% de los casos. La afectación más grave es el sangrado gastrointestinal (30%), microscópico (20%), o macroscópico (10%) siendo el sangrado masivo muy poco frecuente. La invaginación intestinal es una complicación bien reconocida pero rara.

La afección renal es la complicación más frecuente y potencialmente más grave de la vasculitis por IgA se presenta en 20 a 49% de los pacientes. Las manifestaciones renales incluyen hematuria, proteinuria, síndrome nefrítico, síndrome nefrótico y síndrome nefrítico-nefrítico; generalmente aparecen en las primeras cuatro semanas del inicio de la vasculitis y rara vez preceden a la aparición de las lesiones dérmicas. Algunos pacientes pueden tener manifestaciones de nefritis hasta un año después de la púrpura.³

Nefropatía por IgA

La nefropatía por inmunoglobulina A (NlgA), también conocida como enfermedad de Berger, fue descrita

por primera vez en 1968 por Berger e Hinglais. Es la glomerulopatía crónica primaria con mayor prevalencia en el mundo con una incidencia de 5 a 50 por cada millón de habitantes en niños.⁴

La prevalencia en la biopsia renal de la nefropatía por IgA es en Estados Unidos del 5%, en Europa del 15%, y en Japón del 30%. En un estudio realizado en China, sobre 13.519 biopsias renales, la NIgA constituyó el 45% de las glomerulonefritis primarias. En los Estados Unidos se producen 10 casos por cada millón de personas por año, siendo la NIgA responsable del 1-3% de los pacientes con nefropatía terminal, tanto en los Estados Unidos como en Europa.^{4,5}

En México se describe una epidemiología distinta, se reporta una prevalencia de 7% de la nefropatía por IgA, después de la glomerulosclerosis focal y segmentaria (47%) y la glomerulonefritis membranosa (15%) en los patrones histológicos de las glomerulonefritis primarias.⁵ Es más común en la 2da y 3ra décadas de la vida, pero el 11 % de los casos es diagnosticado antes de los 15 años de edad.⁶ La nefropatía por inmunoglobulina A es considerada la enfermedad glomerular que más se asocia con daño renal progresivo en el mundo.^{6,7}

Hay 4 elementos que pueden contribuir a determinar la severidad, el curso y la eventual evolución de NIgA en algunos individuos: 1) La generación de complejos inmune circulantes IgA, con características químicas y biológicas que favorecen los depósitos mesangiales. 2) La capacidad del sistema reticuloendotelial para remover eficazmente complejos inmunes patogénicos de IgA o de IgA1 pobremente glicosilada, que en la NIgA se encuentran alterados. 3) La afinidad de las células mesangiales para acumular IgA 1 pobremente glicosilada. 4) La tendencia renal, que al sufrir una injuria responde con glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial más allá de si se resuelve el proceso inflamatorio.⁸

Clínicamente la nefropatía IgA hay que sospecharla en un paciente con episodios de hematuria recurrente de corta duración, que se presenta en el primero o segundo día de los síntomas de una enfermedad respiratoria aguda (lo más frecuente una amigdalitis), en escolares, adolescentes o adultos jóvenes, pero también puede presentarse en forma de hematuria microscópica persistente, fundamentalmente después de los 40 años de edad.⁹

El cuadro clínico cede espontáneamente en menos de una semana. Estos episodios se repiten con frecuencia en los primeros años de la enfermedad y posteriormente la frecuencia es irregular. En los intervalos asintomáticos, puede existir microhematuria y proteinuria moderada, en el 26% de los casos se presenta como microhematuria con o sin proteinuria y normalmente se diagnostica de forma incidental en un examen rutinario de orina. Alrededor de un 20-30% de estos casos tienen episodios de hematuria macroscópica a lo largo de su evolución.¹⁰ Cuando se sospecha la enfermedad, el diagnóstico hay que establecerlo por biopsia renal e inmunofluorescencia, donde se demuestre la presencia de depósitos granulares mesangiales de inmunoglobulina A en forma dominante o co-dominante.

La lesión más común consiste en la proliferación mesangial con expansión de la matriz y la adhesión capsular con formación de crecientes epiteliales. Típicamente ambas lesiones pueden coexistir y suelen ser focales y segmentarias. La IgA en el mesangio se detecta por inmunofluorescencia, sola o asociada a depósitos de C3 e IgG. Los depósitos están distribuidos difusamente por todo el glomérulo, aun cuando en el microscopio óptico los cambios son focales. En el microscopio electrónico se aprecia hiperplasia de células mesangiales y aumento de la matriz mesangial con la presencia de depósitos electrodensos granulares de ubicación mesangial y subendotelial en todos los glomérulos.¹¹

Desde el punto de vista terapéutico, los pacientes deben dividirse en tres grupos:

- 1) *Pacientes de bajo riesgo*: tasa de filtrado glomerular normal, sin hipertensión y con mínimas anormalidades urinarias: proteinuria de < 0.5 g/día y/o hematuria aislada, quienes no requieren tratamiento pero deben ser vigilados durante los primeros meses a partir del diagnóstico y de forma anual por al menos 10 años.
- 2) *Pacientes de riesgo intermedio* con proteinuria de 0.5-1 g/día y/o disminución de la tasa de filtrado glomerular e hipertensión arterial, quienes requieren bloqueadores del eje renina angiotensina-aldosterona (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II) y que puedan manejarse con un curso de corticosteroides por seis meses o tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida.

3) *Pacientes de alto riesgo* de progresión a enfermedad renal crónica que muestran descenso rápido de la tasa de filtrado glomerular, asociado a síndrome nefrótico o glomerulonefritis proliferativa en el que se da manejo de soporte con corticosteroides e inmunosupresor, requiriendo diálisis o trasplante renal.

El objetivo terapéutico es disminuir la respuesta inmune anormal y actuar sobre la proliferación celular, la inflamación y la glomeruloesclerosis.¹²

El pronóstico de los pacientes con NIgA está en dependencia de los hallazgos histológicos. El grado de proteinuria se ha correlacionado con la severidad de la lesión renal, encontrándose que el 20 % de los casos desarrolla un deterioro de la función renal después de 5 a 20 años del diagnóstico. Los pacientes con daño ligero de lesión glomerular (tipos I y II) tienen menor riesgo de progresión de la enfermedad comparado con otros patrones histológicos de la enfermedad. Muchos de los pacientes con nefropatía IgA, tienen un curso benigno, la evolución es variable, el pronóstico es incierto o reservado y se relaciona con la gravedad de los síntomas iniciales.¹³

Dentro de la edad pediátrica la literatura, refiere que la edad pico de presentación de esta patología es la segunda década de la vida, asociándose a procesos infecciosos. En un estudio realizado por Durán Álvarez en un hospital pediátrico universitario de Cuba, se observó que la edad al diagnóstico en el 89.9% eran mayores de 10 años, siendo el motivo de estudio: hematuria aislada 15,8 %, proteinuria más hematuria 37 %, síndrome nefrótico 30.6 %, glomerulonefritis aguda 12.7 %, glomerulonefritis crónica 1.8 %, glomerulonefritis rápidamente progresiva 1.3 % y proteinuria aislada 0.8%.¹⁴

Segreo Martínez realizó una revisión de casos con 6 pacientes pediátricos donde se concluyó que la edad de presentación fue exclusivamente en la segunda década de la vida y el síntoma que predominó fue la hematuria. Se ha observado que los pacientes con nefropatía por IgA que presentan proteinuria <1gr/d, usualmente tienen un bajo riesgo de progresión a la falla renal, si bien si con el paso del tiempo aumenta la proteinuria, la evolución a la insuficiencia renal será más frecuente. Los predictores clínicos de progresión a la enfermedad renal crónica en los pacientes con diagnóstico de nefropatía

por IgA son creatinina elevada al diagnóstico, presencia de hipertensión arterial y proteinuria mayor de 1gr/día. Torres y col encontraron que otras causas que pueden contribuir a la progresión de esta nefropatía como obesidad, hipertrigliceridemia, hiperuricemia.¹⁶

Para la confirmación diagnóstica la nefropatía por IgA es necesario realizar biopsia renal. Duran casal realizó un estudio retrospectivo en el Servicio de Nefrología del Hospital Pediátrico Docente "Centro Habana", en un período de 13 años, etapa en la que se practicaron un total de 726 biopsias renales, de las cuales 474 biopsias que correspondían con glomerulopatías primarias y dentro de estas se estudiaron 56 pacientes con el diagnóstico de nefropatía IgA, donde se el patrón histológico más común consistió en la proliferación mesangial con expansión de la matriz en 67 % de los casos clasificada como tipo II, de los cuales la mayoría tenían clínicamente una hematuria macroscópica recurrente.¹⁷

Se han descrito varios sistemas para clasificar las lesiones microscópicas de la nefropatía por IgA, sin embargo, hasta el momento no hay una clasificación universalmente aceptada. Un panel de expertos estudió y siguió durante 5 años a 265 pacientes en el Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. Las biopsias fueron evaluadas por diferentes patólogos y se identificaron las variables de mejor reproducibilidad que en un análisis retrospectivo se relacionaron con la evolución renal.

- Hiper celularidad mesangial: presencia de hiper celularidad mesangial en menos o más del > 50% de los glomérulos.

- Hiper celularidad endocapilar: hiper celularidad ausente o presente en pared o dentro del capilar glomerular que provoca estrechamiento de la luz.

- Glomeruloesclerosis segmentaria: ausencia o presencia de esclerosis en cualquier parte del penacho glomerular en al menos 1 glomérulo de la muestra.

- Atrofia tubular/Fibrosis Intersticial: porcentaje de área cortical afecta por atrofia tubular o fibrosis intersticial. Recientemente se ha propuesto añadir la presencia de semilunas; C0, no semilunas, C1 semilunas celulares y fibrocelulares en 25% de los glomérulos con semilunas.¹⁸ (Tabla 1 y figura 1)

En nuestro país, existe pobre investigación sobre nefropatía por IgA en pacientes pediátricos, en el 2004

Tabla 1. Clasificación histológica de la NIgA

Variedad histológica	Definición
Hipercelularidad mesangial (Figura A)	Más de 3 células mesangiales por área mesangial.
Hipercelularidad endocapilar (Figura B)	Hipercelularidad por aumento de células intracapilares que reduzcan la luz
Esclerosis glomerular segmentaria (Figura C)	Cualquier % de esclerosis sin que comprometa todo el glomérulo (incluye adherencias).
Atrofia tubular/fibrosis intersticial (Figura D)	% de área cortical comprometida,

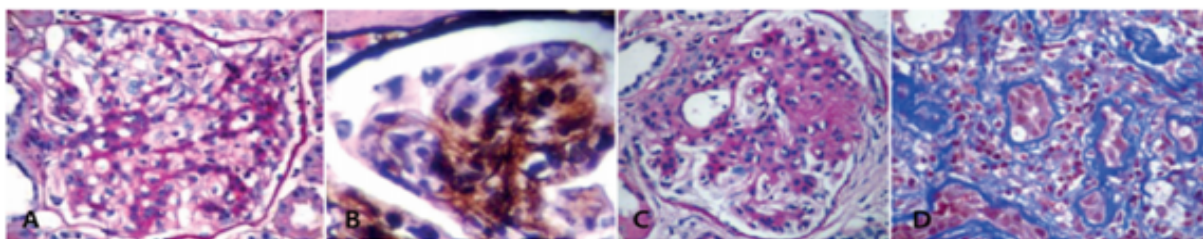


Figura 1. Cortes histológicos de la NIgA.
(Figura tomada de De Rosas G y Cols. 2016)

Huerta Calixto realizó un estudio retrospectivo sobre la variedad histológica más frecuente de glomerulonefritis en el Instituto Nacional de Pediatría donde revelan las siguientes lesiones histológicas por orden de frecuencia en pacientes con síndrome nefrítico : Glomerulonefritis con semilunas, glomerulonefritis proliferativa difusa, glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulonefritis fibrilar y por último tenemos a la glomeruloesclerosis focal segmentaria.¹⁹

En cuanto a la progresión de la enfermedad el Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández, Buenos Aires, Argentina la progresión de la enfermedad renal parece estar asociada con el gen de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), sin embargo, en otros estudios no han encontrado correlación. En un estudio de correlación en el Departamento de Patología, Hospital de Clínicas “José de San Martín” Argentina, se halló correlación significativa entre el deterioro funcional y la hipercelularidad mesangial > 0.5, esclerosis segmentaria y atrofia tubular/fibrosis intersticial, en este estudio no hubo diferencias en la evolución de los pacientes sin lesiones tubulointersticiales crónicas con aquellos que tenían entre 1-25%, la proliferación endocapilar y

las semilunas no fueron predictores de la declinación funcional, mientras que los diferentes scores arteriales se asociaron con un grado de deterioro casi idéntico.²⁰

Estudios recientes que sugieren que la inmunoterapia da como resultado principalmente la reducción de la proteinuria (sin cambios en el resultado a largo plazo) puede cuestionar el papel de los anticuerpos antiglicanos en la inmunopatogénesis de la enfermedad. Sin embargo, uno debe considerar que estas son intervenciones de tratamiento a corto plazo, y la formación de anticuerpos anti-glicanos es solo una parte de un proceso complejo de enfermedad. Los defectos de la función inmune de la mucosa (y los perfiles de microbiota) influenciados genéticamente y determinados por el medio ambiente no pueden ser alterados de manera sostenida por una breve intervención inmunomoduladora.^{20,21}

Estudiar la evolución de pacientes con nefropatía por IgA es de interés debido a que la literatura reporta a esta entidad como la glomerulopatía de mayor prevalencia en el mundo, en nuestro país existen pocos estudios sobre esta patología, no contamos con información nacional sobre la evolución y progresión a enfermedad renal

crónica de estos pacientes lo que genera un problema para la comunidad científica debido a que se subestima la prevalencia de esta patología y con ello la evolución de nuestro pacientes a enfermedad renal crónica. La literatura nos menciona que el diagnóstico de nefropatía por IgA usualmente es sencillo ya que existen pocas enfermedades glomerulares en las cuales el depósito de IgA es dominante o codominante en el tejido renal, por ello es necesario realizar biopsia renal en presencia de proteinuria y hematíes dismórficos en orina de pacientes pediátricos; esta premisa tiene sentido si se realiza un diagnóstico temprano en una enfermedad que dura de por vida, puesto que presenta una historia natural progresiva y lenta hacia la falla renal o a una resolución completa de los síntomas, manteniendo la función renal intacta por décadas. Por ello se planteó la pregunta: ¿Cuál es la evolución de pacientes con nefropatía por IgA en el Hospital para el Niño Poblano?

METODOLOGÍA

Objetivo general. Describir la evolución de pacientes con nefropatía por IgA en el Hospital para el Niño Poblano. Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, unicéntrico y homodémico, en el Hospital para el Niño Poblano en el estado de Puebla. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de nefropatía por IgA determinado por biopsia renal en el Hospital para el Niño Poblano en el periodo de tiempo 01 agosto 2007 a 01 agosto 2020 y se excluyeron los que no contaban con al menos el 80% de los datos necesarios para el análisis de las variables.

Análisis estadístico. Se tomó la base de datos de Excel para tabular los datos, de esta manera realizar análisis no inferencial. Se utilizó estadística descriptiva.

Aspectos éticos. La presente investigación fue diseñada para cumplir con lineamiento ético; y de acuerdo con el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud. Artículo 17, Capítulo I, fracción 2, la investigación se cataloga como una investigación con riesgo mínimo. Se han seguido las directrices de la declaración de Helsinki. En el estudio no se realizó intervención alguna sobre los pacientes, por lo que no se contempló el uso de consentimiento informado. La investigación es considerada “sin riesgo” para el paciente.

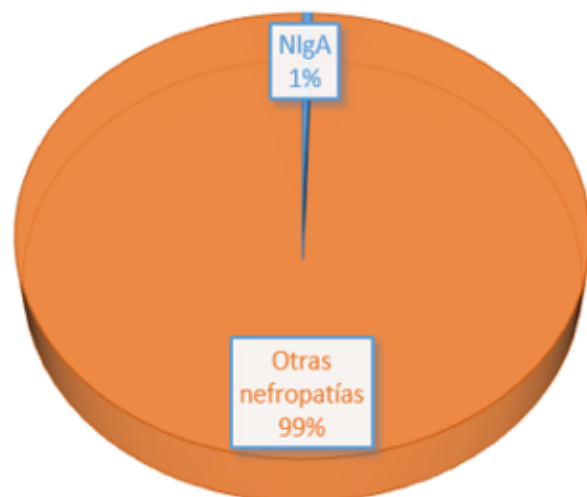
RESULTADOS

De 17 expedientes clínicos en abordaje diagnóstico de Nefropatía por IgA en nuestro hospital desde el año 2007 al año 2020 se excluyeron 5 pacientes por no contar con biopsias renales y 2 por tener diagnóstico descartado quedando un número de 10 sujetos de estudio. (Tabla 2) Se estudió la prevalencia de nefropatía por IgA mediante la revisión de expediente clínico en la consulta externa de nefrología desde el día 01 de agosto 2007 a 01 agosto 2020 encontrándose que durante 13 años esta entidad fue responsable del 1% de los pacientes vistos en consulta externa. (Gráfica 1)

De los pacientes que se incluyeron en el estudio se obtuvo una muestra total de 10 pacientes que cumplen con los criterios de inclusión, de los cuales encontramos que la población predominante es adolescente y la edad promedio de los sujetos de estudio fue de 13 años, con una desviación estándar de + 4.88.

Tabla 2. Total de pacientes incluidos. Distribución por sexo

SEXO	NÚMERO DE PACIENTES (n)	PORCENTAJE %
Femenino	7	70%
Masculino	3	30%
TOTAL	10	100%



Gráfica 1. Prevalencia en consulta externa

En cuanto a los grupos etarios que encontramos la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados durante el periodo de la adolescencia siendo estos el 70% de la población diagnosticada que correspondió a 7 pacientes. (Tabla 3)

Tabla 3. Distribución por edad de diagnóstico

EDAD	NUMERO DE PACIENTES (n)	PORCENTAJE
3	1	10%
5	1	10%
7	1	10%
11	1	10%
13	3	30%
14	1	10%
15	1	10%
17	1	10%
TOTAL	10	100%

El grupo etario en el que se encuentran menor número de pacientes con el diagnóstico corresponde a los preescolares ya que la mayoría de los sujetos de estudio fueron diagnosticados a los 13 años de edad en un 30%. (Tabla 4)

Tabla 4. Distribución por grupos de edad

GRUPO DE EDAD	NUMERO DE PACIENTES (n)	PORCENTAJE %
PREESCOLAR	1	10%
ESCOLAR	2	20%
ADOLESCENTE	7	70%
TOTAL	10	100%

Con el objetivo de describir la evolución de los pacientes con nefropatía por IgA en nuestro hospital, se estudiaron los factores que favorecen progresión a enfermedad renal crónica al momento del diagnóstico, tales como creatinina elevada al diagnóstico, presencia de hipertensión arterial y proteinuria mayor de 1gr/día, de igual manera otras causas que pueden contribuir a la progresión de esta nefropatía como obesidad, hipertrigliceridemia, hiperuricemia. (Tabla 5)

Tabla 5. Factores predisponentes de progresión a enfermedad renal crónica

Factor predisponente al diagnóstico de la enfermedad	Presente	Ausente
Proteinuria mayor de 1gr/día	30%	70%
Hipertensión arterial	0%	100%
Obesidad	10%	90%
Hipertrigliceridemia	40%	60%
Hiperuricemia	0%	100%
Aumento de creatinina	0%	100%

Se evaluó la evolución de los pacientes, independientemente si se realizaron cambios o no en el tratamiento médico. Se observó la evolución de los pacientes por medio de la consulta externa de nefrología pediátrica tomando en cuenta ausencia o persistencia de proteinuria y hematuria, aumento de creatinina, respuesta al tratamiento y el uso o no de tratamiento sustitutivo de la función renal.

Se encontró que la evolución de los sujetos estudiados (90% de la población) fue buena sin embargo con persistencia de proteinuria menor a 0.5gr/día en 2 pacientes y de 1gr/día en 1 paciente, se observó hematuria persistente en el 30% de la población estudiada, sin que esto ocasionara problemas en la función renal. El único paciente con mala evolución cumplía con las siguientes características desde el inicio de la enfermedad: proteinuria >1gr/día, hematuria, hipertrigliceridemia, obesidad, durante su evolución presentó persistencia de proteinuria, hematuria y discreta elevación de creatinina sérica. (Tabla 6. Gráfica 2)

Tabla 6. Promedio y desviación estándar de lo que se obtuvo en la muestra de pacientes.

Nombre	Promedio	Desviación estándar (+)
Proteinuria	0.97gr/día	.852
Presión arterial sistólica	87.4mmHg	2.394
Presión arterial diastólica	55.3mmHg	4.692
Triglicéridos	172.5mg/dL	90.059
Ácido úrico	4.5 mg/dL	.527
Creatinina	0.33mg/dL	.125

De las biopsias renales realizadas en nuestro periodo de estudio se encontró que el 7.3% se reportaron por patología como nefropatía por IgA, de estas se estudió la variedad histológica más frecuente en nuestro hospital observándose que la más frecuente fue la *hipercelularidad mesangial*; a todas las biopsias se le realizó Inmunofluorescencia donde se encontró depósitos de IgA, asociados a IgM. (Tabla 7)

Durante la evolución en la consulta externa, no se encontraron complicaciones y fallecimientos, de igual forma aunque el 30% y 20% de los sujetos de estudio persistieron con proteinuria y hematuria respectivamente ninguno evolucionó a enfermedad renal crónica.



Gráfica 2. Evaluación y respuesta al tratamiento

Tabla 7. Variedad histológica más frecuente

Variedad histológica	Número de pacientes (n)	Porcentaje (%)
Hipercelularidad mesangial	6	60%
Hipercelularidad endocapilar	1	10%
Esclerosis glomerular segmentaria	2	20%
Atrofia tubular/fibrosis intersticial	1	10%

DISCUSIÓN

La nefropatía por IgA es una glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos caracterizada por el depósito de inmunoglobulina A1 en el mesangio glomerular. Es la forma más frecuente de glomerulonefritis primaria en el mundo.

Durante la realización de esta tesis se obtuvo una muestra total de 17 pacientes de los cuales se excluyeron 7 pacientes esto debido a que no cumplían criterios de inclusión o por tratarse de pacientes en los que se descartó la patología. Del total de los sujetos de estudios que se incluyeron en este trabajo encontramos que la población prevaleciente en nuestro hospital fue el género femenino, siendo el 70 % femenino y el 30 % masculino, esto concuerda con lo reportado en la bibliografía en un estudio realizado por Valencia en el occidente de México, en donde el 55% eran mujeres, aunque nuestra proporción fue mayor evidentemente.

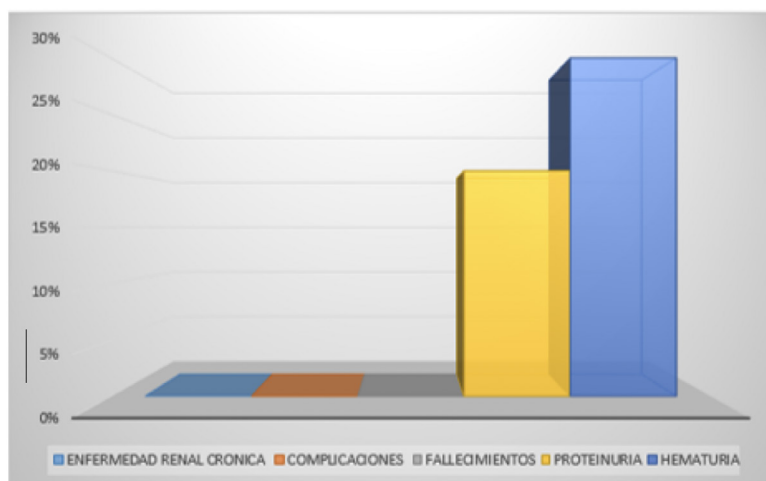
Por otro lado González García describe que la prevalencia de la NIgA en adultos es en la segunda y tercera décadas de la vida y describe en niños, con mayor frecuencia entre los 7 y 13 años de edad, en este mismo estudio se concluye que la edad de presentación fue exclusivamente en la segunda década de la vida y el síntoma que predominó fue la hematuria, otro aspecto que también concuerda con nuestra tesis en el que un 90% de los pacientes cursó con hematuria.

Con la finalidad de describir la evolución de los pacientes con nefropatía por IgA en nuestro hospital, se estudiaron los factores que favorecen progresión a enfermedad renal crónica al momento del diagnóstico, como cita Loroco en una revisión de casos clínicos en el departamento de nefrología de un hospital de Buenos Aires, Argentina, donde comenta los predictores clínicos de progresión a la ERC en los pacientes con diagnóstico de NIgA son creatinina elevada al diagnóstico, presencia de hipertensión arterial y proteinuria mayor de 1gr/día. En nuestra investigación se observó que un 30% de nuestros sujetos de estudio mostraba proteinuria mayor a 1gr/día, sin embargo con ausencia de hipertensión arterial. Es importante dar seguimiento sobre todo a estos casos para verificar su evolución.

Torres y col encontraron otras causas que contribuyen a la progresión de la nefropatía por IgA como la obesidad, hipertrigliceridemia e hiperuricemia, aspecto que concuerda con la mala evolución del único sujeto de estudio que mostró proteinuria persistente y discreta elevación de creatinina durante todo su seguimiento en la consulta externa ya que al diagnóstico contaba con la mayoría de estos factores predictivos (proteinuria mayor a 1gr/día, obesidad, hipertrigliceridemia).

Durante 13 años de estudio de la evolución de la nefropatía por IgA en la consulta externa de nefrología, no se encontraron complicaciones y fallecimientos, el 30% y 20% de los sujetos de estudio persistieron con proteinuria y hematuria respectivamente siendo nulo el porcentaje que evolucionó a enfermedad renal crónica, sin embargo Thomsen Hall estudió los aspectos pronósticos y terapéuticos de la nefropatía por IgA comentando que esta tiene, en muchos casos, un curso benigno. No obstante la evolución es muy variable, ya que mientras algunos pacientes mantienen una función renal normal durante muchos años otros alcanzan la insuficiencia renal terminal en poco tiempo.

Gráfica 5. Evolución de los pacientes durante el seguimiento en la consulta externa de nefrología.



Del total, aproximadamente la mitad de los pacientes desarrollan insuficiencia renal terminal y necesitan tratamiento sustitutivo renal dentro de los 20 a 25 años de presentación.

En cuanto a la variedad histológica Duran casal describe a la hiper celularidad mesangial como el patrón histológico más común con expansión de la matriz que concuerda con lo observado en nuestro estudio donde 60% presentaban variedad proliferativa mesangial, a todas las biopsias se le realizó Inmunofluorescencia donde se encontró depósitos de IgA, asociados a IgG, hallazgo semejante a lo que reporta la literatura donde la IgA en el mesangio se detecta por inmunofluorescencia, sola o asociada a depósitos de C 3 e IgG.

CONCLUSIÓN

La nefropatía por IgA es considerada la enfermedad glomerular que más se asocia con daño renal progresivo en el mundo.

Se realizó este estudio en un periodo de agosto 2007 a agosto 2020 para describir la evolución de los pacientes con dicho diagnóstico y determinar quiénes progresaban a enfermedad renal crónica. Posterior a esta investigación encontramos que la distribución por género de los pacientes fue en mayor proporción en mujeres, siendo el 70 % femenino y el 30 % masculino. Encontramos un total de 10 paciente que cumplieron con los criterios de inclusión de los cuales el 10% fueron preescolares, 20% escolares, observando que en su mayoría siendo un 70% eran adolescentes. En cuanto a las características de cada paciente que condicionaban la buena o mala evolución

se consideraron creatinina elevada al diagnóstico, presencia de hipertensión arterial y proteinuria mayor de 1gr/día, obesidad, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, de los cuales, del 100% de cada de las condiciones antes mencionadas, se encontró al momento del diagnóstico el 70% con proteinuria mayor a 1gr/día, 10% con obesidad y 40% con hipertrigliceridemia, el resto de los factores predictivos a enfermedad renal crónica no se encontró en ninguno de los sujetos estudiados.

Se observó que sólo 1 de los pacientes estudiados contaba con 3 de los 5 factores previamente mencionados, siendo este el único que evolucionó con proteinuria persistente y ligero incremento de creatinina a pesar de tratamiento, durante el seguimiento en consulta externa.

La hiper celularidad mesangial fue la variedad histológica de la nefropatía por IgA más frecuente en nuestro hospital en un 60. En cuanto a la Inmunofluorescencia destacaron los depósitos de IgA, asociados a IgM dato concordante a la literatura revisada. En 13 años la evolución de 90% de nuestros pacientes fue buena.

REFERENCIAS

1. Mayron D. Nakandakari, Hamilton Marín-Macedo, Raúl Seminario-Vilca. Vasculitis por IGA (Púrpura de Henoch Schönlein) en un paciente pediátrico con COVID-19 Y Estrongiloidiasis. Reporte de caso. Rev. Fac. Med. Hum. Enero 2021; 21(1):199-205.
2. Pérez González E. Púrpura de Schönlein-Henoch. Nefropatía IgA. Vox Paediatr 2019; 26:110-121.
3. Cáceres-Mosquera J, Fuentes-Velasco Y, Romero-Navarro B. Púrpura de Henoch-Schönlein. Reporte de 105 pacientes pediátricos. Medigraphic. 2015; 63:314-

19.

4. Lococo B, Alberton V, Fazzini B. Nefropatía por iga. Revisión y conducta terapéutica a propósito de un caso clínico. *Nefrología, Diálisis y Trasplante*. 2016; 36 (2):108-123.

5. Chávez VV, Orizaga CC, Becerra FJG, Fuentes RF, Parra MR, Aragaki Y et al. Epidemiología de la enfermedad glomerular en adultos. Revisión de una base de datos. *Gac Med Mex*. 2018; 150: 403-406.

6. Salvadori M, Rosso G. Update on immunoglobulin A nephropathy, Part II: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *World J Nephrol*. 2016; 5(1): 6-19.

7. Ortega-Alonzo SE y col. Hematuria macroscópica con sospecha de enfermedad de Berger. *Rev Mex Pediatr* 2016; 83(6); 203-207.

8. Smith AC, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. O-glycosylation of serum IgA1 antibodies against mucosal and systemic antigens in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2016;17(12):352.

9. Varma PP, Sengupta P, Nair PK. Post exertional hematuria. *Renal Fail*. 2014; 36:701-3.

10. Durán Álvarez S, Campo Sánchez L. La nefropatía IgA, la glomerulopatía más frecuente en el mundo. La Habana, Cuba: *Revista Cubana de Pediatría*.; 2017.

11. De Rosas G, Alberton V, Von Stecher F. Nefropatía por IgA. Clasificación de Oxford. *Nefrología Argentina*. 2016; 13(2):101-104

12. Baquero Rodríguez R. Enfoque diagnóstico de la enfermedad glomerular en pediatría . 4.ª ed. Colombia: CCAP14; 2019.

13. Haas Meadow. Histologic subclassification of IgA nephropathy. *Am Kidney Dis* 2015, 29: 829-35.

14. Duran Casal DP, Yrabién JF, Saura Hernández MC. Nefropatía IgA: aspectos clínico-histológicos. 2.ª ed. *Rev Cubana Pediatr* v.76 n.6; 2016.

15. Gordillo Paniagua G. Glomerulonefritis Mesangiopática por IgA (Enfermedad de Berger). En: *Nefrología Pediátrica*. México 2015: 208-212.

16. Alamartine E, Sabatier JC, Berthouix FC. Comparison of pathological lesions on repeated renal biopsies in 73 patients with primary IgA glomerulonephritis: value of quantitative scoring and approach to final prognosis. *Clin Nephrol*. 2018:78-9

17. Chacko B, John GT, Neelakantan N, Korula A, Balakrishnan N, Kirubakaran MG, et al. Presentation, prognosis and outcome of IgA nephropathy. *Nephrology (Carlton)*. 2014;10(5):496-500.

18. Lee SMK, Rao VM, Franklin W. IgA nephropathy:

morphologic predictors of progressive renal disease. *Hum Pathol*. 2017

19. Huerta Calixto E. Variedad histológica más frecuente de glomerulonefritis en preescolares revisión de la literatura. Ciudad de México; 2005:5-7.

20. Colvin RB. Enfermedades renales: diagnóstico, patología. Buenos Aires: Marbán, 2016. 994.

21. Jennette JC. The immunohistology of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2018; 11:348-50



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

COVID-19, ¿Qué manifestaciones tiene a nivel del aparato digestivo?

COVID-19, what manifestations does it have at the level of the digestive system?

Ayala-Germán Ana Gabriela¹,
Casas-Guzik Lucía¹.

Autor Correspondiente:

Ana Gabriela Ayala Germán
Dirección: Bolívar No. 919 Colonia
Miguel Alemán, CP: 03420,
Delegación Benito Juárez, Ciudad de
México, México.

Teléfono: 55-27-47-51-45

correo electrónico:

anagabriela.german@hotmail.com

RESUMEN

La infección por COVID-19 se manifiesta con síntomas respiratorios principalmente, sin embargo, los síntomas gastrointestinales se han reportado hasta en el 73% de los casos y en 25% han sido la única manifestación clínica. Así mismo, se ha descrito afectación a nivel hepático y pancreático, principalmente en casos severos. Finalmente, las complicaciones nutricionales secundarias a los síntomas y a la afectación de la mucosa intestinal y disbiosis ocasionada por el virus, deben conocerse para ser detectados oportunamente y tratar a los pacientes de manera integral. Esta revisión tiene como finalidad englobar la información publicada hasta el momento sobre las manifestaciones de esta enfermedad en el aparato digestivo, incluyendo las gastrointestinales, hepáticas, pancreáticas y nutricionales para promover su reconocimiento precoz.

PALABRAS CLAVE: coronavirus; SARS-CoV-2; hipertransaminasemia; diarrea; pancreatitis; pediatría.

ABSTRACT

COVID-19 infection manifests mainly with respiratory symptoms, however, gastrointestinal symptoms have been reported in up to 73% of cases and in 25% they have been the only clinical manifestation. Likewise, hepatic and pancreatic involvement has been described, mainly in severe cases. Finally, nutritional complications due to the symptoms, damage of the intestinal mucosa and dysbiosis caused by the virus, must be known to be detected on time and treated comprehensively. The purpose of this review is to encompass the information published to date on the manifestations of this disease in the digestive system, including gastrointestinal, hepatic, pancreatic and nutritional manifestations, to promote early recognition.

KEY WORDS: coronavirus; SARS-CoV-2; hypertransaminasemia; diarrhea; pancreatitis; pediatrics.

¹Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría

INTRODUCCIÓN

Un nuevo coronavirus monocatenario de ácido ribonucleico (ARN) fue reportado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 30 de diciembre de 2019, identificado por primera vez en la ciudad de Wuhan, China. Fue denominado síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y en marzo de 2020 de declaró pandemia tras afectar más de 120 países, lo cual ocasionó un colapso de los sistemas de salud y una alta mortalidad.^{1,2}

Epidemiología

Se ha descrito una prevalencia de 24.8% en población pediátrica, en la cual, los menores de 3 años y con enfermedad cardíaca preexistente, son los más afectados.² En México, hasta el 16 de enero de 2022, se reportaron 826 muertes en niños y 86,586 contagios; siendo 57% en personas de 12 a 17 años de edad, 24% en aquellos entre 6 y 11 años de edad y 19% en los de 0 a 5 años de edad.

El 80% de los casos en pediatría se presentan asintomáticos.³ Del resto, los síntomas respiratorios son los más comunes, incluyendo tos (48.5%) y eritema faríngeo (46.2%). Sin embargo, la fiebre (41.5%), diarrea (8.8%), fatiga (7.6%), rinorrea (7.6%) y vómito (6.4%) también se han reportado como síntomas frecuentes. La severidad de la enfermedad es leve en el 53% de los casos.⁴

Fisiopatología

La transmisión del virus puede suceder a través de secreciones respiratorias, aerosoles, superficies contaminadas y deposiciones.⁵ SARS-CoV-2 interactúa con las células huéspedes por medio de la proteína spike (proteína S) y se interioriza a la célula a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).⁴ El receptor de ACE2 tiene como función principal la homeostasis cardiovascular, renal, inmunológica y neurológica a través del correcto funcionamiento del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)⁶, por lo que el daño es secundario a la desregulación de éste, ocasionando daño citopático, trombosis, inflamación y disfunción inmunológica.⁴ Secundario a que la expresión de ACE2 es sistémica, se explican las manifestaciones extrapulmonares.⁷ Después a la

invasión del virus, su ARN y proteínas son sintetizadas en el citoplasma celular para producir viriones, los cuales serán exocitados e ingresarán a otras células para perpetuar el ciclo.²

A continuación se presenta una revisión de las manifestaciones gastrointestinales, hepáticas, pancreáticas y nutricionales del SARS-CoV-2 en la población pediátrica.

Gastrointestinales

Las manifestaciones gastrointestinales de la infección por SARS-CoV-2 en niños, se presentan del 20.3% al 73%^{2,8,9-11} de los afectados y pueden ser la única sintomatología en el 25%.^{9,11,12} Al contrario de lo que sucede en la población adulta, las manifestaciones gastrointestinales en niños no suelen asociarse a enfermedad severa,⁸ con muy pocos casos reportados, en los cuales se ha descrito su posible asociación con falla cardíaca.¹³

Dentro de las principales manifestaciones, se encuentra la diarrea, presente del 12.4% al 38.4%,^{2,8,9,12,13} la cual puede ser la única manifestación de la enfermedad.¹⁴ El coronavirus puede detectarse en las evacuaciones del 57.4% al 97%^{8,9} de los casos, persistiendo por más de 12 días desde el inicio de los síntomas¹² e incluso hasta 10 semanas después.⁹ Su presentación más frecuente es durante la primera semana posterior al contagio,^{2,9,14} con una duración promedio de 3.3 a 4 días^{2,14} y generalmente se autolimita.⁹ Si persiste posterior a dos semanas de iniciada la infección, deberán descartarse diagnósticos diferenciales, siendo la diarrea asociada a antibióticos una causa frecuente de diarrea en pacientes hospitalizados. Debido a que la diarrea es un padecimiento frecuente en la edad pediátrica, puede confundirse fácilmente con una gastroenteritis infecciosa de diferente etiología y retrasar el diagnóstico.¹¹ El manejo es igual al de otras diarreas agudas, otorgando el plan de rehidratación pertinente de acuerdo con la severidad de la deshidratación.² Otros síntomas gastrointestinales incluyen dolor abdominal,^{2,10} presente en 5.4% al 16.7%,^{2,8,10,12} vómito^{2,10} en 4.9% al 10.3%^{8,10,12-14} y náuseas en 8% al 10.2%.^{2,10} Así mismo, se han reportado manifestaciones atípicas como apendicitis aguda y sangrado de tubo digestivo.^{2,8}

La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos que colonizan el colon y favorecen, entre otras cosas, la modulación inmunológica. Cuando existe disbiosis intestinal, se contribuye a la colonización de microorganismos patógenos, lo cual puede propiciar un entorno que favorezca la replicación del SARS-CoV-2. Así mismo, el virus puede inducir disbiosis, provocando una lesión intestinal prolongada en los pacientes que se encuentran cursando con dicha infección.⁸

En cuanto a los pacientes pediátricos con enfermedades gastrointestinales previas a la infección por SARS-CoV-2, principalmente se ha estudiado a aquellos con enfermedad inflamatoria intestinal; en quienes no se ha reportado aumento en el riesgo de contraer la infección y se recomienda continuar la terapéutica habitual. Sin embargo, debido a que son pacientes con alto riesgo de inmunosupresión secundaria al tratamiento de la enfermedad de base (esteroides, inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales), podrían tener más riesgo de una infección grave, por lo que es imperativo reforzar las medidas de protección personal para evitar contagios.^{4,14}

Hepáticas

El daño hepático en población adulta se ha reportado en 14.8% al 53% de los casos, sin evidencia suficiente de incidencia en población pediátrica, y se caracteriza por hipertransaminasemia e hiperbilirrubinemia.¹⁵ El mecanismo fisiopatológico aún no está completamente dilucidado, pero se propone que es secundario a la respuesta inflamatoria excesiva, daño citopático directo, anoxia, daño asociado a fármacos y reactivación de alguna enfermedad hepática preexistente.^{1,7}

El daño citopático es secundario a la alta expresión de receptores de ACE2 a nivel hepático, reportándose una expresión de 60% en los colangiocitos, 3% en hepatocitos y su ausencia en las células de Kupffer.^{1,16} Cuando el coronavirus se une al receptor de ACE2 en los colangiocitos, produce un daño directo al ducto biliar.² A nivel del hepatocito, produce apoptosis, liberación de especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico así como alteraciones en la respuesta inmunológica.¹

En relación al daño inmunológico, la respuesta

celular de los linfocitos T conduce a una activación, diferenciación y producción de interleucinas 6, 2, 7, 1, 10 y 12 e interferón gamma, ocasionando una tormenta de citocinas y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, isquemia, hipoxia, necrosis celular y finalmente falla multiorgánica.^{1,2,6,17} Con respecto a la respuesta innata, esta se caracteriza por trombocitopenia, estados procoagulante, fibrinolítico y neutrofilia, los cuales desencadenan una hiperactivación inmunológica que puede llevar a la falla multiorgánica.¹

El daño hepático se ha relacionado a casos más severos de coronavirus-19 (COVID-19) y se ha demostrado por la elevación de marcadores bioquímicos como alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y deshidrogenasa láctica (DHL); hasta en un 40-60% de los pacientes con enfermedad severa en comparación de aquellos con enfermedad leve (18-25%).^{1,2,7,18} Habitualmente, la hipertransaminasemia es leve, transitoria y autolimitada, sin embargo, se ha reportado síndrome colestásico y falla hepática aguda.⁶ En sujetos con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a SARS-CoV-2 (PIMS), se ha evidenciado un elevación mayor en el 52.3%, con predominio de la AST, probablemente asociado a la miositis viral característica de la enfermedad.^{2,6,17,19} Así mismo, estos pacientes pueden duplicar la bilirrubina en el 10% al 53% de los casos y la función de síntesis hepática puede verse alterada con la consecuente disminución de albúmina y prolongación del tiempo de protrombina.^{2,5,15} Por lo anterior, se recomienda la evaluación bioquímica en pacientes con casos severos para obtener un diagnóstico oportuno.²⁰

Los pacientes con antecedentes de hepatopatía crónica tienen más riesgo de presentar hepatotoxicidad asociada al manejo farmacológico,^{4,6} y actualmente no se cuenta con información concluyente sobre el grado de severidad dependiendo del tipo de hepatopatía crónica en población pediátrica.⁴ Por otro lado, el uso crónico de inmunosupresores en población pediátrica con hepatitis autoinmune no ha demostrado ser un factor de riesgo para enfermedad severa e incluso se ha postulado la posibilidad de ser un factor protector secundario a la supresión de linfocitos T y B.^{16,17} En cuanto a los pacientes con enfermedad por hígado graso asociado a enfermedad metabólica tienen más riesgo de progresar a la severidad así como mayor tiempo de

excreción del virus en las heces.^{4,15} Finalmente, no hay evidencia aún para definir si aquellos que han recibido un trasplante hepático tienen mayor riesgo de contagio y de severidad.^{3,4}

Los hallazgos histopatológicos hepáticos reportados en estudios post-mortem se describen en la Tabla 1.

Pancreáticas

El daño a nivel pancreático es desconocido, pero se tienen diversas hipótesis, incluyendo daño citopático secundario a la cantidad de receptores de ACE2 con efecto local y replicación viral, daño secundario a la disregulación inmunológica por infección severa, hipoxia, daño secundario a medicamentos e incluso desarrollo de autoinmunidad.^{4,17,21-23} El daño puede comprometer la función exocrina y endocrina, con la consecuente elevación de amilasa y lipasa, diabetes mellitus e incluso necrosis pancreática en casos severos.^{17,24}

Dentro de las manifestaciones más frecuentemente reportadas destaca la pancreatitis aguda en el 1.5% de los casos con un aumento hasta el 3% en los casos de PIMS.⁴

Nutricionales

La anorexia e hiporexia constituyen dos de los síntomas más frecuentes en niños, presentándose del 26.8% al 67% de los casos.^{2,8} Lo anterior, confiere un riesgo nutricional significativo, que puede derivar en sarcopenia y desnutrición, probabilidad que aumenta si además la sintomatología incluye diarrea y vómito.⁸

La anorexia e hiporexia pueden ser secundarias al estado inflamatorio, hipoxia, depresión y efectos adversos de los medicamentos; así como a la anosmia, característica clínica común de la enfermedad,² que puede disminuir aún más el deseo de consumir alimentos. Además, la disbiosis y la alteración en la integridad de la mucosa intestinal provocada por la infección, disminuye los procesos digestivos y absortivos, agravando aún más la situación.⁸

Por otro lado, en aquellos pacientes con afectación de las vías aéreas inferiores, la dificultad respiratoria puede ser un impedimento para lograr la alimentación vía oral y enteral así como ocasionar retraso en el vaciamiento gástrico e hipomotilidad intestinal secundario a la hipoxia. Finalmente, la deglución excesiva de aire puede predisponer a síntomas de reflujo gastroesofágico.⁸

CONCLUSIÓN

Las manifestaciones del COVID-19 en el aparato digestivo son frecuentes y variadas, con predominio de diarrea, dolor abdominal, náusea y vómito en los casos leves y con posibilidad de pancreatitis y hepatitis en los casos severos. La detección oportuna de estos síntomas, aun en ausencia de síntomas respiratorios, es de vital importancia para el diagnóstico oportuno y la prevención en la transmisión y detección temprana de comorbilidades.

Tabla No. 1.- Hallazgos histopatológicos hepáticos en pacientes pediátricos con COVID-19(1-3,6,15)

Proliferación de células de Kupffer	Dilatación sinusoidal	Necrosis submasiva
Congestión hepática crónica	Esteatosis hepática microvesicular	Inflamación portal y lobular
Fibrosis portal	Infiltrado linfocitario, monocitario y/o neutrofílico	Proliferación ductular
Colestasis	Trombosis de la vena central	Degeneración de hepatocitos

REFERENCIAS

1. Portincasa P, Krawczyk M, Machill A, Lammert F, Di Ciaula A. Hepatic consequences of COVID-19 infection. Lapping or biting? *Eur J Intern Med.* 2020; 77:18–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.035>
2. Villanueva M, Faundez R, Godoy M. Gastrointestinal and hepatic manifestations of covid-19 in children. *Rev Chil Pediatr.* 2020;91(4):623–30. DOI: 10.32641/rchped.vi91i4.2484
3. Mabena FC, Baillie VL, Hale MJ, Thwala BN, Mthembu N, Els T, et al. Clinical Characteristics and Histopathology of Coronavirus Disease 2019-Related Deaths in African Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(9):323–32. DOI: 10.1097/INF.0000000000003227
4. Taylor III R, Mallon D. COVID-19 and Pediatric Gastroenterology. *Pediatr Clin N Am.* 2021; 68:1157–69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2021.07.003>
5. Oba J, Carvalho WB, Silva CA, Delgado AF. Gastrointestinal manifestations and nutritional therapy during COVID-19 pandemic: a practical guide for pediatricians. *Einstein (Sao Paulo).* 2020;18: eRW5774. DOI: 10.31744 / einstein_journal /2020rw5774. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32667418; PMCID: PMC7346091
6. Fathema K, Hassan MN, Mazumder MW, Benzamin M, Ahmed M, Islam MR, et al. COVID 19 in Children: Gastrointestinal, Hepatobiliary and Pancreatic Manifestation. *Mymensingh Med J.* 2021;30(2):570–79. PMID: 33830145.
7. Pousa PA, Mendonca TSC, Oliveira EA, Simoes-e-Silva AC. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations. *Jornal de Pediatria.* 2021; 97:116–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.08.007>
8. Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS, El-Sawaf Y. Paediatric gastrointestinal disorders in SARS-CoV-2 infection: Epidemiological and clinical implications. *World J Gastroenterol.* 2021;27(16):1716–27. DOI: 10.3748/wjg.v27.i16.1716
9. Xiong LJ, Zhou MY, He XQ, Wu Y, Xie XL. The Role of Human Coronavirus Infection in Pediatric Acute Gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(7):645–49. DOI: 10.1097/INF.0000000000002752
10. Brim A, Ashktorab Y, Russo T, Pizuorno A, Oskrochi G, Brim H. Pediatric COVID-19 and Gastrointestinal Symptoms in Africa. *Gastroenterol.* 2021; 161:2047–50. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.020>
11. Gonzalez Jimenez D, Velasco Rodríguez-Belvis M, Ferrer Gonzalez P, Domínguez Ortega G, Segarra O, Medina Benitez E, et al. COVID-19 Gastrointestinal Manifestations Are Independent Predictors of PICU Admission in Hospitalized Pediatric Patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(12):459–62. DOI: 10.1097/INF.0000000000002935.
12. Akobeng AK, Grafton-Clarke C, Abdelgadir I, Twum-Barimah E, Gordon M. Gastrointestinal manifestations of COVID-19 in children: A systematic review and meta-Analysis. *Frontline Gastroenterol.* 2021;12(4):332–37. DOI: 10.1136/flgastro-2020-101529
13. Giacomet V, Barcellini L, Stracuzzi M, Longoni E, Folgori L, Leone A, et al. Gastrointestinal symptoms in severe COVID-19 children. *The pediatric infectious disease journal.* 2020;30(19); 317–20. DOI: 10.1097/INF.0000000000002843
14. Gupta R, Beg S, Jain A, Bhatnagar S. Paediatric COVID-19 and the GUT. *Indian Journal of Medical Microbiology.* 2020;38(2&4):261–64. DOI: 10.4103/ijmm.IJMM_20_331
15. Amin M. COVID-19 and the liver: Overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(3):309–11. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001808.
16. Dipasquale V, Passanisi S, Cucinotta U, Cascio A, Romano C. Implications of SARS-COV-2 infection in the diagnosis and management of the pediatric gastrointestinal disease. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):1–7. DOI: 10.1186/s13052-021-01020-9
17. Calitri C, Fumi I, Ignaccolo MG, Banino E, Benetti S, Lupica MM, et al. Gastrointestinal involvement in paediatric COVID-19 — From pathogenesis to clinical management: A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2021;27(23):3303–316. DOI: 10.3748/wjg.v27.i23.3303
18. Elmunzer BJ, Spitzer RL, Foster LD, Merchant AA, Howard EF, Patel VA, et al. Digestive Manifestations in Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(7):1355–365. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.09.041
19. Chiappini E, Licari A, Motisi MA, Manti S, Marseglia GL, Galli L, et al. Gastrointestinal involvement in children with SARS-COV-2 infection: An overview for the pediatrician. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(S26):92–5. DOI: 10.1111/pai.13373
20. Sica R, Pennoni S, Penta L, Riccioni S, Di Cara G, Verrotti A. Gastrointestinal and hepatic involvement during COVID-19 pandemic: A focus on pediatric

population and possible future implications. *World J Gastroenterol.* 2021;27(40):7000–4. DOI: 10.3748/wjg.v27.i40.7000

21. Bineshfar N, Mirahmadi A, Karbasian F, Pourbakhtyaran E, Karimi A, Sarafi M. Acute Pancreatitis as a Possible Unusual Manifestation of COVID-19 in Children. *Case Rep Pediatr.* 2021;2:1–4. DOI: 10.1155/2021/6616211

22. Samies NL, Yarbrough A, Boppana S. Pancreatitis in Pediatric Patients with COVID-19. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(1):57–9. DOI: 10.1093/jpids/piaa125

23. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(9):2128–30. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.040

24. Saleh NY, Aboelghar HM, Salem SS, Ibrahim RA, Khalil FO, Abdelgawad AS, et al. The severity and atypical presentations of COVID-19 infection in pediatrics. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):1–11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02614-2>.





ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO

Longoria-Rojas Sandy¹,
Ferretiz-Rocha Christopher²,
Ávila-Reyes Ricardo³,
Velázquez-Quintana Nora⁴,
Garza-López Marisol⁵,
Morales-Desales Jazziel⁵.

Autor Correspondiente:

Sandy Evangelina Longoria Rojas,
Calle Calzada General Luis Caballero
297, Col del Maestro, 87070 Cd
Victoria, Tamaulipas. Teléfono
8992148062,
correo electrónico: cisamaje@gmail.
com

Acidemia metilmalonica fatal: reporte de caso.

Fatal methylmalonic acidemia: case report.

RESUMEN

Introducción. La acidemia metilmalónica (AMM) es una acidemia orgánica, autosómica recesiva, causada por la deficiencia de la metilmalonilCoA-mutasa, o por defectos en la biosíntesis del cofactor adenosilcobalamina, su presentación clínica va de curso neonatal grave con acidosis y muerte a una forma crónica progresiva. Se describe caso de recién nacido con AMM. **Caso Clínico.** Recién nacido de 4 días, Apgar 9 a los 5 minutos, peso al nacer 3560 grs, hijo de padres con consanguinidad, al 3er día de vida con letargia, hipo actividad e intolerancia a la vía oral, se atiende en Hospital Rural, se envía a tercer nivel por presentar crisis convulsivas; Ingresa deshidratado, en acidosis metabólica severa, hipoglucemia a su ingreso con hiperglucemia posteriormente que requirió manejo con insulina, hiperamonemia de 4718 mmol/l, falla renal que amerita diálisis peritoneal, electroencefalograma de amplitud con patrón de estado epiléptico y patrón de brote supresión, con deterioro neurológico en los siguientes días sin respuesta al dolor, reflejos abolidos, USG cerebral con colapso ventricular sugestivo de edema cerebral, presentando coagulación intravascular diseminada y choque séptico sin respuesta a aminas falleciendo en su 14 día de estancia intrahospitalaria. **Discusión.** Sospechar siempre ante deterioro neurológico súbito de error innato del metabolismo siendo la acidemia orgánica de tipo metilmalónica la más reportada en el Instituto Nacional de Pediatría por lo que iniciar abordaje diagnóstico y tratamiento médico urgente dirigido es de vital importancia. En nuestro caso resultó fatal la evolución.

PALABRAS CLAVE: acidemia metilmalónica, hiperamonemia neonatal, adenosilcobalamina

ABSTRACT

Introduction. Methylmalonic acidemia (MMA) is an autosomal recessive organic acidemia caused by methylmalonylCoA-mutase deficiency, or by defects in the biosynthesis of the cofactor adenosylcobalamin. Its clinical presentation ranges from a severe neonatal course with acidosis and death to a chronic form. **A case of a newborn with MMA is described.** Clinical case. 4-day-old newborn, Apgar 9 at 5 minutes, birth weight 3560 grams, son of consanguinity parents, on the 3rd day of life with lethargy, hypoactivity and intolerance to the oral route, treated at a Rural Hospital, sent at third level for presenting convulsive crises; He was admitted dehydrated, in severe metabolic acidosis, hypoglycemia on admission with hyperglycemia later that required insulin management, hyperammonemia of 4718 mmol/l, kidney failure requiring peritoneal dialysis, amplitude electroencephalogram with pattern of status epilepticus and pattern of suppression outbreak, with neurological deterioration in the following days without response to pain, abolished reflexes, cerebral USG with ventricular collapse suggestive of cerebral edema, presenting disseminated intravascular coagulation and septic shock without response to amines, dying on his 14th day of hospital stay. **Discussion.** Always suspect in the event of sudden neurological deterioration of inborn error of metabolism, with organic acidemia of the methylmalonic type being the most reported in the National Institute of Pediatrics, so starting a diagnostic approach and directed urgent medical treatment is of vital importance. In our case, the evolution was fatal.

KEY WORDS: methylmalonic acidemia, neonatal hyperammonemia, adenosylcobalamin

¹ Residente de 4to grado de Neonatología, Departamento Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Infantil de Tamaulipas, Ciudad Victoria Tamaulipas,

² Residente de 5to grado de Neonatología, Departamento Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Infantil de Tamaulipas, Ciudad Victoria Tamaulipas,

³ Director Medico Hospital Infantil de Tamaulipas, Ciudad Victoria Tamaulipas,

⁴ Jefe del Servicio de Neonatología, Departamento Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Infantil Tamaulipas, Ciudad Victoria Tamaulipas,

⁵ Pediatra Neonatólogo, Departamento Cuidados Intensivos Neonatales, Ciudad Victoria Tamaulipas.

INTRODUCCIÓN

La acidemia metilmalónica (AMM) consiste en un grupo de trastornos genéticos autosómicos recesivos que afectan las rutas catabólicas de los aminoácidos leucina, valina, metionina y treonina, así como de la timina, ácidos grasos de cadena impar y de la cadena lateral del colesterol.¹

Se desconoce la frecuencia de estas enfermedades en nuestra población, sin embargo, la incidencia a nivel mundial es de 1: 50,000 a 1: 100,000 recién nacidos vivos diagnosticándose generalmente en el primer año de vida.² En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) la acidemia orgánica más frecuente es la AMM. El cuadro clínico suele ser un recién nacido normal que, a las pocas horas o días, presenta succión débil, hipotonía, vómitos, letargia progresiva, respiración irregular y, en algunos casos, convulsiones, progresando rápidamente al coma y a la muerte temprana.³ La acidosis, cetosis, hiperamonemia, hipoglucemia, hiperglucemia y neutropenia son los principales síntomas de la AMM.⁴ Las principales complicaciones secundarias son retraso del desarrollo, nefritis tubulo intersticial con insuficiencia renal progresiva, así como daño del sistema nervioso central con afectación de los ganglios basales, trastorno del movimiento y atrofia del nervio óptico. También puede haber, pancreatitis, retraso del crecimiento y alteración inmunológica o funcional.⁵ Los marcadores que sugieren la AMM son: bicarbonato de menos de 17 mmol/l en recién nacidos, cetonas en la orina, niveles de amoniaco en sangre mayores de 150 µg/dL en recién nacidos, glucosa en sangre inferiores a 40 mg/ml en y recuentos absolutos de neutrófilos inferiores a 1500 / mm³.⁶ Se recomienda como parte del tratamiento urgente suspender el aporte de proteínas, mantener glucosa entre 8 -12 mg/kg/min, en caso de hiperglucemia iniciar infusión de insulina, lípidos intravenosos 2-3 gr/kg/día, L-carnitina; antibióticos para reducir la flora intestinal; vitamina B12 en pacientes sensibles a AMM y medidas anti amonio,^{5,6} el tratamiento nutricional incluye el uso de dietas especiales con aporte restringido de proteínas. A continuación presentamos caso clínico de hiperamonemia secundario a AMM de curso fatal.

CASO CLÍNICO

Recién nacido de 4 días a su ingreso, producto de la segunda gesta (hermano 9 años aparentemente sano), embarazo normo evolutivo, con Apgar 9 a los 5 minutos, peso al nacer 3560 grs, hijo de padres con consanguinidad por parte de bisabuelos los cuales son primos. Nació en Hospital Rural de Tamaulipas. Inició su padecimiento en el 3er día de vida, con letargia, hipo actividad e intolerancia a la vía oral, acude a hospital rural, donde llega con datos francos de deshidratación e hipoglucemia, requiriendo manejo con cargas hídricas y bolo de solución glucosada al 10% mejorando estado hídrico reiniciando vía oral con leche materna presentando posteriormente crisis convulsivas motivo por el que es enviado a nuestra unidad a su ingreso se presenta somnoliento, hipotónico requiriendo asegurar vía área por lo que se intuba y se mantiene en ventilación mecánica, a su ingreso se toman exámenes de laboratorio con presencia de acidosis metabólica severa (pH 7.0, HCO₃: 9.2 mmol/L, BEb -19.4mmol/L, lactato: 5.9 mmol/L), leucopenia, falla renal (urea: 74.6mg/dL(17-42.8 mg/dL), BUN 35mg/dL (8-20 mg/dL), creatinina de 2.0mg/dL la cual incrementa a 2.9 mg/dL (0.6-1.10 mg/dL) rápidamente), ácido úrico elevado en 22.2mg/dL (2.60-8mg/dL), alteraciones electrolíticas (potasio: 8.4 mmol/L (3.5-5.1 mmol/L), P:14.3 mg/dL (3.5-6.8 mg/dL), tiempos de coagulación prolongados con TP 18.5 seg (testigo 15seg)(13.5-16.4 seg) (TTP 40 seg (testigo 32seg) (29-40 seg) y amonio de ingreso de 4718 µg/dl (90-150µg/dl) por lo que se inician medidas anti amonio con benzoato de sodio a 0.25 g/kg/día y L-carnitina a 100 mg/kg/día, además de iniciar manejo con diálisis peritoneal, se valora por el servicio de genética por sospecha de error innato del metabolismo por lo que se toma tamiz metabólico ampliado en sus primeras horas de estancia. A su ingreso se realiza abordaje infectológico con hemocultivo y cultivo de líquido ceforraquídeo sin crecimiento bacteriano, por antecedente de crisis convulsivas y estado comatoso se realiza electroencefalograma de amplitud que demuestra un patrón de brote supresión y estado epiléptico. Presenta deterioro neurológico en los siguientes días, sin respuesta al dolor, con reflejos abolidos, el cual mejora parcialmente logrando retirar al estímulo. Se toma USG cerebral, que demuestra colapso ventricular sugestivo de edema cerebral. Durante su estancia presenta disfunción de catéter diálisis

peritoneal y peritonitis aislándose *Staphylococcus epidermidis*, presentando coagulación intravascular diseminada y choque séptico sin respuesta a aminas, falleciendo en su 14 día de estancia intrahospitalaria. Se realizó estudio de ácidos orgánicos urinarios por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas que demostró importantes elevaciones de los ácidos, 3-hidroxipropiónico, metilmalónico, metilcítrico. El perfil de aminoácidos realizado mediante espectrometría de masas en tándem mostró las siguientes alteraciones: (glicina 1198 μM VR <767 μM , alanina 3516 μM VR <1052 μM y acilcarnitinas en sangre con reporte de carnitina libre 138 μM VR <70 μM , propionilcarnitina (C3) 147 μM VR <4.0 μM , cocientes c3/c2 3.0 VR <0.21, C3/C16 58.3 VR <1.7, lo cual fue compatible con el diagnóstico de AMM.

REVISION DE LA LITERATURA

Las acidemias orgánicas (AO) son un grupo de trastornos que pertenecen a los errores innatos del metabolismo (EIM). Se caracterizan por un incremento de la excreción de ácidos orgánicos en la orina. La mayoría se debe a deficiencias enzimáticas del metabolismo mitocondrial de los ácidos carboxílicos activados por la coenzima A (CoA)¹ y representan el 30% de las hiperamonemias neonatales graves.² Dentro de las AO se encuentran la acidemia propiónica (AP) Y acidemia metilmalónica (AMM), esta se debe fundamentalmente a los defectos en el catabolismo de los aminoácidos como: valina, isoleucina, treonina, metionina, los ácidos grasos de cadena impar y el colesterol.³

En el caso de la AMM la conversión alterada de metilmalonil-CoA en succinil-CoA conduce a la acumulación de ácido metilmalónico en el plasma, aumentando el daño en la corteza cerebral y los riñones, lo que sugiere un vínculo entre el ácido metilmalónico y la neurotoxicidad y la nefrotoxicidad en pacientes con MMA.⁴

La AMM generalmente se diagnostica en el primer año de vida, aproximadamente 1 de cada 25.000 a 48.000 nacen con esta afección,⁵ de carácter autosómico recesivo.⁶

Los pacientes con AMM se clasifican en tres formas:

a) Los que presentan un defecto que ocasiona una actividad reducida de la apoenzima (mut-)

con respuesta invitro a la administración de Hidroxicobalamina⁷, en esta el gen codificante de la enzima mitocondrial metilmalonil-CoA mutasa (MMCM) ha sido localizado en el cromosoma 6 p12-p21.2,⁸ siendo estas sustancias responsables de la toxicidad al sistema nervioso central; son especialmente vulnerables los ganglios basales. También se pueden afectar el riñón, el páncreas y la médula ósea.^{9,10}

b) Los que carecen totalmente de actividad enzimática (mut0).¹¹

c) Los que tienen un defecto en el metabolismo de la vitamina B12 frecuentemente responden al tratamiento con dosis farmacológicas de hidroxibalamina (1-2 mg/ día por 2 semanas), lo que reduce la excreción de ácido metilmalónico.¹¹

Los aminoácidos de cadena ramificada como la leucina, la isoleucina y la valina, así como la metionina, la treonina, la timina y los ácidos grasos de cadena impar, son precursores del propionil-CoA, que es el sustrato que origina al ácido metilmalónico, por lo cual el tratamiento fundamental de la AMM consiste en la restricción de dichos precursores en la alimentación.¹¹

Ante los niveles elevados de amonio en sangre (mayor a 1.000 mmol/l) en el recién nacido, el diagnóstico más importante es el defecto del ciclo de la urea y como segunda opción las acidemias orgánicas.¹²

Existen tres formas de presentación de la AMM:

1. Aguda Neonatal: esta se inicia durante la primera semana de vida, puede ser en las primeras horas o días de vida, en recién nacidos a término aparentemente sanos, presentando acidosis metabólica, hiperlactatemia e hiperamonemia que se precipita con la ingesta de proteínas.^{13,14}

2. Crónica Intermitente: se caracteriza por un periodo asintomático de por lo menos un año tras el cual el niño puede presentar una crisis aguda precipitada por un cuadro catabólico como infecciones, excesiva ingesta de proteínas o estrés.

3. Lentamente progresiva: se confunde muchas veces con reflujo gastroesofágico o enfermedad celíaca, debido a que los síntomas aparecen al suspender la lactancia materna y diversificar la ingesta de alimentos.¹³

En este caso el paciente que comentamos la presentación fue aguda, precipitada por un cuadro de

deshidratación severa, crisis convulsivas y deterioro del estado neurológico hasta el coma, lo que nos hizo sospechar inmediatamente de EIM, presentando además alteraciones en los exámenes de laboratorio similares a los reportados en la literatura, en cuanto a la edad de aparición se menciona inicio en la infancia temprana, habiendo reporte de casos en recién nacidos, hasta los 4 años de vida, las acidemias orgánicas de tipo AP y AMM se presentan en los primeros días de vida, hasta el 1er año de vida comúnmente, siendo los de edad temprana los casos letales como fue el caso de nuestro paciente, que al presentar una descompensación aguda sin causa aparente, suscitó la sospecha de un EIM, por lo que se indicó el análisis de ácidos orgánicos dentro del plan de estudio inicial, lo que permitió confirmar el diagnóstico, iniciando consejo genético a los padres, ya que tratándose de una AMM el riesgo de tener otro hijo igualmente afectado es de 25%, la probabilidad de tener hijos portadores asintomáticos es del 50% y un 25% más de tener hijos completamente sanos, por lo que el porcentaje es elevado.¹⁵

El diagnóstico se realiza por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas tándem útil para la detección de niveles de carnitina libre, el diagnóstico definitivo se realiza determinando la actividad de las enzimas metilmalonil-CoA-mutasa en cultivo de fibroblastos o en leucocitos.¹⁶

Ante la sospecha de esta enfermedad y durante la fase aguda, es necesario suspender proteínas e iniciar terapia agresiva, hidratar, forzar diuresis y evitar catabolismo endógeno, en pacientes graves será necesario procedimientos para eliminación de toxinas como exanguinotransfusión, diálisis o hemofiltración,¹¹ alimentación parenteral, intubación, soporte circulatorio, por lo que es importante seguir los pasos que a continuación se enumeran.

1. Estabilizar al paciente, en caso de requerir asistencia ventilatoria.
2. Tratar la deshidratación, el manejo con cristaloides sin calorías favorecerá el catabolismo proteico y podrá exacerbar el cuadro.⁹
3. Tratar la acidosis metabólica en caso de presentar pH <7.0, HCO₃ <6 mEq/l con cargas de Bicarbonato de sodio a 1 mEq/kg/dosis en dilución 1:3, realizando corrección lenta en 24-48 horas, recordando que la acidosis leve tiene efecto protector cerebral.⁹

4. Manejo de electrolitos basales, excepto el sodio el cual se puede indicar a dosis normales altas, ya que la corrección con cargas nos puede propiciar hiponatremia dilucional.

5. Mantener los niveles de glucosa menores a 180 mg/dl con flujo de glucosa entre 8-12 mg/kg/min, en caso de hiperglucemia NO recudir el aporte, se debe iniciar infusión de insulina de 0.015 a 0.025 UI/kg/hora e incrementar según necesidades.^{9,10}

6. Prevenir la depleción de carnitina sustancia que favorece la eliminación de compuestos tóxicos, esta debe iniciarse de 100-300 mg/kg/día en infusión intravenosa, pasando a vía oral en cuanto el paciente tolere.¹¹

7. Hidroxicobalamina exógena a dosis de 1000 mcg IM.

8. En caso de crisis convulsivas el tratamiento se debe iniciar con benzodiacepinas o fenobarbital, el uso de ácido valproico NO está recomendado debido que interfiere con el metabolismo del amonio y eleva su concentración.¹⁰

9. El uso de medidas antiamonio utilizando benzoato de sodio en caso de hiperamonemia (250 hasta 300 mg/kg/día, dividida en cuatro a seis dosis). En México únicamente existe la presentación vía oral, por lo que, en caso de vómito o riesgo de broncoaspiración, se debe colocar una sonda nasogástrica o nasoyeyunal para tal fin.⁹ Si el amonio es mayor a 400 µmol/L considerar diálisis peritoneal como en el caso de nuestro paciente que llegó a presentar cifras de amonio de 4718 µmol/L.

10. Tratamiento nutricional: En el manejo de las crisis agudas las proteínas deben iniciarse en las primeras 24-36 horas con aminoácidos esenciales como componente de la nutrición parenteral total, en caso de tolerancia a la vía oral utilizar formula especial AMM con isoleucina reducida, libre de metionina, treonina, valina y ácidos grasos de cadena impar.

11. Uso de Valina con dosis iniciales 25-50 mg/día, por ser uno de los precursores más directos de la propionil-coA.

En cuanto a las recomendaciones dietéticas:

Fraccionarla dieta en 5-6 tomas con posibilidad de colación

Uso de productos bajos en proteínas o exentos de ellas, con aporte de proteínas entre 1.5 y 2 gr/kg/día, evitando aminoácidos precursores de propionato.¹⁴

1. Asistencia Ventilatoria en caso necesario
2. Tratar la deshidratación, evitar soluciones cristaloides
3. Uso de Bicarbonato a 1 mEq/kg/dosis en dilución 1:3, corrección lenta en 24-48 horas en caso de: pH <7.0, HCO₃ <6 mEq/L
4. Manejo de electrolitos basales
5. Mantener niveles de glucosa < 180 mg/dl
6. Carnitina 100-300 mg/kg/día
7. Hidroxibalamina 1000 mcg intramuscular
8. Crisis convulsivas: iniciar manejo con fenobarbital o benzodiacepinas, contraindicado ácido valproico.
9. Medidas antiamonio: benzoato de sodio 250-300 mg/kg/día Si amonio >400 µmol/L considerar diálisis peritoneal
10. Tratamiento nutricional: fórmulas especiales con isoleucina reducida, libre de metionina, treonina, valina y ácidos grasos de cadena impar

Tabla 1. Las pautas del tratamiento se enlistan en la siguiente tabla

Usar fuentes proteicas de alta calidad, evitar leguminosas, frutos secos en la dieta.

No suspender y mantener el aporte adecuado de los aminoácidos ya que es indispensable y fundamental para el crecimiento y desarrollo, repartiendo el contenido de valina en la ingestión de alimentos diarios, recomendándose para acidemia metilmalónica el uso de l-isoleucina a dosis de 500 mg en menores de 12 meses, 400-700 mg en mayores. Además, debiéndose capacitar a los padres para la identificación de signos de alarma y monitorización cetósica en casa con tiras reactivas, lista de medicamentos con dosis, horarios y razones de su uso, indicaciones precisas sobre la preparación de los alimentos, proporcionar indicación del lugar a donde acudir en casos de urgencia. Concluimos según lo que se reporta en la literatura analizada al tener un paciente en sus primeros días de vida con deterioro agudo del estado de conciencia sin causa aparente tomar en exámenes iniciales amonio y al encontrarse elevado iniciar inmediatamente manejo antes citado y realizar cribado neonatal ampliado ya que al tener un diagnóstico precoz permite instaurar un tratamiento específico, que favorecerá la buena evolución del paciente y el diagnóstico definitivo (enzimático, molecular), permite ofrecer consejo genético a la pareja y diagnóstico prenatal para embarazos posteriores, en nuestro caso el pronóstico fue malo con desenlace fatal, como lo reporta la literatura al ser un cuadro de inicio temprano, sin embargo si contamos con reporte en la literatura de pacientes que sobreviven a esta condición en los cuales el manejo y capacitación de los padres es primordial para una adecuada calidad de vida.

Agradecimientos:

Al Servicio de Pediatría y Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del Instituto Nacional de Pediatría por las atenciones prestadas para la realización de Perfil de Aminoácidos y Acilcarnitinas por Espectrometría de Masas en Tándem para el diagnóstico de nuestro paciente.

REFERENCIAS

1. Mahfoud A, Domínguez, Pérez A, Rizzo C, Merinero B y Pérez B; Diagnóstico y tratamiento de la acidemia metilmalónica: a propósito de un caso. *Investí. Clín* 2007; 48 (1): 99-105
2. Coucea M, Bustosb G, Garcia-Alix A, La'zarod A, Martinez-Pardoe M, Molinaf A, y col; Guía clínica de diagnóstico y tratamiento urgente de hiperamonemia neonatal. *AnPediatr (Barc)*. 2009; 70(2):183-188
3. Zhou X, Cui Y, Han J; Methylmalonic acidemia: Current status and research priorities. *Intractable Rare Dis Res*. 2018; 7(2): 73-78.
4. Longo N, Sass O, Jurecka A, Vockley J, Biomarkers for drug development in propionic and methylmalonic acidemias, *Revista Enfermedades metabólicas hereditarias*, 2022 , 10.1002/jimd.12478.
5. Methylmalonic Acidemia. Genetics Home Reference (NIH- National Institute Health) July 2011; <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/methylmalonic-acidemia>. Accessed 10/23/2013
6. Jin L, Han X, Bao Zhang Ch, Prevalence of methylmalonic acidemia among newborns and the clinically suspected population: a meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal Y Neonatal Medicine*. 2021

7. Forny P, Horster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Champman K, Huemer M, Guidelines for the diagnosis and treatment of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: first revision, *Revista de Enfermedades Metabolicas Hereditarias* 2021; 44(3) 566-592
8. Pérez- González, Tamayo -Chang V, Galcerán-Chacón G, Hernández-García A, Espinosa-Matos I. La aciduria metilmalónica: a propósito de un caso. Evolución clínica, nutricional y metabólica durante los primeros 7 años de vida. *Revista cubana de Alimentación y Nutrición* 2019; 29 (2): 499-513
9. Santillán-Aguayo E, Revilla-Estivil N, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Guillén-López, Ibarra-González I, y cols, Tratamiento de urgencia de la academia metilmalónica. *Acta PediatrMex* 2012; 33(1):48-51
10. Guía práctica clínica IMSS622-13, acidemias orgánicas: acidemia propiónica y metilmalónica.
11. Rodríguez C, Young-Sarmiento A, Ceballos C, Vela Amieva- M, Acidemia metilmalónica: diagnóstico temprano y oportuno, presentación de un caso, *acta pediátrica Mex* 2006; 27 (5): 289-92
12. Reyes-Rueda E: Neonatal Hyperammonemia: About a case. *Dom. Cien., ISSN: 2477-8818* Vol. 6, núm. 4, Octubre-Diciembre 2020, pp. 953-961
13. PillaiNR, Stroup BM, Poliner A, Rossetti L, Rawls B, Shayota BJ, Alfonso CS et el; Trasplante de hígado en la academia propiónica y metilmalónica: un estudio de un solo centro con revisión de la literatura. *Mol GenetMetab.* 2019; 128 (4): 431–443.
14. Martín Hernández I, Acidemias propionica y metilmalónica: desordenes con complicaciones neurológicas, *Rev. Mex. Neuroci* 2007 8(3): 255-260.
15. Cifuentes Y, Arteaga C, Lonngi G, Quintero L, Bermúdez M. Neonatal hyperammonemia in urea cycle disorders patients, *Rev.Fac.Med.* 2010; 58 (4): 316-323.
16. Peng G, Enns G, Cowan T, Zhao H, Schaffer C, Elevated Methylmalonic Acidemia (MMA) Screening Markers in Hispanic and Preterm Infants, *Mol Genet Metabol*, 2019; 126 (1) 39-42.



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Reporte de caso clínico, manejo exitoso de neonato con púrpura fulminans severa, en unidad de cuidado intensivo.

Clinical case report, successful management of a newborn with severe purpura fulminans, in an intensive care unit

Vallejo Chaves Saúl¹, Fonseca Becerra Carlos¹, Barreto Bermúdez Henry¹, Mejía Botello Aldemar¹

Autor Correspondiente:

Saul Vallejo Chaves, Sociedad Colombiana de Pediatría, Regional Huila. Carrera 1 d #74-22, Neiva, Huila, Colombia, Cel +57 3105568460, Correo electrónico: saulhv4@hotmail.com

RESUMEN

La púrpura fulminans (PF) neonatal es un estado de hipercoagulabilidad poco frecuente pero grave. Su presentación clínica es súbita con lesiones purpúricas-necróticas que pueden dejar secuelas permanentes o incluso tener una evolución fatal. Se caracteriza por trombosis en la microcirculación de la piel acompañada de hemorragia perivascular. Los sitios más afectados son las extremidades pélvicas, torácicas o las zonas de presión. La alteración funcional más común es el defecto de la proteína C que fisiológicamente regula la coagulación, el defecto puede ser de causa primaria o secundaria.

Presentamos el caso de un recién nacido que presenta asfixia perinatal severa manejado con protocolo de hipotermia terapéutica durante 72 horas sin complicaciones. Se documentó al segundo día de haber terminado la hipotermia sepsis temprana por *Streptococcus agalactiae* (3 hemocultivos) y *Staphylococcus epidermidis* (2 hemocultivos), con foco meníngeo, recibió manejo antibiótico óptimo. posteriormente desarrolla púrpura fulminante neonatal severa que tuvo un curso favorable sin complicaciones gracias a la detección oportuna y el tratamiento dirigido. La púrpura fulminante neonatal secundaria a infecciones es la forma más común y, en general, se produce en un entorno de sepsis grave, siendo más frecuente en el periodo neonatal debido a infecciones por estreptococo del grupo B. Las deficiencias congénitas de proteínas C o S son una condición que amenaza la vida. Es clave en el pronóstico del paciente el reconocimiento temprano, el diagnóstico precoz y la terapia de remplazo, ya que disminuye tanto la morbilidad como la mortalidad asociada con esta condición.

PALABRAS CLAVE: Púrpura fulminans, plasma fresco congelado, anticoagulante y antiagregante, recién nacido.

ABSTRACT

Neonatal purpura fulminans (PF) is a rare but serious hypercoagulable state. Its clinical presentation is sudden with purpuric-necrotic lesions that can leave permanent sequelae or even have a fatal evolution. It is characterized by thrombosis in the microcirculation of the skin accompanied by perivascular hemorrhage. The most affected sites are the pelvic extremities, chest or pressure areas. The most common functional alteration is the defect of protein C that physiologically regulates coagulation, the defect can be of primary or secondary cause.

We present the case of a newborn with severe perinatal asphyxia managed with a therapeutic hypothermia protocol for 72 hours without complications. Early sepsis due to *Streptococcus agalactiae* (3 blood cultures) and *Staphylococcus epidermidis* (2 blood cultures), with a meningeal focus, was documented on the second day after finishing hypothermia, receiving optimal antibiotic management. subsequently, he developed severe neonatal purpura fulminant that had a favorable course without complications thanks to timely detection and targeted treatment. Neonatal purpura fulminans secondary to infection is the most common form and generally occurs in a setting of severe sepsis, being more common in the neonatal period due to group B streptococcus infections. Congenital protein C or S deficiencies are a life-threatening condition. Early recognition, early diagnosis and replacement therapy are key to the patient's prognosis, since it reduces both morbidity and mortality associated with this condition.

KEY WORDS: Purpura fulminans, replacement treatment, anticoagulant and antiplatelet.

¹Programa de Pediatría, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana

²Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Huila Colombia

INTRODUCCIÓN

La púrpura fulminans (PF) es una enfermedad rara de la que en 1973 había sólo 200 casos informados a nivel mundial. Es un estado protrombótico que se presenta en edad pediátrica y recibe otros nombres como: vasculitis necrotizante aguda, púrpura hemorrágica, púrpura gangrenosa o púrpura intravascular postinfecciosa con gangrena. La primera descripción fue realizada por Guelliot en 1884 y hasta 1964 tenía una mortalidad de hasta 90%; en la actualidad la mortalidad ha bajado hasta 15-18% debido al diagnóstico y tratamiento oportunos. La mayoría de los sobrevivientes han sido sometidos a amputación del miembro o miembros afectados para limitar la progresión de la necrosis.

La PF generalmente se asocia a coagulación intravascular diseminada (CID) y se caracteriza por trombosis y hemorragia perivascular en los capilares de la piel y presencia de lesiones eritematosas que posteriormente se vuelven necróticas. Afecta principalmente las extremidades pélvicas y torácicas, así como de los sitios de presión; puede extenderse a otros órganos e incluso ser generalizada.

Esta enfermedad se presenta principalmente por un defecto de la proteína C (PC) de origen congénito o adquirida, pero puede haber otras causas como deficiencia de la proteína S (PS), de antitrombina, resistencia a la proteína C activada o por la mutación del gen A20210 de la protrombina.^{1,2,3,4} La deficiencia de PC es la más común. Cuando ésta es homocigota, la presentación clínica es más grave. Otra causa es una infección bacteriana aguda y grave por *N. meningitidis*, *Streptococcus de los grupos A y B*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Salmonella sp* y *Pseudomonas aeruginosa*. Algunas infecciones virales como la varicela pueden afectar a las proteínas C y S. Una tercera causa aparece en la etapa de recuperación de una infección viral o bacteriana conocida como síndrome postinfeccioso.⁵ El caso que comunicamos corresponde a una PF postinfecciosa por deficiencia transitoria de PC que tuvo buena respuesta al tratamiento.

CASO CLÍNICO

Recién nacido femenino, a término (39 semanas) peso adecuado para la edad gestacional, antecedente de exposición a evento hipóxico con gases de cordón

que evidencian una acidemia mixta severa, compatible con asfixia perinatal con un pH de 6,731; pCO₂: 69,4 mmHg, HCO₃: 5,8 mmo/L; be: - 26,6 mmo/L, ag: 29,5 mmo/L lactato 16,89 mmo/L, glucometría: 126 mg/dl; manejado con protocolo de hipotermia terapéutica durante 72 horas sin complicaciones, con presencia de dermatosis diseminada bilateral y simétrica que afecta extremidades superiores e inferiores (Figura 1). Se documentó al segundo día de haber terminado la hipotermia sepsis temprana por *Streptococcus agalactiae* (3 hemocultivos) y *Staphylococcus epidermidis* (2 hemocultivos), con foco meníngeo, manejo antibiótico óptimo. Presentó evolución clínica tórpida, con Eritema diseminado en la región pretibial con extensión a los pies, afectando el dorso y la planta, con blanqueamiento durante la digitopresión (Figura 2) tendencia al deterioro infeccioso, equimosis múltiples y petequias generalizadas, lesiones en guante y medias en las 4 extremidades que impresiona estasis venosa con edema distal de extremidades, coloración violácea y necrosis de las regiones distales de predominio en extremidades superiores (Figura 3).

Estudios de laboratorio con trombocitopenia (plaquetas 39.000 x10³/ul) y anemia severa (hemoglobina 6.2 g/dl) que requirió soporte transfusional, fibrinógeno consumido (99 mg/dl) y dímero D muy aumentado (7.175 mg/dl) trombo elastografía con patrón típico de coagulación intravascular diseminada CID, configurándose cuadro de coagulación intravascular diseminada. Recibió manejo antitrombótico con heparina sódica en infusión y plasma fresco congelado, heparina de bajo peso molecular, con lo que los niveles de fibrinógeno aumentaron y no se documentó evento trombótico. Se consideró paciente con sepsis neonatal temprana en manejo antibiótico, CID establecida con anemia y trombocitopenia con requerimiento transfusional. El manejo fue encaminado a controlar el proceso infeccioso, brindar soporte transfusional con objetivo plaquetario >20.000 x10³/ul hasta 5 días después de iniciado el tratamiento. Las plaquetas permanecieron en rango de seguridad, y continuo manejo con HPBM a dosis profiláctica 1 mg/kg/día, se consideró alto riesgo de complicaciones ya que se presentó coloración violácea y necrosis de las regiones distales de predominio en extremidades inferiores (Figura 4) con gran deterioro, por lo que continuó manejo en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) hasta su egreso a los 23 días de vida con estabilidad hemodinámica, sin signos de bajo

gasto cardíaco, no soporte vasoactivo, ni vasopresor, en manejo con amlodipino con mejor control de la hipertensión, adecuado patrón respiratorio sin requerimiento de oxígeno suplementario modulación de CID con mejoría de fenómeno vasculítico trombótico secundario (púrpura fulminans), no edemas, no sangrado, anticoagulación con heparina de bajo peso molecular. Paraclínicos de control previo al egreso hemograma de bajo riesgo infeccioso, anemia sin requerimiento transfusional, plaquetas normales, fibrinógeno normal y dímero D en descenso, proteína C reactiva positiva en descenso, función renal conservada. Valorado por hemato-oncología pediátrica quien sugiere suspender administración de hemoderivados y continuar enoxaparina subcutánea.

Se realiza tromboelastografía la cual confirma el estado de CID. Última función hepática en rangos de normalidad. Se descartó compromiso trombótico renal con ecografía de vasos renales. Nefropediatría considera que la hipertensión arterial es de etiología multifactorial. Ecografía cerebral transfontanelar dentro de parámetros normales; reporte de video telemetría con múltiples artificios, sin actividad epiléptica.

Se realizó resonancia ecográfica Doppler reportada normal, sin trombosis de vasos venosos o arteriales de gran calibre.

Reporte de resonancia de cerebro sin evidencia de áreas de hiperintensidades ni zonas hemorrágicas,

la valoración del servicio de neurología consideró continuar terapia integral, física y ocupacional para modulación del tono muscular. Se egresó para seguimiento ambulatorio con solicitud de potenciales evocados auditivos automatizados para control en consulta externa de neuropediatría en 3 meses y evaluar neurodesarrollo.

REVISION DE LA LITERATURA

La púrpura fulminante neonatal (PFN) fue descrita por primera vez en el año 1962; esta entidad se considera una emergencia hematológica potencialmente mortal en el periodo neonatal, caracterizada por la formación de coágulos intravasculares diseminados, lo que conlleva a necrosis de la piel. Evoluciona rápidamente a una falla multiorgánica secundaria a la oclusión trombótica de los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre.¹⁻³

La PF tiene causas que por su origen se clasifican en congénitas o hereditarias, y adquiridas. Las causas adquiridas, por lo general, asociadas a infecciones, son provocadas por una diversidad de microorganismos que desencadenan una coagulopatía de consumo y deficiencia relativa de las proteínas C y S.⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷

Las causas congénitas o hereditarias se deben a deficiencias de las proteínas C y S homocigóticas, aunque pueden presentarse casos de carácter heterocigótico y cohereditarias con otras trombofilias hereditarias.⁸⁻⁹ Hay



Figura 1 Recién nacido con dermatosis diseminada bilateral y simétrica que afecta extremidades superiores e inferiores.



Figura 2 Eritema diseminado en la región pretibial con extensión a los pies, afectando el dorso y la planta, con blanqueamiento durante la digitopresión.



Figura 3 se observa coloración violácea y necrosis de las regiones distales de predominio en extremidades superiores.

2 tipos de deficiencia de la proteína C: el más común es el tipo I, en el que los pacientes tienen tanto disminución de la proteína C, así como de su funcionalidad; y la tipo II, en la cual el paciente tiene una función alterada de la proteína C, pero su concentración plasmática es normal.⁸⁻⁹ En general, el déficit congénito de proteína C se describe como un rasgo autosómico dominante con penetrancia incompleta.⁴⁻⁶⁻⁷

Inicialmente considerada como una enfermedad monogénica, hoy día, basado en estudios de familias con trombofilia, que han mostrado una variabilidad manifiesta en la penetrancia del fenotipo, la trombofilia ha sido propuesta como una enfermedad oligogénica.

La deficiencia de la proteína C es causada por pérdida de la función de la mutación en el gen de la proteína C (PROC). Las mutaciones son muy heterogéneas, y la mayoría causadas por la sustitución de un nucleótido en la región del codón PROC.²⁰ Se identificaron diversos factores de riesgo genético en pacientes con trombosis: la deficiencia de proteína C, de proteína S, el factor V de Leiden, la protrombina 20210G>A, así como los portadores de un grupo sanguíneo que no fuera O.1 Hay variantes de la enfermedad en las que, probablemente, solo los elementos biológicos no podrían justificar la inexplicabilidad de la herencia para el tromboembolismo venoso, como ocurre en este caso. La modificación de la cromatina, la regulación transcripcional y la eficiencia transnacional, pueden estar implicadas en la molécula de RNA; sin embargo, también se hace partícipe de esta variabilidad en la herencia a mecanismos epigenéticos. La hipótesis más reciente es que la presencia de variantes



Figura 4 se observa coloración violácea y necrosis de las regiones distales de predominio en extremidades inferiores.

raras puede explicar la susceptibilidad genética del tromboembolismo venoso. El método más apropiado para determinarlas sería el estudio completo del genoma, lo que no es posible, pues habría que estudiar grandes poblaciones y sería extremadamente costoso.⁴

La deficiencia de proteína C homocigota o heterocigota es muy rara, y causa enfermedad tromboembólica severa y PF en recién nacidos.¹⁰ La prevalencia de deficiencia de proteína C asintomática se reporta entre 1 en 200, a 1 en 500 individuos, la incidencia de deficiencia de proteína C clínicamente significativa, se ha estimado en 1 x 20 000 a 1 x 50 000;^{1,22} mientras que, la deficiencia de proteína C homocigótica, afecta aproximadamente 1 x 400 000, a 1 x 1 000 000 de nacidos vivos.¹¹

El desarrollo de PF debido a deficiencia de proteína C, o proteína S homocigota, puede ser separada en 2 distintas fases. La primera fase es el período cuando las lesiones iniciales reversibles se desarrollan y crecen. Esta progresión reversible puede ser detenida y revertida con la administración de proteína C o proteína S. La segunda fase es un estadio irreversible, en el cual la lesión continúa para desarrollar una lesión necrótica, sea o no tratada con proteína C. Esta lesión irreversible finalmente desarrolla una extensa y gruesa lesión necrótica de la piel.¹²

En los aspectos terapéuticos de la PF, van der Horst desde 1962 aconseja el tratamiento con anticoagulantes.¹³ Branson y otros, en 1983, señalan como aspecto destacable que la enfermedad tenía contención

con adecuada administración de plasma fresco, crioprecipitado y heparina; mientras que Estellés y otros, en 1984,¹⁴ muestran que aun un paciente homocigótico a la deficiencia de proteína C, puede sobrevivir con adecuada administración de plasma. Desde entonces la utilización de plasma fresco constituye un pilar fundamental del tratamiento de estos pacientes, lo cual incrementa los niveles de proteína C, además de tener este incremento un rol antiinflamatorio, junto con otros medicamentos anticoagulantes (heparina).⁶

Nuevos derivados de la sangre se han incorporado al arsenal terapéutico de la PF, tales como, concentrado altamente purificado de proteína C,⁴ proteína C reactivada recombinante⁹ y proteína C derivada del plasma no activado.

CONCLUSIONES

La PF es una urgencia hematológica en pediatría por tratarse de un estado protrombótico grave en el cual el diagnóstico y tratamiento deben ser oportunos para evitar la pérdida de una extremidad o la muerte del paciente. Presentamos el caso de un paciente con púrpura fulminante neonatal que tuvo un curso favorable sin complicaciones gracias a la detección oportuna y el tratamiento dirigido en nuestra unidad de cuidado intensivo neonatal.

La púrpura fulminante neonatal secundaria a infecciones es la forma más común y, en general, se produce en un entorno de sepsis grave, siendo más frecuente en el periodo neonatal debido a infecciones por estreptococo del grupo B. En el caso de nuestro recién nacido se documentó sepsis temprana por *Streptococcus agalactiae*, con compromiso de sistema nervioso central. Las deficiencias congénitas de proteínas C o S son una condición que amenaza la vida en estos pacientes.

Es clave en el pronóstico del paciente el reconocimiento temprano, el diagnóstico precoz y la terapia de remplazo, ya que disminuye tanto la morbilidad como la mortalidad asociada con esta condición.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses en la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Dabiri G, Damstetter E, Chang Y, Ebot B, Gloeckner J y Phillips T. Coagulation disorders and their cutaneous

presentations: diagnostic work-up and treatment, J Am Acad Dermatol 2016; 74:795-804.

2. Bacciedonia V, Attiec M y Donatod H, Thrombosis in newborn infants, Arch Argent Pediatr 2016;114:159-66.

3. Konda S, Zell D, Milikowski C y Llamazares JA, Purpura fulminans associated with Streptococcus pneumoniae septicemia in an asplenic pediatric patient, Actas Dermosifiliogr 2013; 104:623-7

4. Fischer D, Allendorf A, Buxmann H, Weiss K, Schloesser RL. Purpura fulminans after therapeutic hypothermia in an asphyxiated neonate with Streptococcemia. Am J Perinatol. 2014;31(04):257-60.

5. Atay E, Akin M, Yüzkollar E, Atay Z, Dursun E, Ceran Ö. Neonatal purpura fulminans associated with early-onset gram-negative enterobacter septicemia: A case report. Int Pediatr. 2003;18(3):162-3.

6. Chalmers E, Cooper P, Forman K, Grimley C, Khair K, Minford A, et al. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. Arch Dis Child. 2011;96(11):1066-71.

7. del Giudice P, Chosidow O. Skin Manifestations of Systemic Bacterial Infections. In: Revuz J, eds. Life-Threatening Dermatoses and Emergencies in Dermatology. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009. p. 123-31.

8. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. Thrombosis Journal. 2006;4:15-31.

9. Yang JYK, Chan AKC. Pediatric Thrombophilia. Pediatr Clin N Am. 2013;60:1443-62.

10. Marlar RA, Mastovich S. Hereditary protein C deficiency: a review of the genetics, clinical presentation, diagnosis and treatment. Blood Coagul Fibrinolysis. 1990;1(3):319-30.

11. van Schendel MP, Visser DH, Rammeloo LAJ, Hazekamp MG, Hrudá J. Left pulmonary artery thrombosis in a neonate with left lung hypoplasia. Case Rep Pediatr [serie en Internet]. 2012 [citado 8 de febrero de 2015];article ID 314256. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/314256>.

12. Piccini A, O'Marcaigh O, Mc Mahon C, Murphy C, Okafor I, Marcheselli L, et al. Non-activated plasma-derived PC improves amputation rate of children undergoing sepsis. Thrombosis Res. 2014;134:63-7.

13. van der Horst RL. Purpura fulminans in a newborn baby. Arch Dis Child. 1962;37:436-41.

14. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. J Clin Invest. 1981;68(5):1370-3.



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Enfermedad de Kawasaki y varicela en México. Reporte de un caso y revisión de la literatura.

Kawasaki disease and chickenpox, a rare association. Case report and literature review.

Escobedo-Torres Mónica Patricia¹, Jarrillo-Guerrero Grecia Adriana², Hernández-Delgado Lorena³, Jiménez-Escobar Irma⁴, Flores-Nava Gerardo⁵.

Autor Correspondiente:

Dra. Mónica Patricia Escobedo Torres. Infectóloga Pediatra, adscrita a la División de Pediatría Clínica. Hospital General. Dr. Manuel Gea González. Calzada de Tlalpan 4800, Col. Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, CP 14080.
Correo electrónico: mopatz8@hotmail.com

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de un escolar con varicela que se complicó con enfermedad de Kawasaki, se le dio tratamiento oportuno con gama globulina intravenosa con lo cual mejoró rápidamente y se evitaron secuelas cardiovasculares. Se elabora una revisión sobre enfermedad de Kawasaki.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Kawasaki, varicela

ABSTRACT

The clinical case of a child with chickenpox and that was complicated by Kawasaki disease is presented. He was given prompt treatment with intravenous gamma globulin, which improved rapidly and cardiovascular sequelae were avoided. A Kawasaki disease review is done.

KEY WORDS: Kawasaki disease, chickenpox

¹Médico Pediatra infectóloga, adscrito

²Médico residente de Pediatría Médica

³Subdirectora de Pediatría

⁴Directora Médica

⁵Jefe de División

División de Pediatría Clínica. Hospital General Dr. Manuel Gea González. Secretaría de Salud. Ciudad de México.

INTRODUCCIÓN

En enero de 1961, Tomisaku Kawasaki reportó el caso de un paciente con síndrome muco-cutáneo linfodular, realizando el primer reporte en Japón en 1967. Posteriormente, se reportaron otros casos similares por lo que se le denominó como Enfermedad de Kawasaki (EK). En 1970 en la primera encuesta nacional japonesa sobre EK se documentaron 10 casos de autopsia de muerte súbita cardíaca por esta enfermedad. En el año 1974 se realizó la primera publicación donde se reportaron 50 pacientes con EK. El vínculo entre EK y vasculitis de arterias coronarias estaba ya establecido.¹

CASO CLÍNICO

Escolar masculino de siete años de edad, sin enfermedades previas. Acudió al servicio de urgencias pediátricas del Hospital General Dr. Manuel Gea González por cursar el décimo día de evolución con varicela y fiebre persistente diaria de hasta 39°C. En la exploración física presentó descamación y grietas en los labios de la boca, lengua aframbuesada, secreción conjuntival bilateral no purulenta, lesiones dérmicas impetiginizadas en abdomen, escoriación dermo-epidérmica en la cicatriz de la vacuna BCG y descamación gruesa peri-ungueal en manos y pies. Peso de 26.2 kg (centila 60), talla de 126 cm (centila 50), índice de masa corporal 16.5 (centila 60%). Se ingresó a hospitalización por criterios clínicos de EK incompleta (tenía 3 de 5 datos complementarios). Se reportó en los estudios de laboratorio, a su ingreso, leucocitosis de $31.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrofilia 77.4%, bandas 4%, plaquetosis de $602 \times 10^3/\mu\text{L}$, proteína C reactiva 21.123 mg/dL, sedimentación 69 mm/hr examen general de orina con piuria, urocultivo negativo.

En hospitalización se trató con gammaglobulina 2 gr/Kg dosis sin complicaciones, además de ceftriaxona y clindamicina por sospecha de infección bacteriana de piel (lesiones dérmicas impetiginizadas). Dos días después refirió dolor en tobillo izquierdo y lesiones tipo nódulos subcutáneos dolorosos en región escapular izquierda, el ultrasonido de tejidos blandos y radiografías descartaron abscesos o lesión osteo-articular. Se realizó biopsia de piel de región escapular izquierda con resultado dermatitis peri-vascular superficial. Se realizó ecocardiograma torácico que descartó lesiones cardíacas. El cultivo de secreción de lesiones en piel

tuvo crecimiento de *Staphylococcus aureus*. A los once días de hospitalización se dio de alta en mejores condiciones. La biometría hemática de egreso con $12.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, 75% neutrófilos, 14% linfocitos y 10% monocitos, hemoglobina 11.8g/dL, hematocrito 34.9 %, plaquetas $521 \times 10^3/\mu\text{L}$, sedimentación 57.00 mm/hr. En el seguimiento de la consulta externa tomó ácido acetil salicílico 100mg diarios vía oral y hasta un año después no se han presentado complicaciones cardíacas ni recurrencia de infección de las lesiones dérmicas.

DISCUSIÓN.

Aunque ya se han reportado muchos casos de EK en el mundo, en México es el primer caso reportado de un paciente con estos dos padecimientos.

La EK es una vasculitis sistémica con etiología aún incierta. La incidencia varía en diferentes países, en Japón se reportan 218 casos por cada 100,000 menores de 5 años, en Estados Unidos hasta 20 casos anuales por cada 100,000 en los mismos rangos de edad, algunos países europeos registran 8 nuevos casos cada año; en países hispanicos se registran 11 casos por cada 100,000, en México el primer caso de EK fue comunicado por Rodríguez y col, en 1977.²

En su etiología y fisiopatología se han encontrado algunos factores como; fármacos, champús, inmunizaciones y agentes infecciosos.³ Estudios recientes han encontrado que súper-antígenos bacterianos conducen a una estimulación masiva de linfocitos T, otros sugieren una respuesta poli-clonal de inmunoglobulina A que infiltra las arterias coronarias de aneurismas, otros reportan proteínas súper-antigénicas de bacterias del tracto intestinal de niños con EK con propiedades para expansión de células-T VB2 in vitro, también han reportado la presencia de parvovirus B19, herpes virus y el New Haven coronavirus en secreciones respiratorias. Por inmuno-fluorescencia se han identificado cuerpos de inclusión citoplasmática en los bronquios de pacientes con EK reforzando la hipótesis de la etiología infecciosa. También se ha estudiado diferentes metaloproteinasas que dañan la pared de los vasos dejando como secuelas aneurismas y una sobreproducción de citocinas pro-inflamatorias con activación de células endoteliales, el aumento de Interleucina 17 y proteasas de serinas producido por leucocitos TCD4 al ser activados



Figura 1.

inducen la producción de Interleucina 6, estimulándose células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas lo que conduce a una trombocitosis.⁴

El curso clínico se divide en tres fases: aguda (inicio de la fiebre, con aparición paulatina de las diferentes manifestaciones clínicas, dura de una a dos semanas), subaguda (resolución de manifestaciones clínicas, con descamación de manos y pies, dura dos semanas) y convalecencia (inicia después de la subaguda y termina hasta la normalización de plaquetas y de la velocidad de sedimentación globular, con duración de cuatro a ocho semanas aproximadamente). A nivel cutáneo se observa un exantema de aspecto polimorfo e inespecífico entre 80 y 90% de los casos. La forma más común es una erupción maculo-papular eritematosa, aunque se han descrito variedades escarlatiniformes, urticariformes, micropustulares y eritodérmicas.

Aparecen durante los primeros cinco a siete días afectando tronco y extremidades. Posteriormente se desarrolla la descamación de los dedos, que comienza en la región peri-ungueal y puede afectar palmas y plantas entre la segunda y tercera semanas. También se puede presentar conjuntivitis bilateral no purulenta, afectación de mucosa oral y linfadenopatía cervical, siendo estos los criterios diagnósticos. Sin embargo, existe la EK incompleta o atípica, en la cual no se cumplen los criterios clásicos, con hallazgos clínicos y



Figura 2.

de laboratorio compatible, descartando otras causas. El presente caso se consideró incompleto.

Es fundamental realizar un diagnóstico oportuno con la clínica, el laboratorio y estudios de gabinete. El tratamiento es a base de sintomáticos e inmunoglobulina estándar endovenosa en una o dos dosis de 1g/kg/día, preferentemente dentro de los primeros días de iniciada la EK. El objetivo principal de este tratamiento es acortar la evolución del padecimiento y evitar complicaciones vasculares, siendo la más frecuente ectasias o aneurismas coronarios, con riesgo de infarto agudo al miocardio y muerte súbita a mediano y largo plazo. Paciente que no reciben gama globulina tienen secuelas de hasta 25% de los problemas cardiovasculares ya mencionados.

Los pocos casos reportados de niños con las dos enfermedades asociadas han presentado buena evolución con tratamiento de gama globulina.⁵ Sin embargo existe el reporte de un lactante que cursó con estos dos padecimientos y desafortunadamente se complicó con un infarto agudo del miocardio con desenlace fatal.⁶

Lo relevante del presente caso es dar a conocer que pueden coexistir estas dos enfermedades y que con tratamiento oportuno se pueden evitar complicaciones que ponen en peligro la vida del paciente.

La asociación de enfermedad de Kawasaki y varicela no ha sido reportada en nuestro país, es necesario tratar los dos padecimientos para evitar complicaciones a largo plazo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no forman parte de un comité asesor de una compañía farmacéutica ni reciben ningún apoyo económico de una fuente comercial para realizar el artículo que está siendo sometido para evaluación.

REFERENCIAS

1. Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis.* 2005;9:185-194.
2. Rodríguez RS. Síndrome linfo-nodo-mucocutáneo. Reporte de un caso. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1977;34:53-
3. Culora GA, Moore IE. Kawasaki disease, Epstein-Barr virus and coronary artery aneurysms. *J Clin Pathol.* 1997; 50:161-163.
4. Marchette NJ, Melish ME, Hicks R, Kihara S, Sam E, Ching D. Epstein-Barr virus and other herpes virus infections in Kawasaki syndrome. *J Infect Dis.* 1990; 161:680-684.
5. Toprak D, Serce O, Turel O, Atici S, Soysal A, Bakir M. Is varicella zoster virus an etiologic factor in Kawasaki Disease. A case report and review of the literature. *Global Pediatric Health*, Jan 14, 2015. <https://doi.org/10.1177/2333794X14567194>
6. Kossiva, L, Papadopoulos, M, Lagona, E, Papadopoulos, G, Athanassaki, C. Infarto de miocardio en un lactante de 35 días con enfermedad de Kawasaki incompleta y varicela. *Cardiol Young.* 2010 ; 20: 567 - 570.

VÓLVULO INTESTINAL NEONATAL

Neonatal intestinal volvulus



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Pérez-Hernández Isis.

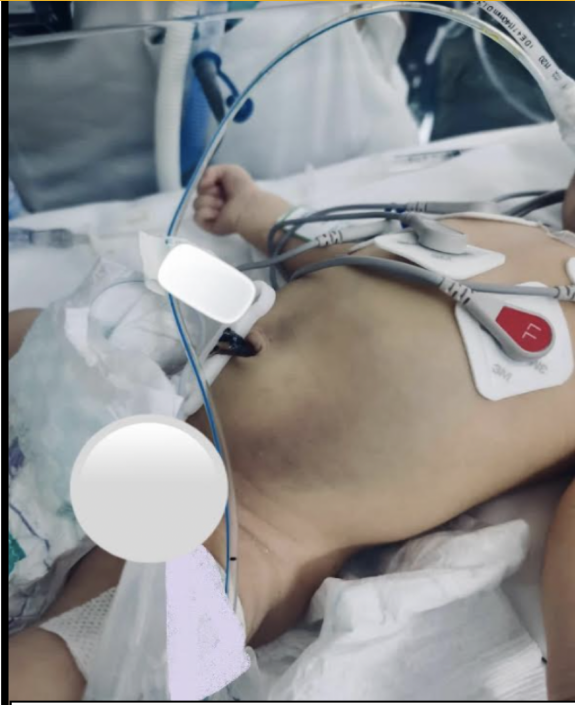


Imagen 1. Se observa distensión abdominal con área peri e infraumbilical equimótica correspondiente a necrosis intestinal secundaria a vólvulo.

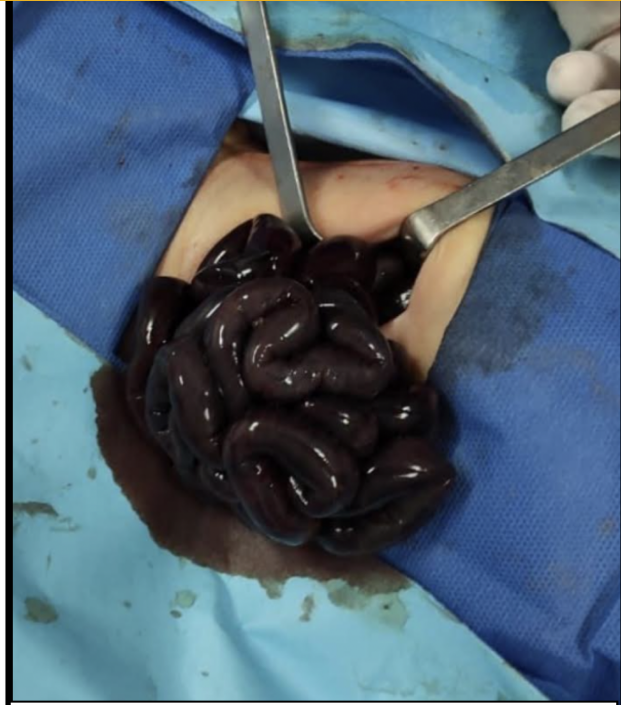


Imagen 2. Hallazgos quirúrgicos durante laparotomía exploradora donde se evidencian asas intestinales necróticas con líquido libre hemorrágico peritoneal.

Recién nacido de 1 día de vida extrauterina que acude por hipoactividad, vómito e incremento progresivo del perímetro abdominal. La madre refiere acudió de manera previa con médico particular quien indicó procinético y envió a domicilio, sin embargo por falta de mejoría decide acudir a hospital. A su ingreso a urgencias pediatría recién nacido pálido, con dificultad respiratoria, hipotenso, llenado capilar mayor a 4 segundos, en abdomen se evidencia distensión abdominal severa con extensa área equimótica peri e infraumbilical. Por estado de choque y signos abdominales se inicia reanimación hídrica, intubación endotraqueal, colocación de sonda orogástrica ameritando soporte aminérgico así como cobertura antimicrobiana. Valorado por cirugía pediátrica quien decide pase a quirófano realizándose laparotomía exploradora con hallazgos de vólvulo intestinal con isquemia y necrosis extensa de asas intestinales ameritando resección intestinal en casi toda su totalidad. El paciente pasa a UCINEX donde se mantiene con nutrición parenteral y es egresado por máximo beneficio a su domicilio. El vólvulo intestinal neonatal es una urgencia quirúrgica que puede presentarse en las primeras horas o días de vida cuyo cuadro clínico corresponde a signos y síntomas de obstrucción intestinal y choque séptico asociándose hasta en un 60% de los casos a malrotación intestinal. Se produce cuando no hay fijación intestinal en la pared abdominal, por lo tanto el intestino delgado y grueso cuelgan de un mesenterio único común con un pedículo vascular estrecho, que permite que el paquete intestinal rote alrededor del mismo. Se produce primero una obstrucción del flujo venoso y linfático y posteriormente arterial.¹ El vólvulo puede presentarse prenatal o perinatal, éste último se caracteriza por necrosis extensa del intestino, fiebre y respuesta inflamatoria aguda como consecuencia de la perforación del tramo intestinal gangrenado. Los síntomas característicos son vómito biliar, distensión abdominal y en ocasiones, evacuaciones con sangre.² El diagnóstico se fundamenta en los signos clínicos de obstrucción intestinal, siendo la serie esofagogastroduodenal el estudio de elección, siendo también de utilidad la ecografía abdominal donde se evidencia el signo del remolino.³ El tratamiento del vólvulo intestinal es quirúrgico, requiriendo en los casos de choque y sepsis manejo crítico en el área de urgencias.

Autor Correspondiente: Isis Pérez-Hernández. Urgencias Pediatría. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

REFERENCIAS

1. Maldonado J. Urgencias quirúrgicas en la vía digestiva. Protocolos diagnósticos terapéuticos de la AEP. Neonatología, Asociación Española de Pediatría, 2008.
2. Baeza- Herrera, Carlos y cols., Malrotación y volvulus intestinal perinatal. Acta Pediátrica de México. 2008;29(2), marzo- abril, 2008.
3. G.A. Mena, A. Bellora, Signo del remolino: Malrotación intestinal y vólvulo de intestino medio. Rev Argent Radiol. 2015;79: 119-21.



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Desde el surgimiento de la idea hasta la formulación de la pregunta de investigación

From the emergence of the idea to the formulation of the research question.

Castillo-Meléndez Griselda
Montserrat¹, Zaleta-Martínez
Hannia Marianne¹, Villalba-
Robles Paola¹, Kim-Suarez
Itzel Alejandra¹, Nuñez-
Enríquez Juan Carlos².

Autor Correspondiente:

Dr. Juan Carlos Nuñez Enríquez.
División de Investigación en Salud,
UMAE Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional Siglo
XXI "Dr. Silvestre Frank Freund",
Instituto Mexicano del Seguro
Social. Av. Cuauhtémoc 330 Col.
Doctores Alcaldía Cuauhtémoc,
Ciudad de México, 06720, México.
Teléfono: 55576900 Extensión: 22306.
Correo electrónico: jcarlos_nu@
hotmail.com

RESUMEN

Se ha descrito que las ideas provienen de conocimientos previos, pero también de experiencias nuevas, siendo clave construir dichas experiencias y estar abierto y alerta a nuevas ideas. Se incluyen recomendaciones para adquirir nuevas ideas de investigación en el contexto de la práctica clínica como construir ideas con base a la experiencia clínica, estar alerta a nuevas ideas y dejar volar la imaginación para poder estructurar una adecuada pregunta de investigación, con los criterios FINER y el esquema PICOT.

PALABRAS CLAVE: Idea, pregunta de investigación, FINER, PICOT

ABSTRACT

It has been described that ideas come from previous knowledge, but also from new experiences, being key to build these experiences and be open and alert to new ideas. Recommendations are included to acquire new research ideas in the context of clinical practice, such as building ideas based on clinical experience, being alert to new ideas and letting the imagination fly to be able to structure an adequate research question, with the FINER criteria and the PICOT scheme.

KEY WORDS: Idea, research question, FINER, PICOT.

¹ Escuela de Medicina, Instituto de Estudios Superiores de Tamaulipas, Altamira, Tamaulipas
² División de Investigación en Salud, UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI "Dr. Silvestre Frank Freund", Instituto Mexicano del Seguro Social

¿De donde surge una idea de investigación?

Es sin duda la pregunta más codiciada por resolver. Se ha descrito que las ideas provienen de conocimientos previos, pero también de experiencias nuevas, siendo clave construir dichas experiencias y estar abierto y alerta a nuevas ideas. Hulley y Cummings han propuesto recomendaciones para adquirir nuevas ideas de investigación en el contexto de la práctica clínica.¹ Estas se describen brevemente a continuación:

a) Construir ideas con base a la experiencia clínica

De este modo los investigadores jóvenes se convertirían en aprendices de algún investigador veterano del cual pudiesen extraer y discutir deliberadamente sus puntos de vista. Al contar con alguien que pueda dar consejos acordes a su conocimiento empírico, la investigación será de mejor calidad ya que se toma lo mejor de ambos lados para crear algo especial y completo, evitando los puntos ciegos que se lleguen a presentar.

b) Permanecer alerta a nuevas ideas

Para ello hay que estar en los escenarios correctos: en la práctica clínica, asistir a congresos, leer artículos científicos, tener intercambio de experiencias entre colegas y múltiples sitios más que sean adecuados para enriquecer el pensamiento como investigador.

c) Dejar volar la imaginación

Pensar “fuera de la caja” o en lo que comúnmente pensamos al atender a nuestros pacientes permite formular nuevos diseños y soluciones analíticas. Por lo cual, se recomienda tener una actitud escéptica ante métodos tradicionalmente usados en el abordaje, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades a las cuales nos enfrentamos, lo cual posibilita ampliar nuestra visión hacia nuevos instrumentos que sean eficaces y llenen los huecos de información existentes.¹

Puliendo la idea

Al ser la pregunta de investigación el elemento con que se inicia todo proyecto de investigación clínica es importante que esta sea claramente definida por los investigadores. Al definirla, es importante mantener los pies en la tierra, puesto que, se debe tener muy en claro a dónde se quiere llegar y cómo mantener el tema interesante sin cruzar la línea de lo factible.

Si bien, puede parecer un poco paradójico el saber el alcance final de la investigación antes de realizar la misma, el “empezar por el final” constituye el camino que llevará al investigador por el camino indicado. Esto se simplifica con hacernos la pregunta siguiente: ¿Qué espero obtener como conclusiones al contestar mi pregunta de investigación?

Asimismo, el investigador siempre deberá mantener la autocrítica y estar atento de todos aquellos factores que amenacen la validez del estudio.^{1,2}

Frecuentemente, el investigador se desanima cuando se da cuenta de que ya existen docenas, incluso cientos de estudios relacionados al tema de su interés. No obstante, esto debe llevar al investigador a replantearse el impacto que tendrían sus hallazgos en la literatura existente.

Estructurando la pregunta de investigación.

Otro aspecto importante a considerar cuando estamos pensando en desarrollar un estudio de investigación tiene que ver con la estructuración de la pregunta de investigación. Para esto se han planteado diversos esquemas que le facilitan al investigador dar este paso. Los ejemplos estelares por su sencillez son los criterios FINER y el esquema PICOT.

El esquema FINER se puede aplicar prácticamente a cualquier diseño de investigación y le permite al investigador definir si su pregunta es factible, interesante, novedosa, ética y relevante; los cuales, son aspectos indispensables a tomar en cuenta para estructurar una pregunta de investigación adecuada.

Por su parte, el esquema PICOT (population, intervention, comparison, outcome and time) posee un protagonismo en la medicina basada en evidencias siendo muy útil en la investigación clínica, particularmente en preguntas de investigación que exploran el efecto de un tratamiento. Las preguntas de investigación que prosperan con este esquema son altamente específicas.¹⁻³

CONCLUSIÓN.

Vale la pena recordar la frase popular “la práctica hace al maestro” y no se debiera ceder ante la frustración a la que un investigador se podría llegar a enfrentar cuando le surge una idea y esta no se convierte en una pregunta de investigación. Por el contrario, la recomendación es permanecer alerta a nuevas ideas de investigación, pulirlas y estructurarlas de acuerdo a los

esquemas FINER y PICOT, según sea el caso. Dando así los primeros pero firmes pasos para iniciar un nuevo proyecto de investigación en el área de la pediatría.

REFERENCIAS

1. Vandembroucke JP, Parce N. From ideas to studies: how to get ideas and sharpen them into research questions. Dovepress [Internet]. 2018 [Consultado 31 Ene 2022]; 2018(10):253-264. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S142940>
2. Higgins J, Green S, editors. Chapter 5: Defining the review question and developing criteria for including studies. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.2.0 [Actualizado 2021; Consultado 31 Ene 2022]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
3. Aldrich HE. Write as if you don't have the data: the benefits of a free-writing phase [Internet]. 2016 [Actualizado 22 Ene 2016; Consultado 31 Ene 2022]. Disponible en: <https://blogs.lse.ac.uk/impactofsocialsciences/2016/01/22/write-as-if-you-dont-have-the-data/>





ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

GUÍA PARA AUTORES.

Publicación Oficial de la Confederación Nacional de Pediatría de México y revisará para su publicación los trabajos relacionados con la Pediatría y sus especialidades. La revista consta de las siguientes secciones:

a) EDITORIAL

Discusión de avances recientes en Pediatría. Estos artículos son a solicitud del Equipo Editorial de la Revista.

b) ARTÍCULOS ORIGINALES

Trabajos de investigación sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, diagnósticos, prevención y tratamiento. Los diseños recomendados son de tipo analítico en forma de estudios transversales, longitudinales, casos y controles, estudios de cohorte y ensayos controlados. En esta sección, los trabajos (sin incluir resumen, bibliografía, tablas y pies de figuras) no tienen límite de extensión. *Favor de consultar la presentación y estructura de los trabajos.*

c) CASOS CLÍNICOS

Descripción de casos clínicos de excepcional observación que suponga una aportación importante al conocimiento de la enfermedad. La extensión máxima del texto (que debe incluir resúmenes) es de 2000 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 20, máximo de 4 figuras y tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a cinco y es imprescindible que todos hayan participado en la elaboración del manuscrito, independiente de la atención al paciente. *Favor de consultar la presentación y estructura de los trabajos.*

d) IMÁGENES EN PEDIATRÍA

En el caso de las imágenes en pediatría, se deberá enviar máximo de dos figuras y 500 palabras. Todos los contenidos en las imágenes se explicarán adecuadamente en el texto. Incluir un máximo de 4 citas bibliográficas. El número de firmantes no será superior a tres. *Favor de consultar la presentación y estructura de los trabajos.*

e) ARTICULOS DE REVISION

Estos artículos serán solicitados por el Comité Editorial, y abordarán temas de importancia a la pediatría. Deberá incluir Título, resumen en inglés y español, palabras clave en inglés y español y redactarlo con su debida introducción, objetivo, desarrollando la revisión con orden, por temas y subtemas, conclusiones y panorama actual de la investigación con nuevas aportaciones. *Favor de consultar la presentación y estructura de los trabajos.*



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

GUÍA PARA AUTORES.

f) PEDIATRÍA BASADA EN EVIDENCIA

En esta sección se publicarán normas nacionales o trabajos de la CONAPEME que tengan influencia en la evidencia presentada a los pediatras mexicanos, así como Tópicos Abordados Críticamente en la relación a artículos relevantes publicados en otras revistas pediátricas, pero que tengan una revisión crítica de acuerdo a las normas del Centro para la Medicina Basada en Evidencia de la universidad de Oxford (www.cebm.net).

g) HERRAMIENTAS EN LECTURA CRÍTICA

Sección donde se publicarán trabajos que muestren a los lectores diversas herramientas para la fácil comprensión de la lectura científica, evidencia y estadística aplicada. Podrán ser a solicitud del Comité Editorial o sometidos a evaluación por pares. La extensión máxima será de 2, 500 palabras, excluyendo un resumen inicial de 250 palabras. El número máximo de citas no deberá exceder 15. Es recomendable que el número de autores no sea superior a 3. *Favor de consultar la presentación y estructura de los trabajos.*

e) CARTAS AL EDITOR

En esta sección se admitirán breves comunicaciones, incluyendo notas clínicas, y comunicaciones preliminares que sus características puedan ser resumidas en un breve texto, así mismo, aquellas comunicaciones en relación a trabajos publicados en ARCHIVOS DE INVESTIGACION PEDIATRICA DE MEXICO siempre que introduzcan aportaciones novedosas. La extensión máxima será de 750 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 5 y se admitirá una figura y una tabla o 2 figuras. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a cuatro. *Favor de consultar la presentación y estructura de los trabajos.*



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

INFORMACIÓN PARA AUTORES.

Todos los artículos deben de ir acompañados de una carta firmada por todos los autores del trabajo manifestando que:

- El manuscrito es remitido en exclusiva a Archivos de Investigación Pediátrica de México y que no se está enviando a otra publicación (ni sometida a consideración), que no ha sido previamente publicado total o parcialmente. Estas restricciones no son aplicables a los resúmenes derivados de las presentaciones en Congresos u otras reuniones científicas.
- Los autores son responsables de la investigación.
- Los autores han participado en su concepto y diseño, análisis e interpretación de los datos, escritura y corrección del manuscrito, que también aprueban el texto final para que, de ser aceptado, sea publicado dentro de la revista.
- El equipo editorial acusará de recibido. El manuscrito será inicialmente examinado por el equipo editorial y si se considera válido, será remitido a dos revisores externos cegados a quienes son los autores, para su evaluación.

El editor en jefe, directamente y una vez atendida la opinión de los revisores, se reserva el derecho de rechazar los trabajos que no juzgue apropiados, así como de proponer las modificaciones de los mismos que consideren necesarias. Antes de la publicación electrónica del artículo, el autor de correspondencia recibirá por correo electrónico las pruebas del mismo para su corrección, que deberán de ser devueltas en el plazo de las 48 horas siguientes a su recepción. Compruebe el contenido de su envío: página titular incluyendo: título, lista de autores, nombre y dirección del centro, financiación, teléfono, correo electrónico, recuento de palabras, fecha de envío, resumen en español e inglés, palabras clave en español e inglés, texto, bibliografía, leyendas de las figuras (en hoja aparte), tablas y figuras identificadas.

Enviar trabajos al correo electrónico:
publicaciones@archivospediatria.com



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS.

Todos los trabajos aceptados quedan como propiedad permanente de ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO y no podrán ser reproducidos parcial o totalmente sin permiso de la misma.

Los componentes tendrán el siguiente orden:

1. PÁGINA PRINCIPAL

Debe presentarse en un documento separado del resto del texto y deberá contener los siguientes datos:

- Título del artículo: deberá ser lo más explícito posible y en cualquier caso de la manera más breve posible. No deberá incluir palabras como “niño”, “infancia”, “pediatría”, etc., ya que queda implícito en el título de la revista.
- Enviar en formato de Word editable (evitar enviar sólo lectura), letra Arial 12, espacio 1.5, márgenes 2.5.
- Título abreviado: no más de 40 letras. Utilizar letras mayúsculas y minúsculas.
- La lista de autores en el mismo orden en el que aparecerán en la publicación. Deben citarse los dos apellidos con un guion entre ellos y el nombre. Se debe tener en cuenta que el formato que los autores elijan para su firma será en caso de publicación del artículo, el mismo que se indexará en las distintas bases de datos bibliográficos en las que se encuentra la revista. Utilizar letras mayúsculas y minúsculas.
- Adscripción: de autores y dirección completa del mismo. Se marcarán con números arábigos consecutivos en superíndice. Utilizar letras mayúsculas y minúsculas.
- Si el trabajo ha sido financiado debe incluirse el origen y numeración de dicha financiación, así como cualquier conflicto de interés.
- Presentación previa en reuniones, congresos o simposios, con nombre, ciudad y fecha.
- Nombre, dirección, número de teléfono y e-mail del autor al que debe de dirigirse la correspondencia.
- Recuento de palabras del texto propiamente dicho, excluyendo resúmenes, bibliografía, tablas y pies de figuras.
- Fecha de envío.

2. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Se incorporará resumen estructurado de 250 palabras a los trabajos originales con los siguientes apartados: introducción, material o pacientes y métodos, resultados, discusión y conclusiones, que describirán el problema/motivo de la investigación, la manera de llevar a cabo la misma, los resultados más destacados y las conclusiones que deriven de los resultados. Los autores deben procurar que el resumen incluya con detalle los resultados más importantes del trabajo, debido a que aparecerá en distintos sistemas digitales (en inglés). Se deberán incluir de 3 a 5 palabras clave al final de la página donde figure el resumen. Deberán usarse los términos incluidos en el Medical Subject Headings del Index Medicus y en Descriptores en Ciencias de la Salud de la Biblioteca Virtual en Salud. Deberá incluirse una traducción al inglés del título, resumen y palabras clave.

3. TEXTO

Se recomienda la redacción del texto impersonal. Conviene dividir los trabajos en secciones, los originales en: introducción, material o pacientes y métodos, resultados y discusión; los casos clínicos en: introducción, caso clínico y revisión de la literatura. Se recomienda que cada sección encabece páginas separadas. Todas las abreviaturas deberán ser definidas en el momento de su primera aparición. No deberán existir abreviaturas en el título ni en el resumen. Los autores pueden utilizar tanto las unidades métricas de medida como las unidades del Sistema Internacional (SI). Cuando se utilicen las medidas SI es conveniente incluir las correspondientes unidades métricas inmediatamente después en paréntesis. Los fármacos deben mencionarse por su nombre genérico siempre, salvo que hubiese empleado el de patente, marcando el laboratorio productor y su dirección, y sólo la primera vez en aparecer en el texto. Los instrumentos utilizados para realizar técnicas de laboratorio u otras, deben ser identificados, en paréntesis, por la marca, así como por la dirección de sus fabricantes.

4. BIBLIOGRAFÍA

Las citas bibliográficas deben ser numeradas consecutivamente por orden de aparición en el texto en superíndice con números arábigos. La referencia de artículos de revistas se hará en el orden siguiente: Autores, empleando el o los apellidos seguido de la inicial del nombre, sin puntuación, y separado cada autor por una coma; el título completo del artículo en lengua original; nombre de la revista según abreviaturas del Index Medicus disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>, año de aparición, volumen(número) e indicación de la primera y última página. Deben mencionarse todos los autores cuando sean seis o menos; cuando sean siete o más deben citarse los seis primeros y añadir después las palabras “et al”. No deben incluirse en la bibliografía citas del estilo de “comunicación personal”, “en separación”, “sometido a publicación” o de resúmenes de Congresos que no estén publicados en una revista científica. Si se considera imprescindible citar dicho material debe mencionarse su origen en el lugar correspondiente del texto. Para elaborar la bibliografía puede consultar las normas de Vancouver (edición 1997). Disponible en: <http://www.icmje.org>.

5. TABLAS

Deben ser numeradas en caracteres arábigos por orden de aparición en el texto. Serán escritas a doble espacio, no sobrepasarán el tamaño de un folio y se remitirán en hojas separadas. Tendrán un título en la parte superior que describa concisamente su contenido, de manera que la tabla sea comprensible por sí misma sin necesidad de leer el texto del artículo. Si se utilizan abreviaturas deben explicarse al pie de la tabla. Debe evitarse presentar los mismos datos en texto, tablas y figura. Enviar en formato editable.

6. FIGURAS

Gráficas, dibujos o fotografías, se numerarán en caracteres árabes de manera correlativa y conjunta como figuras, por orden de aparición en el texto. Para la confección de gráficos, los autores deben seguir las pautas establecidas en el documento “Gráficos de datos estadísticos en medicina” disponible en: <http://www.seh-lilha.org/graficos.html>.

Si se reproducen fotografías o datos de pacientes, estos no deben ser relacionados al paciente. En todos los casos deben acompañarse de un consentimiento informado escrito de los padres que autoricen su publicación, reproducción y divulgación en soporte papel e internet en formato de libre acceso en PEDIATRÍA DE MÉXICO. Las figuras se acompañarán del correspondiente pie de figura, escrito en hoja incorporada al texto. El formato será TIFF a 300 dpi o JPG y no deberá exceder los 5 Mb. Se deberán enviar estrictamente como imágenes separadas y no anexadas a ningún otro tipo de archivo.

7. RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir en ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la editorial que ha publicado dicho material.

8. AUTORÍA

En la lista de autores deben figurar únicamente aquellas personas que han contribuido intelectualmente al desarrollo del trabajo. Haber ayudado en la colección de datos o haber participado en alguna técnica no son criterios suficientes para figurar como autor. En general, para figurar como autor se deben cumplir los siguientes requisitos:

- Haber participado en la concepción y realización del trabajo que ha dado como resultado el artículo en cuestión.
- Haber participado en la redacción del texto y en las posibles revisiones del mismo
- Haber aprobado la versión que finalmente va a ser publicada. El Comité Editorial de ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO declina cualquier responsabilidad sobre posibles conflictos derivados de la autoría de los trabajos que se publican en la Revista.

En caso de aceptación del escrito deberá incluir la CARTA DE CESION DE DERECHOS con la firma de todos los autores.