



ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO

Vol. 14 No. 4
OCTUBRE
DICIEMBRE
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>Dra. 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

Dra. María Berenice Mercado Villegas

Presidente de la Federación Pediátrica del Centro-Occidente A.C.

ARTÍCULO ORIGINAL

Comparación entre el uso de la escala “GutCheckNEC” con la escala “MexREC�” para neonatos con riesgo de enterocolitis necrosante.

Reyes-Hernández Jimena, Carreto-Espinosa Carolina, Aceves-Ramos María Edith, Bernárdez-Zapata Isabel, González-Moran Rocco José, Iglesias-Leboreiro José, Rendón-Macías Mario Enrique.

Comportamiento del peso e índice de la masa corporal durante la pandemia por COVID 19

Pacheco-Y Orozco Farid Adán, Muench-Spitzer Alejandra Ivette, Contreras-Capetillo Darling Adriana, Ramirez-Heredia Teresa Aurora, Millán-De Malavé Yaís, Pérez-Vidal Enrique.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

¿COVID-19, autoinmunidad, inmunodeficiencia y qué más...? 27

Dra. Nora Ernestina Martínez Aguilar.

CASO CLÍNICO

Coccidioidomicosis meníngea. Reporte de un caso y revisión de la literatura. 35

Sáenz-Villalobos Rubén Alexandro, Arvizo-Domínguez Marisol, Ramírez-Fierro Jorge Alberto, Baquera-Arteaga Maribel, Carrillo-Rodríguez Víctor Manuel.

Inversión pericéntrica 9 (p13q21) y adición no identificada en 13 (q34). 41

Rivera-Angles Miriam Margot, Gómez-Valencia Luis, Gómez-Sandoval Norma, Valencia-Hernández Araceli, Díaz-Martínez Rubicel.

5 IMÁGEN CLÍNICA

Esquisencefalia de Labio Abierto 47

Fuentes-Fuentes Griselda.

HERRAMIENTAS DE LECTURA

Estudios ecológicos. ¿Para qué? 49

Franco-del-Rio Guillermo.

GUÍA PARA AUTORES

Guía para autores 55

Información para autores 57

Presentación y estructura de los trabajos 58



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Editorial

ESTIMADOS LECTORES

Estamos finalizando el año con el enorme compromiso de brindarles un contenido de gran interés. Siempre es un reto abarcar todos los focos de más impacto, pero al mismo tiempo los manuscritos que se incluyen nos dan la oportunidad de conocer el trabajo de nuestros colaboradores. En este número empezamos con la escala de riesgo GutCheck^{NEC} que demostró ser de utilidad en la predicción de enterocolitis necrosante, para clasificar el riesgo en recién nacidos. Otro tema es el comportamiento del índice de masa corporal durante la pandemia COVID-19, que reporta los efectos del confinamiento que, al modificar hábitos saludables y disminuir las revisiones pediátricas muestra las diferencias antes y después de la pandemia y nos invita a reflexionar ante esto. Incluimos también un caso clínico de coccidioidomicosis meníngea en la cual no siempre se piensa y otro caso de inversión pericéntrica del cromosoma 9, que nos invita a involucrarnos más en estas alteraciones que ayudan al pediatra a mejores aproximaciones diagnósticas. También se comentan detalles de la estructura del SARS-CoV2 y las alteraciones inmunológicas que pueden producirse.



En la sección de herramientas para lectura crítica los estudios ecológicos ¿Para qué? Describe este tipo de diseño de investigación que es de gran utilidad en epidemiología para estudios poblacionales y de una manera sencilla nos menciona la factibilidad y limitaciones. Y como imagen clínica en una oportunidad de aprender tópicos poco frecuentes se ha incluido a la esquizencefalia, como ejemplo de un trastorno de migración claramente descrito, que muestra los hallazgos del estudio imagenológico factibles de identificar en este paciente.

Se ha terminado este año y los invitamos a seguir siendo participes de nuestro órgano oficial de difusión científica. Agradecemos a todos los que son parte de este equipo, a nuestros colaboradores y a nuestros lectores.

DRA. MARÍA BERENICE MERCADO VILLEGAS
PRESIDENTE DE LA FEDERACIÓN CENTRO OCCIDENTE



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Comparación entre el uso de la escala “GutCheckNEC” con la escala “MexRECN” para neonatos con riesgo de enterocolitis necrosante.

Comparison between the use of the “GutCheckNEC” index versus the index “MexRECN” for neonates at risk for necrotizing enterocolitis.

Jimena Reyes-Hernández^{1,2*}

Carolina

Carreto-Espinosa^{1,2}

María Edith

Aceves-Ramos^{1,2}

Isabel Bernárdez-Zapata³

Rocco José

González-Moran³

José Iglesias-Leboreiro^{3,4}

Mario Enrique

Rendón-Macías⁵

Autor correspondiente:

Reyes Hernández Jimena

Dirección postal:

Ejército Nacional número 613, Colonia Granada, Alcaldía Miguel Hidalgo, C.P. 11520, Ciudad de México.

Dirección electrónica:

jimena.rehe@gmail.com

Teléfono:

5534766500

<https://orcid.org/0000-0001-7929-0474>

<https://orcid.org/0000-0001-7929-0474>

RESUMEN

Introducción. El diagnóstico temprano de enterocolitis necrosante (ECN) disminuye el riesgo de secuelas y mortalidad. La escala de riesgo GutCheck^{NEC} buscó ese objetivo.

Objetivo. Evaluar la validez de la escala de riesgo GutCheck^{NEC} y comparar su utilidad con una nueva propuesta (MexRECN).

Pacientes y métodos. Dos fases, primera: aplicación de escala GutCheck^{NEC} a 100 neonatos <1500g. Segunda: construcción de una escala con base en factores de riesgo conocidos y avalados por expertos (validez aparente). Determinamos la consistencia interna (alfa de Conbrach) y validez de contenido (análisis factorial-componentes principales). La nueva escala MexRECN se aplicó a los pacientes. La ECN se estableció con criterios de Bell. Se analizó la correlación entre escalas y el desenlace (ECN) (R Spearman) y su concordancia (Kappa).

Resultados. Diez neonatos tuvieron ECN estadios II y III. La correlación entre la escala GutCheck^{NEC} y el desenlace fue moderada ($R= 0.44$, $IC_{95\%} 0.26;0.58$; $p=0.00006$), el 19.6% clasificados como alto riesgo presentaron ECN. La escala MexRECN mostro alta consistencia interna (alfa =0.84) con 5 dominios relacionados a ECN (77% de varianza) y correlacionó moderadamente con el desenlace ($R= 0.4$; $IC_{95\%} 0.24;0.56$, $p=0.00002$). Discriminó mejor a sujetos de riesgo bajo (37/100), ninguno con ECN. En los moderados, el 7.7% de 26 desarrollaron ECN y para los de alto, la confirmación fue de 21.6%. La concordancia entre las escalas fue muy baja (Kappa= 0.012, $p=0.77$).

Conclusión. Ambas escalas predicen de manera regular el desenlace. Nuestra escala de riesgo MexRECN mostro mejor clasificación del riesgo con mayor facilidad de aplicación por su carácter clínico.

PALABRAS CLAVE: enterocolitis necrosante; modelo predictivo; índice de riesgo; factores de riesgo.

ABSTRACT

Introduction. The early diagnosis of necrotizing enterocolitis (NEC) reduces the risk of sequelae and mortality. The GutCheck^{NEC} risk scale sought that goal.

Objective. Evaluate the validity of the GutCheck^{NEC} risk scale and compare its usefulness with a new proposal (MexRECN).

Patients and methods. Two phases, first: application of the GutCheck^{NEC} scale to 100 neonates <1500g. Second: construction of a scale based on known risk factors endorsed by experts (face validity). We determined the internal consistency (Conbrach's alpha) and content validity (factor analysis-principal components). The new MexRECN scale was applied to patients. NEC was established with Bell's criteria. The correlation between scales and outcome (NEC) (R Spearman) and their concordance (Kappa) were analyzed.

Results. Ten infants had stage II and III NEC. The correlation between the GutCheck^{NEC} scale and the outcome was moderate (R = 0.44, IC_{95%} 0.26; 0.58; p = 0.00006), 19.6% classified as high risk presented NEC. The MexRECN scale showed high internal consistency (alpha = 0.84) with 5 domains related to NEC (77% variance) and moderately correlated with the outcome (R = 0.4; IC_{95%} 0.24; 0.56, p = 0.00002). It better discriminated low-risk subjects (37/100), none with NEC. In the moderate ones, 7.7% of 26 developed NEC and for the high ones, the confirmation was 21.6%. The agreement between the scales was very low (Kappa = 0.012, p = 0.77).

Conclusion. Both scales regularly predict the outcome. Our MexRECN risk scale showed a better risk classification with greater ease of application due to its clinical nature.

KEYWORDS: necrotizing enterocolitis; risk index; predictive modeling; risk factors.

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrosante (ECN) continúa siendo un problema serio en los neonatos prematuros. Su prevención o detección en etapas tempranas evita el riesgo de muerte o secuelas intestinales.^{1,2} Actualmente, el diagnóstico precoz se basa en los hallazgos de imagen durante la fase activa de la enfermedad. Las dos modalidades aceptadas son el ultrasonido abdominal y la radiografía simple de abdomen. Esta última es considerada el "estándar de oro", además, los datos radiográficos junto con parámetros de laboratorio y signos clínicos forman parte, desde hace más de tres décadas, de la clasificación para ECN "Los criterios de Bell modificados por Walsh y Klie".³ A pesar de su

uso generalizado, este sistema solo cuenta con un valor predictivo positivo de 0.61 y sensibilidad del 75% aproximadamente.⁴

En cuanto a los factores de riesgo, se consideran tres necesarios: un intestino inmaduro colonizado por microorganismos, tener alimento en el intestino y un evento desencadenante que comprometa la integridad de la barrera intestinal. Estos tres factores de riesgo se ven influenciados por las decisiones tomadas durante la estancia del paciente en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN); sobre todo alrededor de la alimentación y los medicamentos utilizados⁽⁵⁾. Existen factores de riesgo no modificables, como lo son la edad gestacional y el peso al nacer. Por ello,

gran parte del riesgo para padecer EC� refleja las características de cada UCIN y sus cuidados o prácticas estandarizadas. Para que su detección sea lo más temprana posible, se ha propuesto la escala de riesgo GutCheck^{NEC} construida para integrar los factores de riesgo individuales para EC� y así estandarizar la comunicación del riesgo entre las transiciones de turno/guardia en cada UCIN y mejorar el diagnóstico y tratamiento basados en el riesgo individual⁶

Se elaboró reuniendo los factores de riesgo más relevantes según la evidencia y la opinión de expertos. Para validarlo se utilizó una base con el 20% de los ingresos en diversas instituciones en EE.UU. entre los años 2007 al 2011, que incluía datos de los recién nacidos como: peso al nacer <1,500 g y edad gestacional <36 semanas. La escala mostró una fiabilidad alta para su aplicación en este país (ICC = 0,97; p = 0,001), sin embargo, el principal inconveniente para su uso en países como el nuestro es la inclusión de aspectos étnicos, registro de prácticas estandarizadas, algunos resultados de laboratorio y buenos registros clínicos no siempre disponibles.

Por otro lado, la experiencia de los neonatólogos sobre esta enfermedad ha permitido tener una mejor impresión sobre el riesgo de los neonatos. Esta estimación pudiera ser más útil en la detección de neonatos con riesgo de EC� sin la necesidad de contar con algunos puntos de la escala de GutCheck^{NEC}. En este estudio analizamos la utilidad de esta escala GutCheck^{NEC} en nuestra población y comparamos la utilidad con una escala construida bajo el consenso de los neonatólogos de nuestra unidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio estuvo realizado en dos fases: en la primera aplicamos los criterios de la escala GutCheck^{NEC} en pacientes atendidos en nuestra UCIN durante el periodo del 1 marzo del 2018 al 30 de agosto de 2020 que cumplieron con los siguientes criterios de selección: neo-

natos nacidos o atendidos en nuestro hospital con un peso al nacimiento menor de 1500 gramos independientemente de su edad gestacional y sexo. Con seguimiento de al menos 28 días a partir de su nacimiento o menos si fue dado de alta por mejoría o defunción después de las 72 horas de vida. Excluimos pacientes con malformaciones congénitas severas o síndromes genéticos incompatibles con la vida, si fallecieron o fueron transferidos a otra unidad hospitalaria antes de cumplir las 72 horas de vida y sin haber desarrollado EC�.

Con una tasa de ingresos promedio de tres neonatos al mes con estas características en nuestra unidad y esperando una incidencia de EC� estimada en años previos del 30%, esperábamos alrededor de 32 casos de 108 ingresos en nuestra UCIN. De los pacientes seleccionados se colectó información sobre su peso al nacer y edad gestacional. A las 72 horas, siete días y semanalmente hasta los 28 días de vida se recolectó la información sobre los siete factores de riesgo considerados en la escala GutCheck^{NEC} (Figura 1). A cada factor de riesgo se le asignó un puntaje preestablecido; la suma de estos puntajes para la clasificación de riesgo con un rango que va de 1 a 58 puntos. Una vez cumplido un criterio de riesgo, en las calificaciones posteriores este se conservaba independientemente de la desaparición de ese factor, la excepción fue si se trató de un factor protector.

Determinamos si el neonato cursó o no con EC�. Este fue clasificado de acuerdo con "Los criterios de Bell modificados por Walsh y Klie"⁽⁷⁾ y consideramos EC� confirmada a los pacientes con estadios IIA en adelante. La segunda fase consistió en un estudio transversal de encuesta a expertos neonatólogos que cumplieron con los siguientes criterios de selección: médicos pediatras con segunda especialidad en neonatología, con más de cinco años de experiencia en el manejo de prematuros, egresados de nuestros cursos de especialización en neonatología o médicos adscritos a nuestra UCIN y que aceptaron participar en el estudio.

Figura 1. Figura adaptada con permiso de Sheila Gephart, PhD, RN y recuperada de <https://neczero.nursing.arizona.edu/sites/default/files/GutCheckNEC.pdf>

| GutCheckNEC <1500 gramos | Puntos | | | |
|---|---------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| Edad gestacional (semanas) (9 máx.) Calcule la EG en semanas al nacer basándose preferiblemente en la fecha de parto determinada por la ecografía del primer trimestre. Si no está disponible, utilice la evaluación de la edad gestacional en el momento del parto (Ballard o Dubowitz) | <28 9 puntos | 28-31 6/7 8 puntos | > 32 0 puntos | |
| Raza (2 máx.) Si el bebé es de raza afroamericana o hispana, asigne 2 puntos. Si son ambos, asigne solo 2 puntos. Si no es negro o hispano, asigne 0 puntos. | Afroamericana 2 puntos | Hispana 2 puntos | Otra raza 0 puntos | |
| Traslado(3 máx.) Si el bebé es trasladado a este centro desde otro hospital en cualquier momento después del nacimiento, asigne 3 puntos. | Si 3 puntos | No 0 puntos | | |
| Tasa de NEC en su UCIN (23 máx.) Ésta es la tasa de ECN anual calculada para bebés que pesan menos de 1500 gramos al momento del parto. Si <2%, asigne 0 puntos. Si no conoce su tasa, asuma 16 puntos. | 2- 4.99% 9 puntos | 5- 7.99% 16 puntos | 8-11.99% 19 puntos | > 12 % 23 puntos |
| Alimentación exclusiva con leche materna (0 máx.) Definido como leche materna exclusiva tanto en el día 7 como en el día 14 de vida. El volumen de leche materna que se alimenta no está definido. Si se alimenta con leche tanto el día 7 como el día 14, reste 3 puntos de la puntuación total. Los puntos no se pueden restar hasta el día de la vida 14. | Si -3 puntos | No 0 puntos | | |
| Probióticos (0 máx.) Si se ha administrado algún preparado probiótico en cualquier dosis o volumen, reste 5 puntos de la puntuación total. | Si -5 puntos | No 0 puntos | | |
| ¿Cuántas infecciones comprobadas por cultivo ha tenido el bebé desde el tercer día de vida? (6 puntos máximo) | uno 4 puntos | dos 6 puntos | No 0 puntos | |
| Historial de transfusión de glóbulos rojos empaquetados (8 máx.) Si se ha administrado alguna transfusión de glóbulos rojos, independientemente del estado de alimentación o del volumen administrado. Una vez que el bebé recibe una transfusión, a partir de ese momento se califica "sí". El mayor riesgo de ECN se asocia dentro de las 48 horas posteriores a la transfusión. Tenga especial cuidado si Hb <8 | Si 8 puntos | No 0 puntos | | |
| Hipotensión tratada con medicamentos inotrópicos (4 máx.) Si la hipotensión es grave y se administran medicamentos como dopamina, dobutamina o milrinona para tratarla, independientemente de la dosis, frecuencia o duración del tratamiento. Una vez que esto es "sí", permanece "sí". | Si 4 puntos | No 0 puntos | | |
| Acidosis metabólica (3 máx.) Después de las primeras 12 horas de vida, si el bebé experimenta acidosis metabólica, puntúe "sí". Esto se define como pH bajo asociado con bicarbonato sérico bajo (HCO3 <17) pero pCO2 normal o casi normal (pH <7,30) o lactato > 6,1 mmol / L. Si el médico que lo solicita documenta el código de "acidosis metabólica" como "sí". Considere una nueva acidosis metabólica (especialmente si las plaquetas son bajas) en un bebé con signos abdominales inespecíficos. Se ha asociado con las formas más graves de ECN. | Si 3 puntos | No 0 puntos | | |
| Califique a las 72 horas de vida y luego cada 12-24 horas. Vuelva a puntuar si se agregó un nuevo factor de riesgo y a los 7, 14, 21 y 28 días de edad. Riesgo bajo = <20 puntos, Riesgo moderado = 20-32 puntos, Riesgo alto = 33-36 puntos, Riesgo muy alto > 36 puntos (especialmente a las 72 horas de edad). Las puntuaciones suelen oscilar entre 8 y 58 puntos. | | | | |

Modificado de Gephart S, Spitzer A, Effken J, Dodd E, Halpern M, & McGrath J. Discrimination of GutCheckNEC: a clinical risk index for necrotizing enterocolitis. J Perinatol 2014; 34(6): 468-475. doi: 10.1038/jp.2014.37

Para generar los puntos de la propuesta nueva de escala realizamos una revisión en las publicaciones de los últimos 5 años en PubMed. Se determinó los 14 factores de riesgo más analizados con evidencia a favor de su asociación de riesgo. Se construyó un cuestionario con estos factores de riesgo para su puntuación por los expertos. Los expertos emitieron su opinión sobre su percepción de cuán importante eran cada factor de riesgo mostrado para el desarrollo de EC�. Esta valoración se realizó con un puntaje de 0 a 10 (mínimo a máxima importancia). La encuesta fue realizada vía electrónica por medio de formularios de Google.

Además de calificar a los factores propuestos, se les solicitó si deseaban agregar algún otro factor considerado por ellos. Una vez colectadas las evaluaciones se procedió a construir la escala MexREC� (ver adelante en análisis estadístico). Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con esta nueva escala en bajo riesgo (puntaje < 26.9 puntos), moderado (27 a 34.9 puntos)

y alto (>35 puntos). Se analizó la relación entre el riesgo estimado por la escala de MexREC� y el desenlace de los pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Fase I. Se obtuvo la distribución en frecuencias simples y relativas en porcentajes de la presencia de los ítems de riesgo de la escala de GutCheck^{NEC} entre los neonatos con EC� confirmada (estadios II y III) con aquellos sin EC� o sospecha de EC� (estadio I). Para evaluar la correlación entre el puntaje obtenido de cada neonato y su estadio de Bell final de EC� se obtuvo el coeficiente de Rho de Spearman con su intervalo de confianza al 95% (IC_{95%}).

Fase II. Elaboración de la escala. Con las puntuaciones emitidas (14 ítems) por los expertos se calculó la consistencia inter-evaluadores con el alfa de Cronbach y su IC_{95%}.

Tabla 1. Comparación de la escala GutCheckNEC según desenlace.

| | | FRECUENCIA (PORCENTAJE) | |
|---|----|-------------------------|-----------------------|
| Factores de riesgo | | Con EC� (II-III) N=10 | Sin EC� o EC� I N= 90 |
| Puntaje escala | | | |
| Edad gestacional en semanas (SEG) | | | |
| <28 | 9 | 3 (30) | 19 (21.1) |
| 28.1-31.6 | 8 | 6 (60) | 38 (42.2) |
| >32 | 0 | 1 (10) | 33 (36.6) |
| Raza | | | |
| Hispano | 2 | 10 (100) | 88 (97.7) |
| Caucásico | 0 | 0 (0) | 2 (2.2) |
| Traslado de otro hospital | 3 | 0 (0) | 1 (1.1) |
| Cultivos positivos | 4 | 3 (30) | 19 (21.2) |
| Transfusión de concentrado eritrocitario | 8 | 10 (100) | 69 (76.6) |
| Hipotensión manejada con aminos | 4 | 9 (90) | 39 (43.3) |
| Acidosis metabólica | 3 | 5 (50) | 8 (53.3) |
| Factores protectores | | | |
| Lactancia materna exclusiva | -3 | 0 (0) | 35 (38.8) |
| Ministración de probióticos | -5 | 0 (0) | 2 (2.2) |

Tabla 2. Relación entre la clasificación según la escala GutCheckNEC y el desenlace de los pacientes.

| Estadio de Bell | SIN ECN | IA | IB | IIA | IIB | IIIB | |
|------------------------|------------|-----------|-----------|----------|----------|----------|--------|
| N | 64 | 14 | | | | | N= 100 |
| Riesgo bajo | 5 (100%) | | | | | | 5 |
| Riesgo moderado | 27 (87.0%) | 2 (6.5%) | 2 (6.5%) | | | | 31 |
| Riesgo alto | 8 (61.5%) | 3 (23.1%) | 2 (15.4%) | | | | 13 |
| Riesgo muy alto | 24 (47.0%) | 9 (17.6%) | 8 (15.6%) | 3 (5.8%) | 5 (9.8%) | 2 (3.9%) | 51 |

Para determinar la presencia de factores relacionados con riesgo de ECN realizamos un análisis de componentes principales con rotación Marimax. Para asegurar la adecuación de la muestra se determinó por KML. Se extrajeron componentes con cargas de autovalor igual o mayor a 1 y cálculo del porcentaje total de varianza explicada. Los ítems fueron asignados a cada componente cuando mostraron cargas >50%. Con la escala validada en su contenido y apariencia se aplicó a los neonatos. Los puntajes obtenidos entre los neonatos con y sin ECN fueron analizados con prueba independiente de t student de dos colas y la diferencia de las medianas con su $IC_{95\%}$.

La validez concurrente con la clasificación final de ECN se realizó con prueba de correlación no paramétrica de Rho Spearman. Finalmente, la concordancia entre las escalas fue evaluada con el índice de Kappa ponderado. Los análisis se realizaron con los paquetes estadísticos JASP® 0.14 y SPSS v 24®. Consideramos un nivel de significancia estadística con valores de $p < 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS

Estudio aprobado por el comité de investigación y ética de nuestra institución, considerado como un estudio sin riesgo con folio de autorización por comité:

ENS2020T024. No requirió de consentimiento informado. Se mantuvo en todo momento la confidencialidad y el anonimato de los participantes. Los resultados obtenidos son presentados en tablas y gráficos de resumen para publicaciones. Los pacientes analizados de manera prospectiva tuvieron el beneficio de una detección oportuna y mejor atención. Los pacientes evaluados de manera retrospectiva no tuvieron beneficio directo.

RESULTADOS

Incluimos un total de 100 neonatos con peso menor de 1500 gramos de los cuales solo en 10 pacientes se diagnóstico una ECN confirmada (estadios II y III). En la Tabla 1, se presentan los factores considerados por la escala GutCheck^{NEC} según la presencia o no de ECN. En los pacientes con ECN se observó mayor frecuencia de neonatos menores de 32 semanas de gestación (SEG), el antecedente de transfusión de concentrado eritrocitario y la presencia de hipotensión manejada con aminos. Por otro lado, el grupo sin ECN fue más amantado y en dos pacientes (2.2%) se les ministró probióticos.

Con la escala de GutCheck^{NEC} 51 (51%) pacientes fueron clasificados como de alto riesgo, 13 de riesgo alto, 31 de riesgo moderado y 5 de bajo riesgo.

Tabla 3. Factores considerados por los expertos

| # Factor | Puntaje sumatorio | Media y puntuación ante la presencia |
|---|-------------------|--------------------------------------|
| 1 Baja edad gestacional | 265 | 9.1 |
| 2 Presencia de sepsis | 245 | 8.4 |
| 3 Restricción del crecimiento intrauterino | 210 | 7.2 |
| 4 Persistencia de conducto arterioso | 192 | 6.6 |
| 5 Acidosis metabólica (>12h) | 188 | 6.5 |
| 6 Madre con cervicovaginitis en 3º trimestre del embarazo | 180 | 6.2 |
| 7 Alimentación temprana con fórmula (<48h de vida) | 176 | 6.1 |
| 8 Hipotensión manejada con aminos | 165 | 5.7 |
| 9 Uso de indometacina | 151 | 5.2 |
| 10 Antecedente de exanguinotransfusión | 151 | 5.2 |
| 11 Transfusión previa de PG | 143 | 4.9 |
| 12 Neonato de sexo masculino | 133 | 4.6 |
| 13 Ingesta materna de cocaína | 130 | 4.5 |
| 14 Uso de omeprazol | 99 | 3.4 |

PG = paquete globular

La correlación entre la escala y el desenlace fue moderada con un coeficiente de Spearman de $Rho = 0.44$ (IC_{95%} 0.26 a 0.58; $p = 0.00006$), Tabla 2. Ningún paciente con riesgo bajo, moderado u alto tuvieron EC� confirmada. Entre los de muy alto riesgo la confirmación se presentó en el 19.6% (10/51).

En la construcción de nuestra escala (MexREC�), los factores considerados y sus valoraciones por los expertos se muestran en la Tabla 3. En la tabla se presentan las medias de evaluación de cada factor. El análisis de consistencia interna interevaluadores mostró ser alta con una alfa de Cronbach de 0.84 (IC_{95%}: 0.74 a. 0.91). Por otro lado, como se muestra en la Tabla 4, los factores pudieron ser agrupado en cinco dominios (fármacos, hemodinamia, infección, hipóxica e inmadurez) que explican el 77% de la varianza.

Todos los dominios relacionados a los principales mecanismos fisiopatológicos de la EC�.

El valor de las medias fue utilizado para la puntuación de la escala MexREC�, cuando el paciente presentó el factor de riesgo se le sumó ese puntaje, de lo contrario se le otorgó un valor de “cero”. El riesgo fue la suma de los puntajes alcanzados. Al calcular los puntajes de la escala a los pacientes se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre aquellos con EC� confirmada y los controles (diferencia de medias de 10.5, IC_{95%} de 3.8 a 17.3; $p = 0.002$, Figura 2).

En tabla 5 mostramos la proporción de los pacientes con y sin EC� confirmada según cada factor de riesgo. Las proporciones (porcentajes) más diferenciales se encontraron en: persistencia de conducto arterioso, antecedente de cervicovaginitis materna, hipotensión manejada con aminos, uso de indometacina, antecedente de transfusión de paquete globular y la ministración de omeprazol.

Tabla 4. Componentes de acuerdo

| 1.Fármacos | 2.Hemodinamia | | 3.Infección | | 4. Hipoxia | | 5. Inmadurez | | |
|-------------------|---------------|-----------|-------------|----------|------------|--------|--------------|--------|-------|
| Factor | Carga | Factor | Carga | Factor | Carga | Factor | Carga | Factor | Carga |
| Omeprazol | 0.8 | EST | 0.86 | Sepsis | 0.86 | RICU | 0.82 | EdGest | 0.83 |
| TPG | 8 | AcMet | 0.79 | CV3°T | 0.60 | HTA | 0.69 | ATF | 0.60 |
| Cocaína | 1 | PCA | 0.68 | | | | | | |
| Indometacina | 9 | | | | | | | | |
| Masculino | 0 | | | | | | | | |
| | 7 | | | | | | | | |
| % varianza | 35 | 13 | 12 | 9 | 8 | | | | |

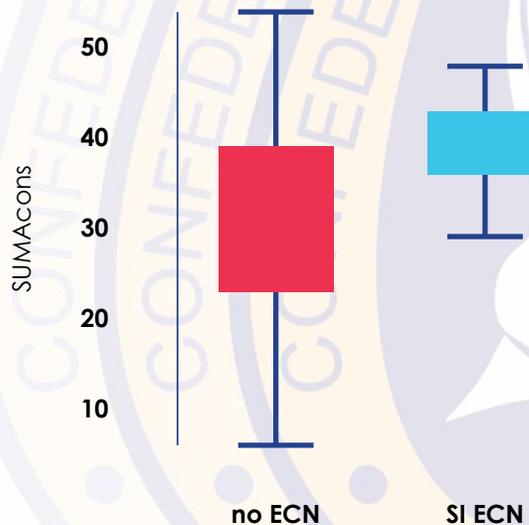
TPG= transfusión paquete globular, EST= Exsanguinotransfusión, AcMet= acidosis metabólica, PCA= persistencia de conducto arterioso, CV3°T= cervicovaginitis 3 trimestre embarazo materno, RICU= restricción del crecimiento intrauterino, HTA= hipotensión arterial, EdGest= edad gestacional, ATF= alimentación temprana con fórmula infantil.

Para determinar el nivel de riesgo para presentar ECN confirmada, los puntajes fueron agrupados como sigue: <26.9 bajo, de 27 a 34.9 moderado y >35 alto.

De acuerdo con esta clasificación la correlación encontrada fue de Rho Spearman 0.41 (0.24 a 0.56, p =0.00002).

Como se muestra en la Tabla 6, la escala en el riesgo bajo incluyó a 37 pacientes, todos sin desarrollar ECN. En el riesgo moderado quedaron 26 pacientes donde dos desarrollaron ECN (7.7%). Para el riesgo alto (37 pacientes) en el 21.6% (8/37) se confirmó una ECN. La correlación entre las escalas GutCheck^{NEC} y MexRECn fue moderada con una Rho Spearman de 0.46 (IC_{95%} 0.29 a 0.60, p = 0.0000007), sin embargo, su concordancia fue muy baja (Kappa Cohen de 0.012, p=0.77).

Figura 2. Distribución de los puntajes en la escala de MexRECn (SUMAcons) entre los pacientes con ECN confirmada (N= 10) y no (N=90). No ECN media de 29.4 +/- 10 contra si ECN 40 +/- 4, Prueba de t student -3.12, _{regl} p= 0.002.



DISCUSIÓN

La detección oportuna, entendida como la realización de un diagnóstico cuando el tratamiento aún es exitoso, de la EC� sigue siendo un reto en las unidades de cuidados intensivos neonatales.³ En un intento de alcanzar este objetivo la propuesta de la escala de GutCheck^{NEC} es promisoría.¹

En este trabajo analizamos cuán aplicable y predictora es esta escala en nuestra población. Nuestros datos nos permiten confirmar que los puntajes predicen de forma regular el desenlace. En general, los neonatos considerados como de bajo riesgo no desarrollaron EC�, pero tampoco ninguno de moderado y alto ries-

go (49%). Por otro lado, solo un 20% de los clasificados con muy alto riesgo tuvieron EC� confirmada.

La interpretación de esta observación debe ser contextualizada desde la perspectiva de a quién le es útil esta información. Si esta es observada por el equipo de salud, implicaría que la mayoría de los neonatos deben ser vigilados estrechamente. La menor vigilancia estrecha sería únicamente para los de bajo riesgo, que según esta escala serían los menos.

Por otro lado, desde la perspectiva de los pacientes (familiares) es generar preocupación en el 85% de ellos por ser considerados con riesgo moderado o alto cuando no hubo ningún caso de EC�.

Tabla 5. Comparación de la escala MexREC� según desenlace.

FRECUENCIA (PORCENTAJE)

| Factores de riesgo | Puntaje escala | Con EC� (II-III) N=10 | Sin EC� o EC� I N= 90 |
|--|-----------------------|------------------------------|------------------------------|
| Baja edad gestacional | 9.1 | 10 (100) | 90 (100) |
| Presencia de sepsis | 8.4 | 3 (30) | 19 (21.2) |
| Restricción del crecimiento intrauterino | 7.2 | 4 (40) | 23 (25.5) |
| Persistencia de conducto arterioso | 6.6 | 8 (80) | 19 (21.1) |
| Acidosis metabólica (>12h) | 6.5 | 5 (50) | 8 (53.3) |
| Cervicovaginitis 3º trimestre del embarazo | 6.2 | 3 (30) | 9 (10) |
| Alimentación temprana con fórmula (<48h) | 6.1 | 2 (20) | 3 (3.3) |
| Hipotensión manejada con aminos | 5.7 | 9 (90) | 39 (43.3) |
| Uso de indometacina | 5.2 | 1 (10) | 1 (1.1) |
| Antecedente de exanguinotransfusión | 5.2 | 0 | 0 |
| Transfusión previa de PG | 4.9 | 10 (100) | 69 (76.6) |
| Neonato de sexo masculino | 4.6 | 4 (40) | 26 (28.8) |
| Ingesta materna cocaína | 4.5 | 0 | 0 |
| Uso omeprazol | 3.4 | 5 (50) | 17 (18.8) |

PG = paquete globular

Tabla 6. Relación entre la clasificación según la escala MexREC� y el desenlace de los pacientes.

| Estadio de Bell | SIN EC� | IA | IB | IIA | IIB | IIIB | |
|------------------------|------------|-----------|-----------|----------|----------|----------|--------|
| N | 64 | 14 | 12 | 3 | 5 | 2 | N= 100 |
| Riesgo bajo | 31 (83.8%) | 3 (8.1%) | 3 (8.1%) | | | | 37 |
| Riesgo moderado | 16 (61.5%) | 6 (23%) | 2 (7.7%) | | 2 (7.7%) | | 26 |
| Riesgo alto | 17 (45.9%) | 5 (13.5%) | 7 (18.9%) | 3 (8.1%) | 3 (8.1%) | 2 (5.4%) | 37 |

La posible explicación de este resultado son las condiciones en las cuales se validó la escala GutCheck^{NEC}.¹ Esta escala incluyó riesgos determinados por estudios previos, los cuales, aunque válidos pudieran no ser aplicados en algunos países o sitios. De los factores incluidos que pudieron ser obtenidos en nuestros pacientes y quizá en muchos sitios como el nuestro son: el peso bajo y la inmadurez,⁸ donde, como se esperaba el riesgo de EC� fue mas alto en los <1500 gramos y en < 31.6 SEG. El antecedente y consecuencia de eventos hipóxico-isquémicos, traducido en datos de choque (hipotensión manejada con aminas) y presencia de acidosis metabólica.⁹ Prácticamente todos los pacientes en esta condición desarrollaron EC�.

Un factor aún controversial es el antecedente de transfusión de concentrados eritrocitarios,^{10,11} el cual también es fácil de recolectar e informar para integrarlo en la escala de GutCheck^{NEC}. Dentro de los factores protectores se puede tener la información sobre la lactancia materna^{12,13} y el uso de probióticos.^{14,15}

En particular en nuestra unidad, la primera es ofrecida en alrededor del 30% de los neonatos prematuros en la terapia intensiva; y en la segunda aún no es una terapéutica habitual. Es de comentar que los 10 neonatos con EC� confirmada no recibieron ninguna de estas dos acciones.

De los factores difíciles de obtener para el uso de la escala GutCheck^{NEC} tuvimos: el impacto de la raza, dada las características de mestizaje de nuestra población, donde todos son de alto riesgo por el origen hispano.^{16,17}

El ser un neonato trasladado de otro centro, dada la alta frecuencia de atención a neonatos nacidos en nuestro centro. El disponer de un cultivo positivo, el cual depende de las capacidades tecnológicas disponibles en cada centro; nosotros tenemos una tasa de aislamiento de alrededor del 10 al 15%.

Finalmente, la tasa de incidencia reportada en cada centro; en nuestro hospital si tenemos el registro y por tanto, accesibilidad a su uso para la aplicación de la escala. Ante esta utilidad regular de la escala GutCheck^{NEC}, construimos una propuesta basada en los conocimientos de los expertos en el manejo de estos pacientes.

Consideramos que la experiencia obtenida por el estudio y la vivencia en la atención de estos pacientes por neonatólogos certificados puede gestar un instrumento mas predictivo y apoyado en datos fácilmente obtenibles. Nuestra escala MexREC� mostró ser altamente consistente entre los expertos. Los factores y sus calificaciones fueron muy semejantes entre ellos y nos permitió generar una escala ponderada.

Los puntajes fueron más altos en los neonatos que desarrollaron ECN contra los obtenidos de los controles y los grupos de riesgo clasificaron mejor el desenlace (ECN). En los neonatos clasificados como de bajo riesgo, aumentó la proporción y conservamos la ausencia de ECN.

Con lo anterior, se evita la generación de preocupaciones no justificadas ante pacientes que muy probablemente no desarrollarán esta complicación. En los de riesgo moderado la vigilancia puede incrementarse, pero sin sobrereactar dado el riesgo de ECN en aproximadamente 7.7% (2/26).

Finalmente, en el riesgo alto la vigilancia puede ser más estrecha ante un riesgo superior al 20%. Como ventaja de nuestra escala es su carácter clínico, no es necesario ningún estudio de gabinete o de laboratorio, además de obtener la puntuación de forma inmediata, junto a la cama del paciente y en el momento que el tratante lo considere necesario.

En relación con la concordancia entre las escalas, encontramos que fue muy baja, lo cual indica una forma distinta de evaluar el riesgo. Por otro lado, las escalas mostraron una correlación moderada (Rho 40%) con lo cual, ambas muestran una tendencia a clasificar los casos en un sentido semejante (riesgos bajos con bajos y altos con altos).

Varias limitaciones deben ser consideradas para la implementación de nuestra escala en otros centros. Primero nuestro tamaño de muestra de casos con ECN fue bajo, lo cual requiere más estudios para precisar la validez de la escala. Segundo, nuestra escala aún incluye muchas variables (14 ítems), lo cual, aunque incrementa la consistencia de un instrumento, hay factores que aportan escasa información y potencialmente pudieran ser eliminados.

Escalas con máximo 10 ítems son más fáciles de recordar y aplicar, incluso idealmente esperaríamos cinco.

Tercero, es necesario su replicación en otros centros para evaluar la consistencia de nuestros resultados y quizá evaluar modificaciones a la misma.

CONCLUSIONES

La escala GutCheck^{NEC} mostró ser moderadamente predictiva de un desenlace de ECN. En los pacientes con bajo riesgo predijo correctamente ausencia para el desarrollo de ECN, pero en los pacientes clasificados como moderados y alto riesgo, sobrevaloró este, dado que ninguno desarrolló ECN.

Para los clasificados en muy alto riesgo, su predicción fue aceptable (20% de valor predictivo positivo).

Nuestra escala MexRECN mostró alta consistencia interna, validez aparente y contenido. Permitió una mejor clasificación del riesgo con respecto al desenlace de ECN. Más pacientes fueron catalogados como bajo riesgo sin presencia de ECN. Los riesgos moderado y alto se relacionaron con mayor probabilidad de desarrollar NEC. La escala es clínica y fácil de aplicar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gephart S, Spitzer A, Effken J, Dodd E, Halpern M, & McGrath J. Discrimination of GutCheckNEC: a clinical risk index for necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2014; 34(6): 468-475. doi: 10.1038/jp.2014.37
2. Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Future. *Neonatology* 2020; 1-5. doi: 10.1159/000506866
3. D'Angelo G, Impellizzeri P, Marseglia L, Montalto A, Russo T & Salamone I, et al. Current status of laboratory and imaging diagnosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Ital J Ped* 2018; 44(1). doi: 10.1186/s13052-018-0528-3
4. Juhl S, Hansen M, Fonnest G, Gormsen M, Lambaek I & Greisen G. Poor validity of the routine diagnosis of necrotising enterocolitis in preterm infants at discharge. *Acta Paediatr* 2016; 106(3): 394-398. doi: 10.1111/apa.13541

5. Cotten C. Modifiable Risk Factors in Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol* 2019; 46(1): 129-143. doi: 10.1016/j.clp.2018.10.007
6. Gephart S, Wetzel C & Krisman B. Prevention and Early Recognition of Necrotizing Enterocolitis. *Adv Neonatal Care* 2014 14(3), 201-210. doi: 10.1097/anc.0000000000000063
7. Walsh M & Kliegman R. Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33(1): 179-201. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)34975-6](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)34975-6)
8. Muller M, Paul T & Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. *J Neo-Perinatal Med* 2016; 9(3): 233-242. <https://doi.org/10.3233/npm-16915130>
9. Samuels N, van de Graaf R, de Jonge R, Reiss I & Vermeulen M. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatrics* 2017; 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0847-3>
10. Rai S, Sidhu A and Krishnan R. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis re-evaluated: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatal Med* 2018; 46(6):665-676. doi: 10.1515/jpm-2017-0048
11. LaGamma E. Do Transfusions Cause Necrotizing Enterocolitis? Evidence and Potential Mechanisms. *Breastfeeding Med* 2018; 13(S1): S-20-S-22. doi: 10.1089/bfm.2018.29082.efl
12. Cacho N, Parker L and Neu J. Necrotizing Enterocolitis and Human Milk Feeding. *Clin Perinatol* 2017;44(1):49-67. doi: 10.1016/j.clp.2016.11.009.
13. Maffei D and Schanler R. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis! *Sem Perinatol* 2017; 41(1): 36-40. doi:
14. Trivić I, Mlakar A and Hojsak I. The Role of Probiotics in the Prevention of Necrotizing Enterocolitis. *Current Ped Rev* 2019;15(2):88-91. doi:
15. Underwood M. Probiotics and the prevention of necrotizing enterocolitis. *J Ped Surg* 2019; 54(3): 405-412. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.016.
16. Jammeh M, Adibe O, Tracy E, Rice H, Clark R, Smith P & Greenberg R. Racial/ethnic differences in necrotizing enterocolitis incidence and outcomes in premature very low birth weight infants. *J Perinatol* 2018;38(10): 1386-1390. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0184-x>
17. Janevic T, Zeitlin J, Auger N, Egorova N, Hebert P, Balbierz A & Howell E. Association of Race/Ethnicity with very preterm neonatal morbidities. *JAMA Ped* 2018; 172(11): 1061. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.2029>



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Comportamiento del peso e índice de la masa corporal durante la pandemia por COVID 19

Weight behavior and body mass index during the pandemic by COVID 19.

Pacheco-Y Orozco, Farid Adán¹
Muench-Spitzer, Alejandra Ivette²
Contreras-Capetillo, Darling Adriana³
Ramírez-Heredia, Teresa Aurora⁴
Millán-De Malavé, Yáis⁵
Pérez-Vidal, Enrique⁶

Autor correspondiente:

Pacheco-Y Orozco, Farid Adán, Hospital Médica Tabasco,
Dirección postal:
Paseo Tabasco 808, C-402, Col. Jesús García, Villahermosa, Tabasco, México. CP: 86080.
Teléfono:
993 3181654,
Dirección electrónica:
faridadan@hotmail.com

RESUMEN

Introducción. Una de las tareas más importantes del pediatra es vigilar el crecimiento y desarrollo de sus pacientes. Durante la pandemia, notamos una tendencia hacia el incremento en peso por lo que reunimos los expedientes de dos años previos a la pandemia y uno durante ésta, con el fin de corroborar la observación.

Material y métodos. Estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal del total de pacientes de 4 médicos de atención privada entre junio del 2018 y mayo del 2021. La evaluación estadística incluyó ANOVA y comparaciones por parejas de Tukey con intervalo de confianza del 95%.

Resultados. 109 pacientes fueron analizados. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el peso e índice de masa corporal entre el año de pandemia y el inmediato anterior y no significativas comparando los dos años prepandemia entre sí. Este aumento se correlacionó con el período de observación y no con el género o grupo etario.

Discusión. La mayor parte de la población estudiada fueron pacientes en edad preescolar y escolar, cuya alimentación, actividad física, tiempos en pantalla, consultas médicas, etc., es decidido y/o supervisado por un tercero. Por otra parte, las medidas de restricción y aislamiento se relacionaron con una reducción en el número de revisiones pediátricas lo que repercutió en una menor vigilancia nutricional y la limitación para realizar intervenciones oportunas.

Conclusión. El confinamiento de la población mexicana durante la pandemia COVID-19 ha modificado los hábitos saludables que incrementaron el peso e IMC de nuestros pacientes.

PALABRAS CLAVE: peso corporal; Índice de masa corporal; obesidad; sobrepeso; Covid-19.

ABSTRACT

Introduction: One of the most important tasks of the pediatrician is monitoring the growth and development of his patients. During the pandemic, we noticed a trend towards increase in weight, so we gathered the files from two years prior to the pandemic and one during it, in order to corroborate this observation.

Material and methods: Descriptive, retrospective, longitudinal study of the total number of patients from 4 private care physicians between June 2018 and May 2021. Statistical assessment included ANOVA and Tukey pairwise comparisons with 95% confidence interval.

Results: 109 patients were analyzed. Statistically significant differences for weight and body mass index were found between the pandemic year and the immediately preceding and not significant ones comparing the two pre-pandemic years with each other. This increase correlates with the observation period and not with gender or age group.

Discussion: Most of the population studied were preschool and school-age patients, whose diet, physical activity, screen times, medical consultations, etc., is decided and / or supervised by a third party. In addition, restriction and isolation measures were associated with a reduction in the number of pediatric check-ups, which resulted in lower nutritional surveillance and limitation for timely interventions.

Conclusions: The confinement of the Mexican population during the COVID-19 pandemic has modified the healthy habits that increased the weight and BMI of our patients.

KEYWORDS: body weight; body mass index; obesity; overweight; Covid-19.

INTRODUCCIÓN

Con el objetivo de evitar la diseminación del virus SARS CoV-2 causante de la pandemia COVID 19, durante el 2020 se tomaron múltiples medidas en nuestro país. Tan solo entre el 16 y el 27 de marzo del 2020 se publicaron en el Diario Oficial de La Federación (DOF) 52 acuerdos, entre ellos, la suspensión de clases en el sistema educativo nacional, la suspensión de actividades administrativas en todos los niveles de gobierno, el cierre de espacios públicos y comerciales, el reconocimiento por parte del Consejo de Salubridad General de la epidemia por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) en México, así como el ACUERDO por el que se establecen las acciones preventivas que de-

ben implementarse para la mitigación y control de la enfermedad. El sobrepeso y obesidad han sido motivo de preocupación durante la pandemia COVID 19 por ser considerados factores de riesgo para cursar con una enfermedad grave por coronavirus, incluso en niños y adolescentes. Se trata de entidades nosológicas multifactoriales y el rápido aumento en su prevalencia pudo obedecer a factores ambientales tales como, hábitos alimentarios poco saludables, incremento en el tiempo frente a dispositivos electrónicos, sedentarismo y disminución de la actividad física.¹

Derivada de esta preocupación se han publicado múltiples estudios en todo el mundo como los que comentaremos a continuación.

En Cataluña, España, se realizó una encuesta a 3,464 niños menores de 17 años en la cual se revisaron los hábitos dietéticos, de sueño, actividad física y uso de TV y dispositivos electrónicos antes y después del confinamiento. Encontraron una reducción significativa en los buenos hábitos dietéticos, retraso en la hora de dormir e incremento de los trastornos del sueño después del confinamiento.² Un estudio similar, también en España, mostró una reducción significativa de la actividad física en niños de entre 8 y 16 años.¹ En Verona, Italia, se estudiaron 41 niños y adolescentes de entre 6 a 18 años, detectando un incremento en el consumo de frutas, papas fritas, carnes rojas y bebidas azucaradas, así como en tiempo de sueño y uso de pantallas electrónicas y una disminución en las actividades deportivas.³ Una encuesta numerosa entre 10,000 jóvenes chinos recabó el peso y estilos de vida rutinarios antes de la pandemia y durante el confinamiento por COVID 19. Detectaron un aumento significativo en el IMC y en la prevalencia de sobrepeso/obesidad, especialmente en estudiantes de secundaria. Reportan también que los patrones de actividad, ejercicio, sueño y el tiempo de uso de pantallas cambiaron significativamente.⁴ Estudios semejantes a éstos se publicaron en Holanda,⁵ Chile,⁶ Brasil⁷ y Estados Unidos de América.⁸

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido un patrón de crecimiento estándar para la raza humana en el que incluye a los diversos grupos raciales y étnicos representativos del mundo. Estos datos están plasmados en gráficas de crecimiento y otras herramientas. A partir del 2007, la OMS ofrece el software Anthro para el uso y aplicación de los estándares de crecimiento de los niños del mundo. Con estas herramientas se puede dar seguimiento y vigilancia a la evolución del peso, la talla y el IMC a través del tiempo. El sistema de clasificación en Anthro calcula el estado nutricional actual de un niño(a) con valores de puntaje Z o desviación estándar (DE) y ha sido recomendado por la OMS por su capacidad de descripción del estado nutricional incluyendo los puntos

extremos de la distribución, además de que permiten el cálculo de estadísticas descriptivas, es decir, medias y DE de los puntajes Z.⁹

En México hay pocas publicaciones científicas que asocien los cambios en hábitos durante la pandemia y el incremento de peso en niños, al menos desde un enfoque descriptivo. En una carta al editor de la Revista de Salud Pública de México se menciona una encuesta a 427 adultos de distintos estados en México, a través de un formulario de Google.¹⁰ Los autores reportan un alarmante incremento del comportamiento sedentario a causa del confinamiento en este grupo estudiado. Por otra parte, el Instituto Belisario Domínguez, órgano del senado encargado de realizar investigaciones estratégicas sobre el desarrollo nacional, publicó estudio bibliográfico donde se documenta el incremento del sobrepeso y obesidad en México, cada vez mayor, lo que se relaciona no solo con el riesgo de desarrollar diabetes e hipertensión, sino con COVID 19 severo.¹¹ Con el objetivo de documentar la observación empírica del incremento del peso en la población pediátrica atendida, recabamos los pesos e índices de masa corporal registrados en las consultas realizadas durante la pandemia para compararlos con los datos previos de los dos años inmediatos anteriores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal, comparativo, inter observador. Se revisaron el total de expedientes de pacientes que 4 médicos de atención privada pediátrica atendieron, por cualquier motivo de consulta, durante los periodos comprendidos entre el 01 de junio del 2018 al 31 de mayo del 2021. Los criterios de inclusión fueron pacientes con expedientes en los que se registraron al menos dos consultas, con diferencia mínima de dos meses entre cada medición, durante tres años consecutivos. Debían estar incluidos los registros del peso y la talla obtenidos de forma estandarizada: utilizando el mismo equipo (báscula, infantómetro y estadímetro), la antropometría realizada

por la misma persona, con el paciente sin ropa o solo con pañal limpio o calzoncillos. Los criterios de exclusión fueron pacientes sin expediente y sin registro de peso o talla, con menos de las mediciones mínimas establecidas, que hayan sido pesados o medidos con ropa o calzado y/o por personas diferentes. Los criterios de no inclusión fueron expedientes de niños con diagnóstico de enfermedades que se asocian a pérdida de peso o causen desnutrición, además de los pacientes con obesidad al inicio del estudio. Las variables que fueron registradas fueron: número de identificación, fecha de nacimiento, género, fecha de consulta, peso, talla y observador. Se tomaron los pesos y tallas de cada registro para obtener el índice de masa corporal (IMC).

Los registros obtenidos fueron agrupados por observador y por período de la siguiente forma: período uno del 01 de junio del 2018 al 31 de mayo del 2019 (dos años prepandemia), período 2 del 01 de junio del 2019 al 31 de mayo del 2020 (un año prepandemia) y período 3 del 01 de junio del 2020 al 31 de mayo del 2021 (año en pandemia). Con los registros obtenidos se efectuaron los cálculos antropométricos con en el software Anthro versión 3.2.2 para pacientes de hasta 5 años, y Anthro Plus versión 1.0.4, para los pacientes mayores de 5 años. Este software es de uso libre de-

Figura 1. Distribución de los registros para el estudio.



sarrollado por la Organización Mundial de la Salud. Además, los registros obtenidos se analizaron de forma individual para cada médico y en conjunto, comparando el peso y el IMC con el software Minitab 17™. La evaluación estadística incluyó análisis de ANOVA univariado y de dos factores, así como comparaciones por parejas utilizando el método de Tukey con un intervalo de confianza del 95%.

Tabla 1. Características de la población estudiada.

| | Investigador 1 | Investigador 2 | Investigador 3 | Investigador 4 | Total |
|-----------------------------------|---|--|---|---|--|
| Número de expedientes (pacientes) | 32 | 29 | 35 | 13 | 109 |
| Género masculino | 20 | 14 | 19 | 8 | 61 |
| Género femenino | 12 | 15 | 16 | 5 | 48 |
| Edad en años a la última cita | 5 +/-2 (media) 2 (mínimo) 13 (máximo) | 3 +/-1 (media) 2 (mínimo) 5 (máximo) | 6 +/-4 (media) 2 (mínimo) 16 (máximo) | 4 +/-2 (media) 2 (mínimo) 11 (máximo) | 5 +/-3(media) 2 (mínimo) 16 (máximo) |

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 2. Registros evaluados por investigador y período.

| | Investigador 1 | Investigador 2 | Investigador 3 | Investigador 4 | Total |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| Período 1 | 185 | 146 | 138 | 54 | 523 |
| Período 2 | 146 | 140 | 127 | 39 | 452 |
| Período 3 | 88 | 68 | 79 | 32 | 267 |
| Total | 419 | 354 | 344 | 125 | 1242 |

Fuente: Hoja de recolección de datos.

RESULTADOS

De los 739 expedientes obtenidos 116 cumplieron los criterios de inclusión y se eliminaron 7 por no inclusión (Figura 1). De estos 109 expedientes de pacientes, 61 corresponden al género masculino y 48 al femenino. La edad promedio es de 5 años (+/- 2), con edad mínima de 2 años y máxima de 16 (Tabla 1). Los registros correspondientes a esos 109 pacientes obtenidos por período fueron: 523 para el período 1, 452 del período 2 y 267 para el período 3 (Tabla 2). Al comparar por parejas de Tukey entre el peso y el año de estudio de los registros de cada observador con un intervalo de confianza del 95% encontramos diferencias entre el período 1 y el 2, no estadísticamente significativas; sin embargo, al comparar el período 2 con el 3 si hay diferencias estadísticamente significativas,

tanto intra observador como inter observador (Tabla 3). Al comparar por parejas de Tukey entre el índice de masa corporal y el año de estudio de cada observador con un intervalo de confianza del 95% no encontramos diferencias estadísticamente significativas (Tabla 4).

Al usar el software Anthro de la OMS clasificamos a los pacientes y los registros de sus citas de control en 3 categorías: 1) Aquellos cuyos valores se mantienen por debajo de una desviación estándar en relación al peso y/o al índice de masa corporal; 2) aquellos cuyos valores se encuentran entre una desviación estándar por debajo y una desviación estándar por arriba del peso y/o del índice de masa corporal y, 3) aquellos cuyos valores se encuentran una desviación estándar por arriba del peso y/o del índice de masa corporal.

Tabla 3. Comparaciones por parejas de Tukey para el peso (mediana) y año de estudio.

| | Investigador 1 | Investigador 2 | Investigador 3 | Investigador 4 | Total |
|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------|
| Período 1 vs período 2 | 11.6 | 8 | 12.9 | 10.175 | 0.1 |
| Período 2 vs período 3 | 13.085 | 10.1 | 14 | 14.5 | 0.016* |
| Período 3 | 16.95 | 13.3 | 17.1 | 18.7 | NA |

Fuente: Fuente: Análisis ANOVA. * Estadísticamente significativo NA: No aplica.

Tabla 4. Comparaciones por parejas de Tukey para el IMC (mediana) y año de estudio.

| | Investigador 1 | Investigador 2 | Investigador 3 | Investigador 4 | Total |
|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| Periodo 1 vs periodo 2 | 16.2634 | 16.0698 | 16.4469 | 16.3954 | 0.211 |
| Periodo 2 vs periodo 3 | 15.8303 | 16.8080 | 16.2197 | 16.16 | 0.305 |
| Periodo 3 | 16.2292 | 16.0209 | 16.0493 | 17.2024 | NA |

Fuente: Análisis ANOVA. NA: No aplica.

Estos valores fueron comparados entre cada período por pacientes o por registros (Tabla 5, pacientes; Tabla 6, registros). En estas tablas podemos observar que tanto en pacientes o sus registros hay un descenso en los valores por debajo de 1 desviación estándar conforme avanza el tiempo con el consecuente incremento en los valores por arriba de 1 desviación estándar. Este fenómeno es más marcado entre el período 2 al 3 que entre el período 1 al 2. Con puntuación Z de Anthro estos cambios son estadísticamente significativos (Tabla 7). La gráfica 1 nos muestra el comportamiento del peso entre el período 1 y 2 y cómo se incrementa en el período 3. Este comportamiento no

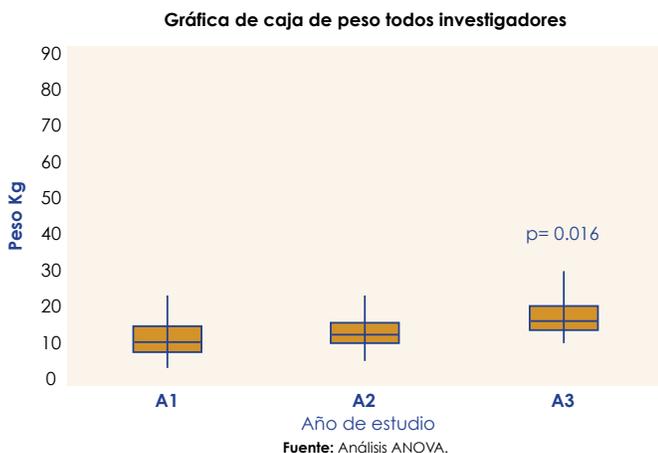
es equivalente con el IMC (Gráfica 2) donde este valor permanece estable a lo largo del tiempo. Al realizar análisis de varianza de dos factores (género y periodo) para el peso, el IMC y sus puntajes Z; podemos observar que sí hay varianza por período y no por género, es decir que el aumento de peso se correlaciona con el período de observación y no con el género (Tabla 8).

DISCUSIÓN

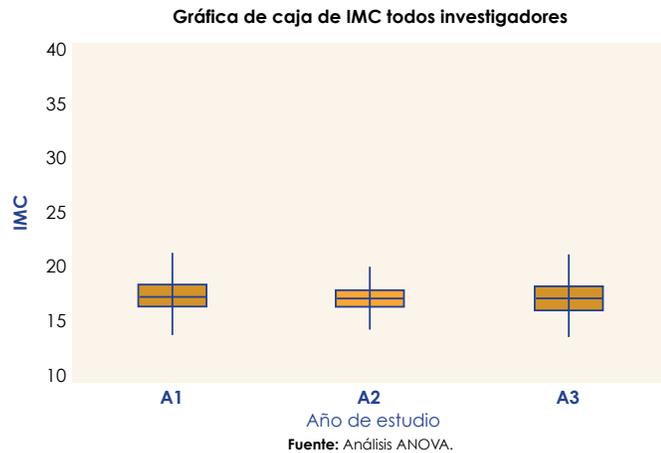
El confinamiento de la población mexicana durante la pandemia COVID-19 ha generado modificaciones en los hábitos alimentarios con aumento en la ingesta de alimentos de mayor densidad calórica, disminución de la actividad física, cese de actividades escolares y deportivas, aumento en el uso de pantallas y otros, asociados con el sedentarismo, obesidad y trastornos del sueño.

Estas condiciones también han sido documentadas en otros países.⁴⁻⁸ Probablemente la revisión más reciente y de más largo plazo de más de 8000 niños llevado a cabo en cuatro períodos distintos en el mismo centro educativo, tres prepandemia (2005, 2009 y 20014) comparados con marzo del 2022 (pandemia) evidencia una prevalencia de sobrepeso y obesidad desbordada durante la pandemia.¹² A semejanza de los reportes internacionales, la mayor parte de la población de nuestro estudio, son niños en edad preescolar

Gráfica 1. Gráfica de caja con los datos de peso (mediana) de todos los investigadores por año de estudio.



Gráfica 2. Gráfica de caja con los datos de índice de masa corporal (mediana) de todos los investigadores por año de estudio.



y escolar (Tabla 1). Estos segmentos resultaron de los más aislados durante el periodo referido, ya que sus actividades principales como el estudio y otras actividades extraescolares fueron suspendidas dadas las condiciones de confinamiento.

Es importante tomar en cuenta que los pacientes de esta edad dependen completamente de sus padres o cuidadores principales en hábitos higiénico-dietéticos, culturales y sociales. En este sentido, la alimentación, la actividad física, los tiempos en pantalla, las consultas médicas, etc. son aspectos que regularmente

deben ser decididos y/o supervisados por un tercero. Las medidas de restricción y aislamiento social se relacionaron con una disminución en la frecuencia de atención clínica en consultorio, como puede apreciarse en la tabla 2, una reducción en el número de revisiones pediátricas conforme avanza la pandemia por COVID-19. Esto pudo deberse que durante el aislamiento el número de cuadros infecciosos disminuyó y las consultas de niño sano no fueron prioritarias, lo cual repercutió en una menor vigilancia nutricional de los pacientes y la limitación para realizar intervenciones oportunas.

Durante el análisis de la información, notamos que las gráficas con puntuaciones Z presentan registros más sensibles que aquellas que usan percentiles. Esto se ve reflejado en las diferencias entre las tablas 3 y 4 comparadas contra las 5 y 6 ya que, en las primeras, observamos una tendencia hacia el aumento en el peso de los pacientes, no así en el IMC; lo que difiere de lo observado en las tablas 5 y 6 en las que podemos comprobar que hubo varianza significativa en ambas variables, reflejando una evolución franca hacia el sobrepeso. Parece ser más recomendable llevar el registro pondero-estatural de los pacientes tomando en cuenta el puntaje Z tanto para peso como para índice de masa corporal, siendo de gran ayuda el software Anthro de la OMS.

Tabla 5. Comparación del número de pacientes por categoría y por periodo en desviaciones estándar de la OMS.

| Categoría | 2018-2019 n (%) | | 2019-2020 n (%) | | 2020-2021 n (%) | |
|-----------------|-------------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|
| | Peso | IMC | Peso | IMC | Peso | IMC |
| > -1 DE | 13 (11.92%) | 6 (5.5%) | 9 (8.25%) | 1 (0.91%) | 6 (5.5%) | 0 (0%) |
| -0.99 y 0.99 DE | 86 (78.89%) | 81 (74.31%) | 84 (77.06%) | 87 (79.81%) | 79 (72.47%) | 72 (66.05%) |
| > 1 DE | 10 (9.17%) | 22 (20.18%) | 16 (14.67%) | 21 (19.26%) | 24 (22.01%) | 37 (33.94%) |
| Total | 109 (100%) | | | | | |

Fuente: Análisis de datos.

Es importante notar que, a lo largo de los 3 periodos de estudio, la migración de pacientes fue hacia el sobrepeso u obesidad solo en el período de confinamiento por la pandemia. Durante el periodo 1 registramos un 5.5% de pacientes con IMC >- 1DE, durante el periodo 2 disminuyó a 0.91% y para el periodo 3 a 0%. Estos pacientes están cambiando a los grupos de mayor peso. Por otro lado, el porcentaje de pacientes con IMC dentro de -0.99 y 0.99 DE pasaron de 74.31% a 79.81% y a 66.05% en los periodos 1, 2 y 3 respectivamente. Esto significa que el año prepandemia se cumplía el objetivo de tener más pacientes en el grupo con IMC ideal y que para el año de pandemia bajó a expensas de que los pacientes fueron al grupo de sobrepeso u obesidad. Finalmente, para el rango de >1DE los porcentajes cambiaron de 20.18% a 9.26% y a 33.94% respectivamente. Nuevamente, mientras no hubo confinamiento, el porcentaje de pacientes con IMC ideal se vio aumentado mientras que durante el año de pandemia disminuyó, mostrando una clara migración hacia los parámetros de sobrepeso u obesidad.

No pudo realizarse el análisis de varianza multivariado (período por grupo etario) ya que los grupos etarios deberían quedar conformados por grupos equidistantes, pero ninguna combinación pudo permitir comparar grupos ya que no había suficientes pacientes

entre 14 y 16 años. Al dejar el grupo de mayor edad con mayor número de registros hubo diferencia en los grupos de menor edad que no se corroboró con puntaje Z. Dado que este acomodo fue artificial y en sí el estudio nos demostró que los valores Z son más confiables concluimos que no hubo un grupo etario donde se demostrara varianza significativa a diferencia del estudio de Salman donde fueron los niños menores de 11 años donde se registró el incremento más significativo.¹²

En un estudio reciente, semejante a nuestro trabajo, realizado en Argentina,¹³ se estudiaron los cambios en el índice de masa corporal de niños entre 6 y 9 años; además de detectarse un aumento similar al reportado en nuestro trabajo, estos cambios no se restituyeron aunque las medidas restrictivas cesaron, concluyendo que “los efectos del confinamiento pandémico podrían ser difíciles de revertir”, lo cual debería alertarnos para dar seguimiento a los pacientes que aumentaron su peso durante la pandemia.

Conclusiones semejantes se enfatizan en un artículo de revisión destacando que corresponde al grupo médico: “el asesoramiento familiar, el asesoramiento nutricional y la educación dietética... para mantener un estilo de vida saludable”.¹²

Tabla 6. Comparación del número de registros por categoría y por período en desviaciones estándar de la OMS.

| Categoría | 2018-2019 n (%) | | 2019-2020 n (%) | | 2020-2021 n (%) | |
|-----------------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|
| | Peso | IMC | Peso | IMC | Peso | IMC |
| > -1 DE | 60 (11.47%) | 51 (9.75%) | 43 (9.51%) | 31 (6.85%) | 20 (7.49%) | 18 (6.74%) |
| -0.99 y 0.99 DE | 396 (75.71%) | 384 (73.42%) | 359 (79.42%) | 342 (75.66%) | 186 (69.66%) | 174 (65.16%) |
| > 1 DE | 67 (12.81%) | 88 (16.82%) | 50 (11.06%) | 79 (17.47%) | 61 (22.84%) | 75 (28.08%) |
| Total | 523 (100%) | | 452 (100%) | | 267 (100%) | |

Fuente: Análisis de datos.

Tabla 7. Análisis de varianza en puntaje Z (desviaciones estándar) comparando el peso o el IMC por período.

| Categoría | Periodo 1 vs Periodo 2 | Periodo 2 vs Periodo 3 |
|-------------------|------------------------|------------------------|
| Peso en puntaje Z | 0.001 | 0.00002 |
| IMC en puntaje Z | 0.01 | 0.0003 |

Fuente: Análisis ANOVA.

entre 14 y 16 años. Al dejar el grupo de mayor edad con mayor número de registros hubo diferencia en los grupos de menor edad que no se corroboró con puntaje Z. Dado que este acomodo fue artificial y en sí el estudio nos demostró que los valores Z son más confiables concluimos que no hubo un grupo etario donde se demostrara varianza significativa a diferencia del estudio de Salman donde fueron los niños menores de 11 años donde se registró el incremento más significativo.¹²

En un estudio reciente, semejante a nuestro trabajo, realizado en Argentina,¹³ se estudiaron los cambios en el índice de masa corporal de niños entre 6 y 9 años; además de detectarse un aumento similar al reportado en nuestro trabajo, estos cambios no se restituyeron aunque las medidas restrictivas cesaron, concluyendo que “los efectos del confinamiento pandémico podrían ser difíciles de revertir”, lo cual debería alertarnos para dar seguimiento a los pacientes que aumentaron su peso durante la pandemia.

Conclusiones semejantes se enfatizan en un artículo de revisión destacando que corresponde al grupo médico: “el asesoramiento familiar, el asesoramiento nu-

tricional y la educación dietética... para mantener un estilo de vida saludable”.¹² Los autores enfatizan que, dado que el sobrepeso y la obesidad no son enfermedades infecciosas, “los padres se acercan al pediatra bastante tarde en el proceso de la enfermedad”.

Dadas las características epidemiológicas del virus SARS-CoV2 y su probable permanencia prolongada, debemos hacer las siguientes propuestas:

- Educación a los familiares sobre alimentación saludable y con menor contenido calórico. Proponer mejores opciones e invitarlos a que junto con sus hijos preparen los alimentos como estrategia para mejorar su aceptación.
- Recomendar actividad física familiar diaria, con bajo riesgo de contagios como caminar alrededor de su domicilio, ciclismo, realizar excursiones o senderismo al aire libre, y actividades en casa como saltar la cuerda o bailar, rutinas de entrenamiento funcional para adolescentes.
- Limitar el uso de gadgets electrónicos para ocio de acuerdo con la edad tal como lo recomienda la Academia Americana de Pediatría.¹⁴
- Estimular el hábito de lectura en papel en escolares y adolescentes para disminuir tiempo en pantalla.

Tabla 8. Análisis de varianza de dos factores para el peso, IMC, puntaje Z del peso y puntaje Z del IMC

| | Valor de p para el peso | Valor de p para el IMC | Valor de p para puntaje Z de peso | Valor de p para puntaje Z del IMC |
|----------------|-------------------------|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Género | 0.06 | 0.1 | 0.05 | 0.2 |
| Periodo | 0.004 | 0.16 | 0.02 | 0.04 |

Fuente: Análisis ANOVA.

- Sugerir a los padres establezcan actividades cotidianas de apoyo en el hogar a los hijos de acuerdo con su edad, como son: barrer, trapear, lavar baños, lavar trastes, recoger la basura, acomodar su ropa, etc., con el fin de contrarrestar la ansiedad y compulsión por comer.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Medrano M, Cadenas-Sanchez C, Oses M, Arenaza L, Amasene M, Labayen I. Changes in lifestyle behaviours during the COVID-19 confinement in Spanish children: A longitudinal analysis from the MUGI project. *Pediatr Obes.* 2021;16(4):1-11. doi:10.1111/ijpo.12731
2. Ventura PS, Ortigoza AF, Castillo Y, et al. Children's health habits and covid-19 lockdown in catalonia: Implications for obesity and non-communicable diseases. *Nutrients.* 2021;13(5):1-12. doi:10.3390/nu13051657
3. Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, et al. Effects of COVID-19 Lockdown on Lifestyle Behaviors in Children with Obesity Living in Verona, Italy: A Longitudinal Study. *Obesity.* 2020;28(8):1382-1385. doi:10.1002/oby.22861
4. Yang S, Guo B, Ao L, et al. Obesity and activity patterns before and during COVID-19 lockdown among youths in China. *Clin Obes.* 2020;10(6):1-7. doi:10.1111/cob.12416
5. Velde G, Lubrecht J, Arayess L, et al. Physical activity behaviour and screen time in Dutch children during the COVID-19 pandemic: Pre-, during- and post-school closures. *Pediatr Obes.* 2021;16(9):1-7. doi:10.1111/ijpo.12779
6. Patterson RR, Sornalingam S, Cooper M. Tackling childhood obesity in the wake of covid-19: lessons from Chile. *BMJ.* 2021;373: n1338. doi:10.1136/bmj.n1338
7. Ribeiro KDDS, Garcia LRS, Dametto JFDS, Assunção DGF, Maciel BLL. COVID-19 and Nutrition: The Need for Initiatives to Promote Healthy Eating and Prevent Obesity in Childhood. *Childhood Obesity.* 2020;16(4):235-237. doi:10.1089/chi.2020.0121
8. Jenssen BP, Kelly MK, Powell M, Bouchelle Z, Mayne SL, Fiks AG. Covid-19 and changes in child obesity. *Pediatrics.* 2021;147(5). doi:10.1542/peds.2021-050123
9. Organización Mundial de la Salud. Manual WHO Anthro Para Computadoras Personales. Vol 3.; 2009.
10. Flores-Olivares LA, Cervantes-Hernández N, Quintana-Medias E. Actividad Física y Estilo de Vida Sedentario En Adultos , Cambios Durante El Confinamiento Por La Pandemia de Covid-19. Vol 63.; 2021.
11. Kánter Coronel I. México : Un cambio de estrategia para su erradicación. *Mirada Legislativa.* 2021;(197):1-24.
12. Jha S, Mehendale AM. Increased Incidence of Obesity in Children and Adolescents Post-COVID-19 Pandemic: A Review Article. *Cureus.* Published online September 20, 2022. doi:10.7759/cureus.29348
13. Azrak MÁ, Fasano MV, Avico AJ, et al. Prolonged body weight gain, lifestyle changes and health-related quality of life in children during the COVID-19 pandemic lockdown: A follow-up study. *Eur J Clin Nutr.* Published online December 12, 2022. doi:10.1038/s41430-022-01252-w
14. American Academy Of Pediatrics. Nuestra posición con respecto al tiempo para estar frente a una pantalla. Published 2016. <https://www.healthychildren.org/spanish/family-life/media/paginas/where-we-stand-tv-viewing-time.aspx>



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

¿COVID-19, autoinmunidad, inmunodeficiencia y qué más...?

COVID-19, autoimmunity, immunodeficiency and what else...?

Autor correspondiente:

Dra. Nora Ernestina
Martínez Aguilar.
Pediatría, Inmunología
Clínica y Alergia.

RESUMEN

Hoy en día, después de algunos años de pandemia, seguimos aprendiendo de este virus y aún existen varios cabos sueltos. Sin embargo, si tratamos de entender un poco de su estructura sea más fácil conocer el porqué de su volubilidad, mutabilidad y gran abanico de manifestaciones clínicas. De esta forma, comentaremos algunos detalles de la estructura viral y los fragmentos que se combinan con las proteínas o se ven implicados en diferentes rutas metabólicas cuando el virus entra a nuestro organismo y las alteraciones inmunológicas que pueden producirse.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2, COVID-19, autoinmunidad, inmunodeficiencia, autoinflamación.

ABSTRACT

Nowadays, after a few years of the pandemic, we are still learning about this virus and there are still several loose ends. However, if we try to understand a bit of its structure, it will be easier to understand the reason for its fickleness, mutability and wide range of clinical manifestations. In this way, we will comment on some details of the viral structure and the fragments that are combined with proteins or are involved in different metabolic pathways when the virus enters our body and the immunological alterations that can occur.

KEYWORDS: SARS-CoV-2, COVID-19, autoimmunity, immunodeficiency, autoinflammation.

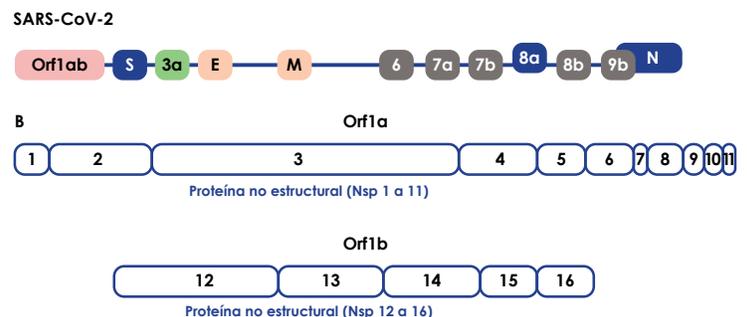
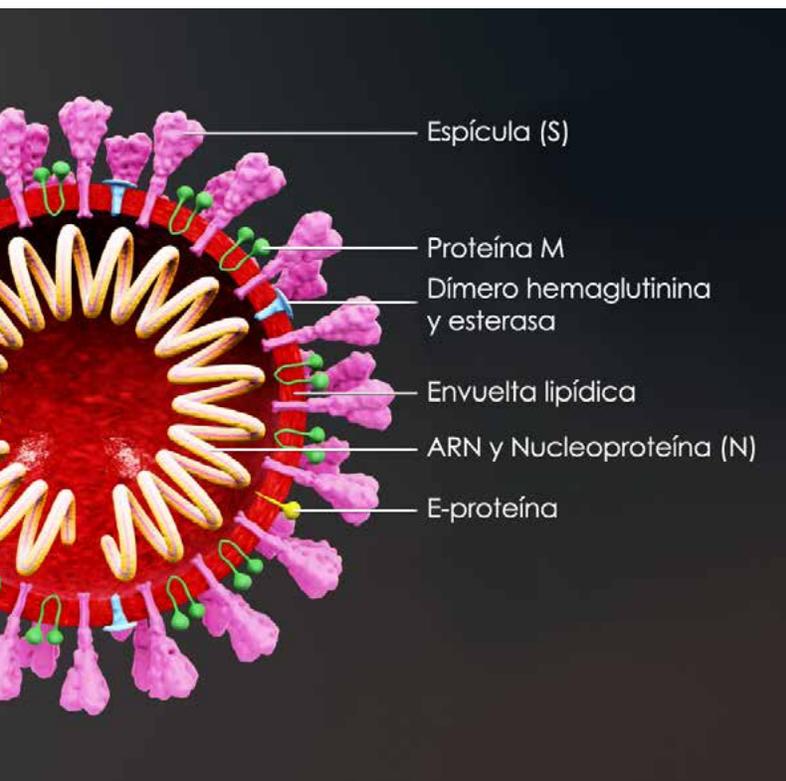
ESTRUCTURA DEL SARS COV2

El genoma del SARS-CoV-2 consta de alrededor de 30.000 bloques de construcción en una única cadena larga de ARN. El coronavirus SARS-CoV-2 utiliza una ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) para la replicación de su genoma y la transcripción de sus genes. Las regiones 5' del genoma coronaviral incluyen; la región 5' no traducida (5' UTR) y un gen de replicasa largo que comprende aproximadamente 2/3 del genoma que codifica 16 proteínas no estructurales (nsp). Las regiones genómicas 3' codifican varias proteínas estructurales [punta o espiga (S), superficie (E), membrana (M) y nucleocápside (N)], una serie de proteínas accesorias y 10 marcos de lectura abiertos (ORF). También comprenden el tracto 3'-UTR y poli(A). El sitio de escisión S1/S2, del SARS-CoV-2 imita de manera idéntica un péptido escindible con FURIN en la subunidad α del canal de sodio epitelial

humano (ENaC- α), que desempeña un papel fundamental en la homeostasis del líquido superficial las vías respiratorias. (Figura1) ^{1,2}

La mayoría de las proteínas virales pueden estar potencialmente involucradas en la regulación de las rutas metabólicas. Las proteínas virales E, N, nsp5, nsp8 y orf8 fueron los principales contribuyentes potenciales a la regulación de algunos procesos metabólicos. La proteína espiga no figura entre los contribuyentes potenciales, ya que no se revelaron las vías reguladoras a través de las cuales podría afectar los procesos metabólicos. También se ha propuesto que proteínas virales se pueden unir a protoporfirinas, específicamente a las hemoproteínas y por ello alterar su función y ser causa de diferentes manifestaciones clínicas. Cabe agregar, que las respuestas del huésped contra las infecciones virales dependen de las funciones mitocondriales.

Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2



De hecho, el mtDNA en sí mismo actúa como un patrón molecular asociado al peligro (DAMP). Un análisis de sobrerrepresentación hipotética de la vía metabólica por KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes), permitió encontrar interacciones proteína-proteína, entre homólogos, humanas y virales. Por ejemplo, la SYLC (ligasa de ARNt-leucina citoplásmica) puede verse afectada indirectamente por 2 proteínas virales, ORF8 y nsp8. ORF8, interactúa con la proteína residente del retículo endoplásmico 44 (EPR44), que, a su vez, puede interactuar con SYLC. ERp44 supervisa el correcto ensamblaje de proteínas multiméricas unidas por puentes disulfuro en el retículo endoplásmico y su secreción. La leucina-tRNA ligasa mitocondrial (SYLM) puede verse afectada por las proteínas virales E y M. La proteína M puede actuar sobre SYLM a través de dos vías. Uno está mediado por MPPB (subunidad beta de la peptidasa de procesamiento mitocondrial), el otro por FAKD5 (proteína 5 que contiene el dominio FAST quinasa). MPPB escinde la secuencia mitocondrial de las proteínas precursoras recién importadas. BRD2 (Bromodomain-containing protein 2) resulta ser un intermediario entre E y SYLM. las proteínas virales E, nsp5, ORF8 y ORF3a pueden regular la expresión de arginasa 2. Una de las vías que involucran a ORF8 se realiza a través de su interacción con la desintegrina y la proteína 9 que contiene el dominio metaloproteína (ADAM9).

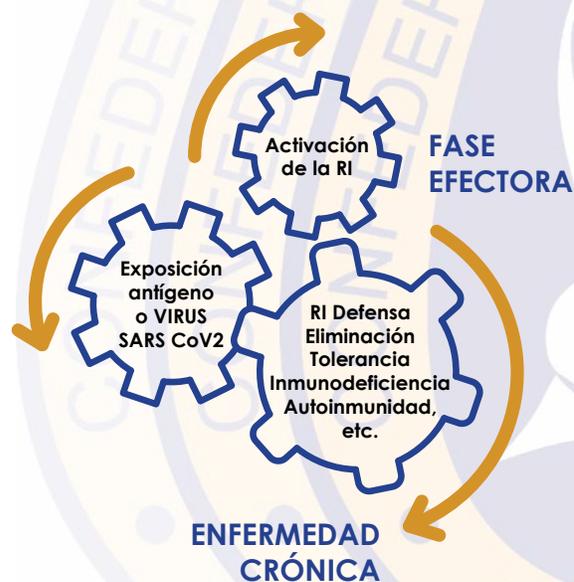
ADAM9 aumenta la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGFA) en la metástasis del cáncer de pulmón. Otra vía es por la interacción con la proteína-lisina 6-oxidasa (LYOX). ORF8a desencadena la apoptosis. ORF8b induce la síntesis de ADN celular.³ Los nucleótidos del marco de lectura ORF3a, se dirigen hacia la homeostasis mitocondrial, controla la mitofagia, afecta la ubiquitinación, suprimiendo la inmunidad y desencadena apoptosis. La proteína no estructural nsp5 interactúa con la histona desacetilasa 2 (HDAC2). HDAC2 puede, a su vez, inhibir la expresión del supresor de tumores p53. Las proteínas de

ORF-9b, así como las nsp7 y nsp8, pueden interactuar con proteínas ribosómicas mitocondriales y manipular directamente la función mitocondrial para evadir la inmunidad de la célula huésped y facilitar la replicación del virus. La proteína M, interactúa con proteínas de las vías del ATP. Las proteínas virales tienen interacción con Tomm70, receptor de importación mitocondrial que desempeña un papel fundamental en el transporte de proteínas a las mitocondrias y en la modulación de las vías de defensa celular antiviral. Las proteínas del ORF6, regulan a la baja la producción de IFN. El ORF7a, activa la cascada de NF-κB.^{3,4}

FASE EFECTORA

La exposición a los diferentes agentes, en combinación con los factores genéticos, epigenéticos y medio ambiente bio-psico-social, producen la activación el sistema inmunológico. En general las primeras barreras de defensa que inician el circuito efector, son la piel y las mucosas, el sistema inmune innato y el adquirido, la producción de inflamación y un equilibrio de estos fragmentos para limitar el daño.

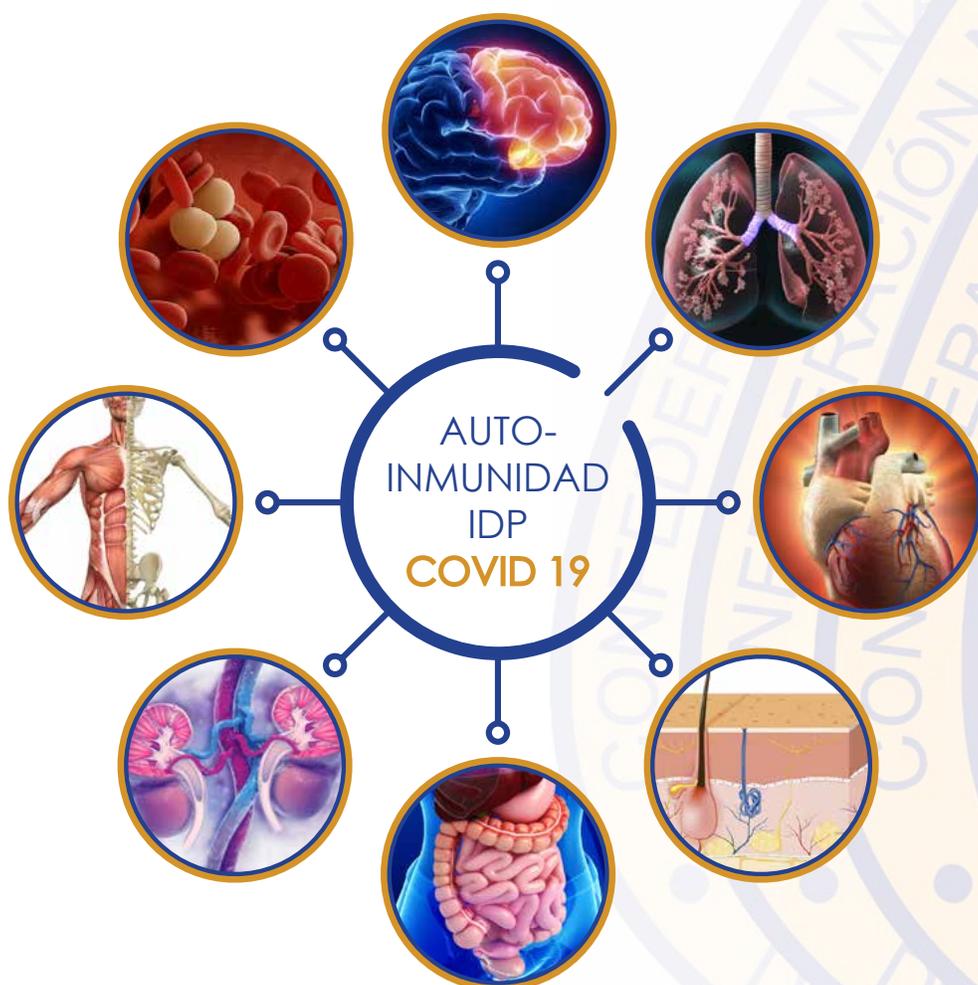
Figura 2. Circuito Efector



Así, después de la exposición a SARS-CoV -2, inicia la activación de la respuesta inmunológica y la fase efectora, en la que puede producirse una infección transitoria con eliminación del patógeno y formación de anticuerpos contra el virus, crear autotolerancia o bien, crear la producción de autoanticuerpos por la lesión tisular que provoca liberación de patrones moleculares asociados a daño (DAMP), o de algunas proteínas virales que favorecen una reacción cruzada x mimetismo molecular. O bien, una lesión vascular debida a depósitos de complejos inmunitarios y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, o anticuerpos bloqueadores de receptores para IFN, mecanismos sugeridos para la autoinmunidad por los mecanismos de hipersensibilidad tipo II y III. Con respecto a la hiper-

sensibilidad tipo IV, se sugiere que las células T activadas contra el virus podrían dañar los tejidos propios al conducir un ambiente inflamatorio o atacar directamente a las células, produciendo inmunodeficiencia, lo que representa una enfermedad crónica.⁵ (Figura 2) Se ha reportado la activación de células B extrafoliculares en pacientes críticos, similar a lo que ocurre en la autoinmunidad, por la producción de altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes específicos contra el SARS-CoV-2 y una mala respuesta. En relación a estos hallazgos, en que tanto la COVID-19, como las enfermedades autoinmunes pueden compartir manifestaciones clínicas y mecanismos inmunopatógenicos similares, se ha sugerido que los medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades

Figura 3. ¿Qué órganos pueden afectarse en la Inmunodeficiencia primaria, Autoinmunidad, autoinflamación o infección por COVID-19?



autoinmunes podrían tener efecto en la enfermedad grave por COVID-19. Los anticuerpos producidos por la infección o inducidos por las vacunas, pueden unirse bien a la parte superior de la proteína de punta-spike, mientras que otras partes de la proteína están recubiertas con cadenas de azúcar (polisacáridos) para protegerlas de ser reconocidas por el sistema inmunitario. Los factores auxiliares, modifican el ARN viral de tal forma que no puede ser degradado por el sistema inmunitario.^{5,6} De tal forma que los órganos aparatos o sistemas afectados por las enfermedades autoinmunes, autoinflamación, inmunodeficiencias y en la enfermedad por COVID, pueden ser cualquiera de la economía. (Figura 3)

AUTOINMUNIDAD

Se han descrito diferentes proteínas que presentan mimetismo molecular con el SARS-CoV -2, como DAB1, AIFM y SURF1, que se localizan en el complejo pre-Böttinger del tronco encefálico y están relacionadas con insuficiencia respiratoria. Las proteínas de choque térmico 90 y 60, se encuentran relacionadas con polineuropatías como en el síndrome de Guillain-Barré, las proteínas 8 mer y 9 mer, en HLA-B*40:01, HLA-B*40: 02, y HLA-B*35: 01, relacionadas con lesión de las arterias pulmonares.⁵

Generalmente los pacientes con COVID-19, pueden presentar síntomas similares a los de la gripe, fiebre, fatiga, tos seca, dolor de cabeza, mialgia, dolor de garganta, náuseas y diarrea. Ya en casos graves se presenta hipoxemia, disnea, disfunción multiorgánica y shock séptico. De esta forma, el SARS-CoV -2 tiene la capacidad de afectar diferentes órganos, aparatos y sistemas, mediante una respuesta inmunitaria descontrolada, en la que hay una excesiva producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, CXCL10 y CCL2) y una sobreactivación de las células inmunitarias, de monocitos macrófagos y células cebadas, con la ruptura de la tolerancia inmunitaria que conduce a la

producción de autoanticuerpos. Las subpoblaciones de células B de sangre periférica se alteran durante COVID-19. Es decir, las células B de memoria atípicas (CD21^{lo}/CD27⁻/CD10) se expanden y las células B de memoria clásicas (CD21⁺/CD27⁺ /CD10⁻), disminuyen.⁷⁻⁹

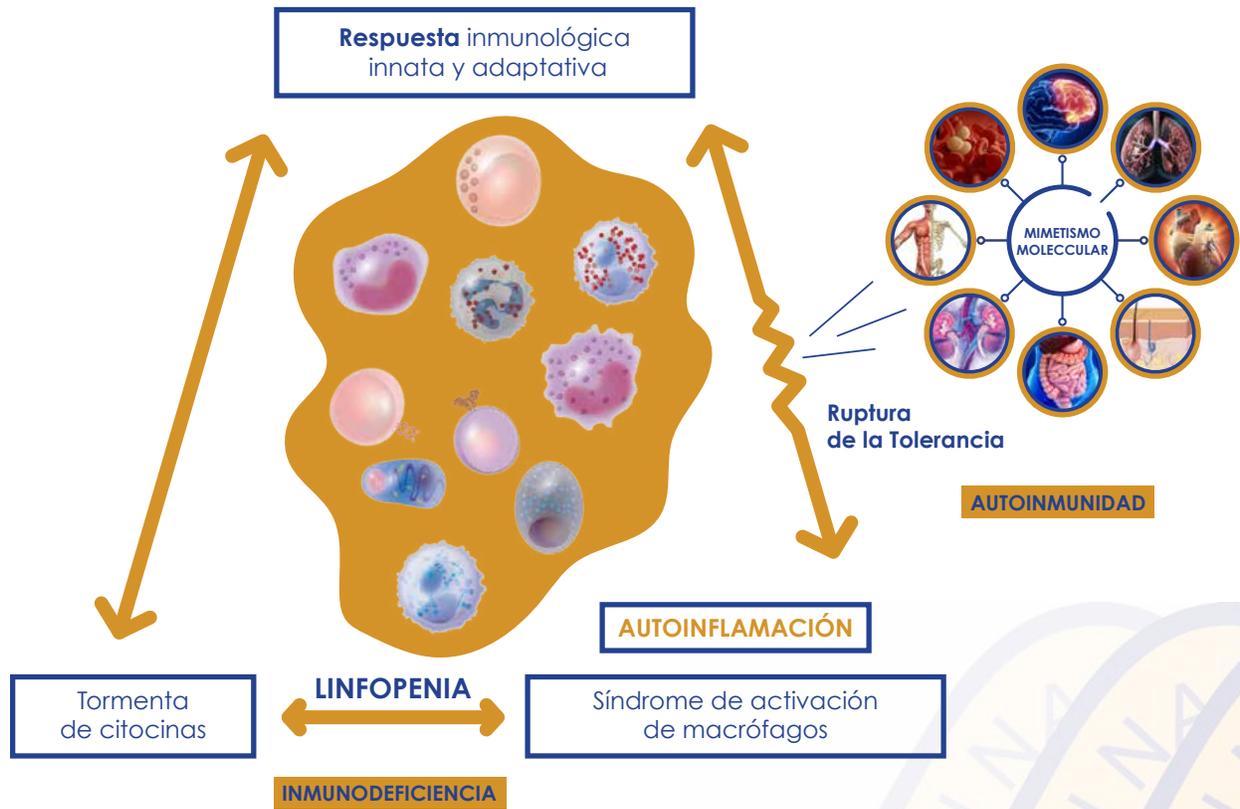
Teniendo en cuenta estas consideraciones, las enfermedades autoinmunes se caracterizan por la existencia de autoanticuerpos y reacciones inflamatorias perpetuadas debido a la pérdida de tolerancia inmunológica y al sistema inmunitario desregulado. Como algunas enfermedades tromboinflamatorias autoinmunes e inmunomediadas, (el lupus, el síndrome antifosfolípido y la vasculitis asociada a ANCA), la activación de neutrófilos y la producción de trampas extracelulares de neutrófilos (NETosis) también se han encontrado en pacientes con COVID-19, siendo determinados anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos (ANCA) y anticuerpos antifosfolípidos (APL) con la consecuente producción del daño y mal funcionamiento de los órganos diana. Lo anterior demuestra el desarrollo de enfermedad autoinmune posterior a la infección por SARS-CoV-2.^{10,11}

AUTOINFLAMACIÓN

En el síndrome de activación de macrófagos (MAS), los macrófagos activados producen un exceso de citocinas proinflamatorias, donde los macrófagos se polarizarán hacia el fenotipo inflamatorio M1 y exhibirán una disfunción citotóxica, las células cebadas activadas por SARS-CoV-2 podrían liberar histamina para aumentar los niveles de IL-1 iniciando una tormenta de citocinas y agravar la lesión pulmonar.

Las manipulaciones de las mitocondrias del huésped por parte de los ORF virales pueden liberar ADN mitocondrial (ADNmt) en el citoplasma y activar el inflammasoma inducido por ADNmt y suprimir la inmunidad innata y adaptativa.^{3,12,13}

Figura 4. Colaboración del Sistema Inmune Innato y el Adquirido en COVID



Las células T CD4⁺ y CD8⁺ específicas de antígeno y las respuestas de anticuerpos neutralizantes, desempeñan funciones protectoras contra el SARS-CoV-2, pero las respuestas inmunitarias adaptativas deterioradas; la linfopenia (recuento de linfocitos $\leq 1,0 \times 10^9/l$) dada por escasez de células T vírgenes, la neutrofilia- activación de neutrófilos y las trampas extracelulares excesivas de neutrófilos (NETosis), así como una mayor proporción de células asesinas naturales (NK) maduras, paralelas a la lesión pulmonar, pueden conducir a enfermedad grave y mortal.¹⁴⁻¹⁶

INMUNODEFICIENCIA

Diferentes procesos autoinmunes ya han sido clasificados como un error innato de la inmunidad. En la clasificación del 2020, se incluyen procesos autoinmunes en el grupo IV, de enfermedades por desregulación

inmunológica, como síndromes con autoinmunidad y en el grupo X de Fenocopias.¹⁷ Variantes genéticas AR en IFNAR1 o IFNAR2, que codifican subunidades de receptores individuales para IFN tipo 1, se han relacionado con COVID letal en niños.

La Poliendocrinopatía autoinmune candidiasis distrofia ectodérmica (APECED) por variantes patógenas bialélicas de AIRE, las variantes patógenas bialélicas en MYD88, IRAK o IRF7, que funcionan río abajo de los receptores tipo Toll que detectan virus para inducir la producción de IFN tipo I por las células dendríticas y la deficiencia de IRF, se han relacionado con COVID grave, hospitalización y/o ingreso a la UCI y muerte.¹⁸

Alrededor del 18% de los pacientes con inmunodeficiencia combinada sindrómica monogénica desarrollan autoinmunidad, principalmente en forma de

enfermedades inmunes hematológicas, como púrpura trombocitopénica autoinmune, entre los principales grupos de mutaciones ATM, STAT3 (AD-LOF), DNMT3B/ ZBTB24 y WAS. Sin embargo, los pacientes con mutaciones ATM- presentan otros órganos involucrados, incluyendo enf reumatológica, gastrointestinal y dermatológica.¹⁹

En la actualización de la clasificación de los errores innatos de la inmunidad 2022, se menciona que ~2–3 % de los casos de infección grave por SARS-CoV2 se debieron a variantes LOF/LOE de la línea germinal en la vía de señalización del IFN tipo 1: TLR3, UNC93B1, TICAM1, TBK1, IRF3, IRF7, IFNAR1, e IFNAR2. Cabe señalar que, 10 a 20 % de los pacientes con COVID-19 grave tienen niveles altos de autoanticuerpos séricos neutralizantes contra los IFN t1; no detectados en individuos infectados asintomáticos. También se han identificado variantes nocivas hemicigóticas en TLR7 en ~1% de los hombres que desarrollaron COVID-19 grave/mortal, por una respuesta alterada a los ligandos de TLR7. Así, la deficiencia de TLR7 ligada al cromosoma X, (XL) OMIM 301051, que afecta linfocitos y células mieloides, con una reducción de la producción de IFN tipo I.²⁰

Representa un nuevo error innato de la inmunidad, que predispone a la COVID-19 grave y se ha incluido en el grupo de defectos en la inmunidad intrínseca. Deficiencia de la vía de señalización de TLR con susceptibilidad bacteriana.²⁰

Con la evidencia reportada, podemos concluir que la infección por el coronavirus (“canallavirus”) SARS-CoV-2, puede producir una desregulación inmunológica en toda su expresión, favoreciendo autoinmunidad, autoinflamación; que también se consideran inmunodeficiencias, inmunodeficiencia y cáncer. (Figura 4)

**Por lo que no hay que olvidar que
“no hay enemigo pequeño”.**

REFERENCIAS

1. Anand P, Puranik A, Aravamudan M, et al. SARS-CoV-2 strategically mimics proteolytic activation of human ENaC. *eLife* 2020; 9.
2. Hillen HS, Kokic G, Farnung L, Dienemann Ch, Tegunov D, Cramer P. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. *bioRxiv* 2020. Instituto Max Planck de Biofísica-Química en Göttingen, Alemania,
3. Singh KK, Chaubey G, Chen JY, Suravajhala P. Decoding SARS-CoV-2 hijacking of host mitochondria in COVID-19 pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020 Aug 1;319(2):C258-C267. doi: 10.1152/ajpcell.00224.2020
4. Ivanisenko VA, Gaisler EV, Basov NV, et al. Plasma metabolomics and gene regulatory networks analysis reveal the role of nonstructural SARS-CoV-2 viral proteins in metabolic dysregulation in COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2022 Nov 20;12(1):19977. doi: 10.1038/s41598-022-24170-0. PMID: 36404352
5. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID - 19 y enfermedades autoinmunes. *Curr Opin Rheumatol*. 2021.33(2):155-162.doi:10.1097/BOR.0000000000000776. PMID:33332890.
6. Yazdanpanah N, Rezaei N. Complicaciones autoinmunes de COVID - 19. *JMed Virol*. 2022. 94(1):54-62. doi: 10.1002/jmv.27292.
7. Oliviero B, Varchetta S, Mele D, et al. Expansion of atypical memory B cells is a prominent feature of COVID-19. *Cell Mol Immunol* 2020; 17:1101–1103.
8. Satiş H, Özger H, Aysert Yildiz P, Hizel K, Gulbahar Ö, Erbas G, et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine* 2020; 137:155302.
9. Hejrati A, Rafiei A, Soltanshahi M, et al. Innate immune response in systemic autoimmune diseases: a potential target of therapy. *Inflammopharmacology* 2020; 28:1421–1438.

- 10.** Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* 2020; 5: This study demonstrates a possible role for neutrophils and NETs in the pathogenesis of COVID-19.
- 11.** Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, et al. COVID-19 and immunological dysregulation: ¿can autoantibodies be useful? *Clin Transl Sci* 2020.
- 12.** Conti P, Caraffa A, Gallenga C, et al. Coronavirus-19 (SARS-CoV-2) induces acute severe lung inflammation via IL-1 causing cytokine storm in COVID-19: a promising inhibitory strategy. *J Biol Regulat Homeost Agents* 2020; 34.
- 13.** Wampler Muskardin T. Intravenous Anakinra for macrophage activation syndrome may hold lessons for treatment of cytokine storm in the setting of coronavirus disease 2019. *ACR Open Rheumatol* 2020; 2:283–285.
- 14.** Sun Y, Dong Y, Wang L, Xie H, Li B, Chang Ch and Wang F. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: the Beijing experience. *J Autoimmun* 2020; 112:102473.
- 15.** Ziadi A, Hachimi A, Admou B, et al. Lymphopenia in critically ill COVID-19 patients: a predictor factor of severity and mortality. *Int J Lab Hematol* 2020.
- 16.** Varchetta S, Mele D, Oliviero B, et al. Unique immunological profile in patients with COVID-19. *Cell Mol Immunol* 2020.
- 17.** Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol*. 2020 Jan;40(1):66-81. doi: 10.1007/s10875-020-00758-x. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32048120; PMCID: PMC7082388.
- 18.** Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol*. 2021 Apr;41(3):666-679. doi: 10.1007/s10875-021-00980-1. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33598806; PMCID: PMC7889474.
- 19.** Sharifinejad N, Azizi G, Chavoshzadeh Z, Mahdavi SA, Alan MS, Tavakol M, Sadri H, et al. Autoimmunity in monogenic combined immune deficiencies with associated or syndromic features. *Front Immunol*. 2022.5;13:1023127. doi: 10.3389/fimmu. 2022.1023127. PMID: 36544766; PMCID: PMC9760934.
- 20.** Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022. 42 (7): 1508-1520. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z. Epub 2022 Oct 6. PMID: 36198931



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Coccidioidomycosis meníngea. Reporte de un caso y revisión de la literatura.

Meningeal coccidioidomycosis. Case report and literature review.

Sáenz-Villalobos Rubén
Alexandro¹,
Arvizo-Domínguez
Marisol², Ramírez-Fierro
Jorge Alberto³,
Baquera-Arteaga Maribel⁴,
Carrillo-Rodríguez Víctor
Manuel⁵.

Autor correspondiente:

Sáenz Villalobos Rubén
Alexandro

Dirección:

Avenida Prolongación
Pacheco, Sin Número,
Colonia Avalos.
Chihuahua, Chihuahua.

Número de teléfono:

614-140-15-79. Correo

Electrónico:

dr.r.a.saenz@gmail.com

RESUMEN.

La coccidioidomycosis es una micosis profunda, causada por la familia Coccidoides, principalmente *C. immitis* y *C. posadasii*, endémicas de zonas áridas, principalmente al Norte de México. En la mayoría de los casos la enfermedad es asintomática, sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos pueden progresar con cuadros graves, como la infección a sistema nervioso central con alta mortalidad. Es un agente etiológico importante en los casos de meningoencefalitis aséptica que tienen presentación clínica crónica e insidiosa que representa un reto diagnóstico. El objetivo del presente artículo es presentar el caso clínico de un femenino de 6 años con coccidioidomycosis diseminada a sistema nervioso central.

PALABRAS CLAVES: coccidioidomycosis, meningoencefalitis aséptica, cefalea, fiebre persistente.

ABSTRACT.

Coccidioidomycosis is a deep mycosis caused by the Coccidoides family, mainly *C. immitis* and *C. posadasii*, endemic to arid zones, mainly in northern Mexico. In most cases, the disease is asymptomatic, however, in immunocompromised patients it can progress to serious conditions, such as central nervous system infection with high mortality. It is an important etiological agent in cases of aseptic meningoencephalitis that have a chronic and insidious clinical presentation that represents a diagnostic challenge. The objective of this article is to present the clinical case of a 6-year-old female with coccidioidomycosis disseminated to the nervous system infection.

KEYWORDS: coccidioidomycosis, aseptic meningoencephalitis, headache, persistent fever.

INTRODUCCION

La Coccidioidomicosis es una micosis profunda que produce enfermedad pulmonar y diseminada. Es causada por hongos de la familia Coccidioides, principalmente *C. immitis* y *C. posadasii*. Crecen en forma de micelas y producen artroconidias que al ser inhaladas condicionan el desarrollo de la enfermedad. En el organismo las artroconidias se transforman en esférulas que invaden los tejidos y al crecer de tamaño se rompen liberando cientos de endosporas las cuales forman nuevas esférulas.¹

Se presenta en zonas áridas, con suelo alcalino, temperaturas muy altas en verano y precipitación fluvial escasa (10-50 cm/año). Es una enfermedad endémica en el Sur de Estados Unidos y Norte de México, así como puntos muy bien delimitados en Sudamérica. Las actividades al aire libre, los agricultores y trabajadores de la construcción aumentan el riesgo de contagio.

Los primeros casos documentados en estas zonas endémicas fueron en 1932 en migrantes mexicanos de la ciudad de los Ángeles. Las zonas endémicas en el norte de México corresponden a: Sonora, Baja California, Chihuahua, Coahuila y Nuevo León. González (1966) publica una positividad a intradermoreacción a coccidioidina en un 14% de una muestra de 268 personas en los estados de Sonora y Baja California. Se estima que entre el 30 y 60% de las personas que viven en estas zonas se han expuesto al germen en algún momento de su vida y hasta el 60% de los pacientes positivos a la interdermoreacción a coccidioidina son asintomáticos.²⁻⁵

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad dependen del órgano afectado y del estado inmunológico del paciente. La coccidioidomicosis se clasifica en:

- 1 **Primoinfección pulmonar asintomática, o asociada a síntomas leves (cuadro gripal).** Se observa en pacientes inmunocompetentes y corresponde más del 60% de los casos.
- 2 **Primoinfección pulmonar sintomática.** Son cuadros neumónicos de gravedad variable, frecuentemente asociados a lesiones dérmicas (eritema nodoso). Involucionan espontáneamente en 3-6 semanas y corresponden al 6-10% de los casos.
- 3 **Coccidioidomicosis pulmonar crónica.** Se observa en adultos mayores de 40 años con enfermedades pulmonares crónicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC, fibrosis pulmonar, etc.) que presentan cuadro clínico similar a tuberculosis.
- 4 **Coccidioidomicosis diseminada.** Es la menos frecuente pero la que más se asocia a mortalidad. Se observa en pacientes con alteraciones inmunológicas principalmente: Inmunodeficiencias, diabetes mellitus, embarazo, con tratamiento inmunosupresor, extremos de la vida, entre otros. Ocurre en el 1% de los casos, siendo la más común de ganglios linfáticos, y la más grave en sistema nervioso central (SNC).^{1, 6,7}

La afectación al sistema nervioso central presenta del 30% al 50% de los pacientes con enfermedad diseminada, con evolución crónica. Asociada a formación de granulomas y puede producir afección de ganglios basales e hidrocefalia al bloquear la circulación de líquido cefalorraquídeo (LCR).⁸

CASO CLÍNICO

Femenino de 6 años, originaria de Jiménez, Chihuahua, sin antecedentes de importancia, previamente sana. Un mes de evolución con dolor intermitente en miembros pélvicos, de predominio nocturno, alteraciones en la marcha, fiebre de 38.5° y cefalea pulsátil, intermitente y de moderada intensidad. Debido a la presencia de cefalea asociada con alteraciones en la marcha se realizó tomografía simple de cráneo observándose dilatación ventricular (ventrículos laterales y tercer ventrículo) y edema transependimario sugestivo de hidrocefalia. (Figura 1). Se colocó válvula de derivación ventrículo-peritoneal (VDVP) debido al desarrollo de cráneo hipertensivo. El análisis del Líquido Cefalorraquídeo (LCR) reportó: Aspecto en agua de roca, pH 7.0, proteínas negativas, glucosa 71 mg/dL, leucocitos 8 cel./mm³, reacción inflamatoria escasa (TABLA 1). Se tomó cultivo de LCR con resultado negativo.

En biometría hemática leucocitos 26,610/mm³, neutrófilos 24,310/mm³, linfocitos 930/mm³, Hb 11.60g/dL, Hematocrito 35.30%, plaquetas: 345,000/mm³ y hemocultivo negativo.

Tabla 1: Comparación de características de LCR según etiología

| | Normal | Bacteriana | Viral | Micótica |
|--------------------------|--------|------------|--------|-------------------------|
| Aspecto | Claro | Turbio | Claro | Claro |
| Leucocitos | 0-5 | >1000 PMN | <300 | 500-1000 |
| Neutrófilos | 0 | >50 | <40 | Predominio linfocitario |
| Glucosa (mg/dl) | 50-75 | <30 | >30 | <40 |
| Proteínas (mg/dl) | 15-40 | >100 | 50-100 | 50-200 |

Abreviaturas: LCR; Líquido cefalorraquídeo. Mg; Miligramos. Dl; Decilitro.

Recibió tratamiento con: vancomicina dosis de 60 miligramos por kilo de peso cada día (mg/kg/día) y cefotaxima (dosis: 200mg/kg/día), continuando con fiebre a pesar de tratamiento por lo que se cambia a cefepime (dosis: 100mg/kg/día) cumpliendo un total de 14 días efectivos. Se realizó resonancia magnética (RM) de encéfalo reportando: leptopaquimeningitis difusa con mayor afectación del tallo cerebral, pares craneales y médula espinal cervical con líquido en espacios subdurales frontoparietales de predominio derecho con probables colecciones/empiemas. Egresada por mejoría clínica posterior a 21 días de internamiento y afebril por 8 días. Reingresa al hospital después de 20 días en casa debido a hiporexia, somnolencia, desorientación, cefalea persistente con alteraciones de la marcha y fiebre no cuantificada reiniciándose esquema de antibiótico a base de cefepime (dosis: 100mg/kg/día), vancomicina (dosis: 60mg/kg/día) y aciclovir (dosis: 60mg/kg/día), 7 días efectivos.

La tomografía de cráneo describió aumento de tamaño de ventrículos laterales, tercer y cuarto ventrículos, sin evidencia de disfunción de la VDVP. EL LCR sin evidencia de meningitis. La reacción en cadena de la polimerasa para tuberculosis en LCR fué negativa. La segunda RM de encéfalo reportó: hidrocefalia comunicante severa con edema transependimario e infratentorial, lesión nodular a nivel de hemisferio cerebeloso derecho y reforzamiento meníngeos a nivel de C3-C4, con desplazamiento de cordón medular hacia la izquierda. Ante la presencia de lesión nodular se realizó biopsia de vermis cerebeloso y aracnoides.



Figura 1. Tomografía simple de cráneo corte axial, con dilatación ventricular y edema transependimario compatible con hidrocefalia.

El estudio histopatológico: compatible con coccidioidomicosis cerebral (Figura 2). Se inició tratamiento con anfotericina B (dosis: 3mg/kg/día) y fluconazol (dosis: 12mg/kg/día). Cursó con mala evolución clínica con disfunción valvular ameritando colocación de ventriculostomía y soporte ventilatorio en unidad de cuidados intensivos pediátricos.

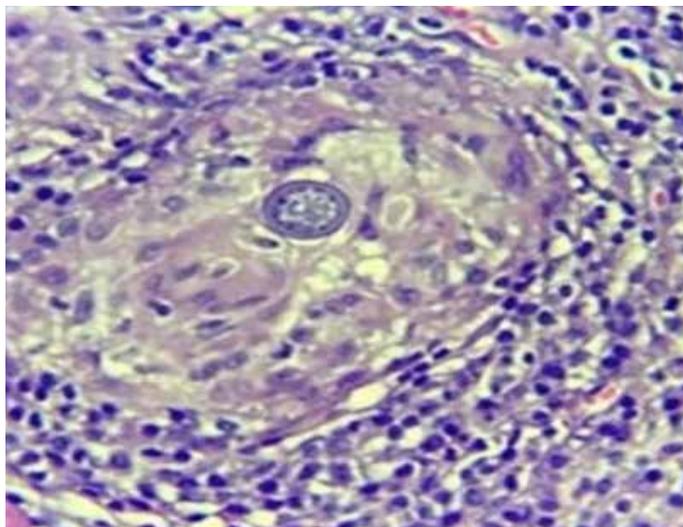


Figura 2. Esférula de coccidioides Spp. Dentro de un granuloma.
Muestra patológica obtenida por biopsia de cerebro.

Presentó estado epiléptico refractario a tratamiento anticomicial y posterior a nueve días en unidad de cuidados intensivos pediátricos desarrolló datos de muerte cerebral.

DISCUSIÓN

El conocimiento de las características de la infección por coccidioidomicosis es de gran relevancia debido a su presentación variable e insidiosa, que establece un reto diagnóstico.¹¹ El estado de Chihuahua cuenta con clima árido con temperaturas cercanas a los 40°C, baja precipitación fluvial y gran actividad agropecuaria que produce las condiciones adecuadas para la endemia del hongo.⁸ Esta micosis es endémica del Norte de México y Sur de Estados Unidos, donde se reportan alrededor de 150,000 casos nuevos por año. Principalmente en los Estado de California, Nuevo México y Texas, siendo más prevalente en el Valle de San Joaquin, donde la coccidioidomicosis se conoce como la “Fiebre del Valle de San Joaquin”.¹²

El 60% de las infecciones son asintomáticas o cursan con síntomas leves, sin embargo, el 1% de los casos puede presentar cuadros de gravedad.¹³ Los factores de riesgo asociados para una infección diseminada son: Inmunodeficiencias, uso de corticosteroides, inmunosupresores o terapia biológica, embarazo en el

segundo o tercer trimestre y pacientes con patología hemato-oncológica.⁸ La infección inicia con la inhalación del artroconidio esparcidos por el viento. Dentro del organismo forman esférulas que invaden los tejidos pudiendo desarrollar una enfermedad pulmonar crónica. Al romperse liberan cientos de endosporas que se transforman en nuevas esférulas. En algunos casos éstas pueden migrar por vía hematológica y provocar una afección en piel, huesos, a nivel gastrointestinal y del SNC.

La invasión del SNC se presenta posterior a unos meses de la primoinfección, afectando predominante de la porción bacilar del cerebro, ganglios basales y tálamo.¹⁷ La invasión del SNC puede desarrollar: leptomeningitis, meningitis crónica, meningoencefalitis, abscesos cerebrales, vasculitis infecciosa, afección de la médula espinal, osteomielitis craneal y vertebral.¹³

El síntoma cardinal de la afección del SNC es la cefalea (presentándose en el 75% de los casos), sin embargo, también se puede presentar con náuseas, ataxia y parálisis facial.¹² Una de las principales manifestaciones referidas por los familiares son cambios en la conducta, letargia, labilidad emocional y diplopía.¹⁸ Son escasos los signos en la exploración física, pero puede haber disartria y apraxia. La rigidez de nuca es poco común y habitualmente secundaria a la hidrocefalia, también se puede encontrar papiledema.¹⁸

Las características radiológicas identificadas por resonancia magnética son:

- 1) aracnoiditis,
- 2) infartos cerebrales,
- 3) hidrocefalia y
- 4) lesiones nodulares.

Importante resaltar que los pacientes con lesiones radiológicas detectadas se relacionan con mayor mortalidad.¹³ Para el diagnóstico es indispensable el análisis citoquímico del LCR. La pleocitosis se encuentra desde decenas hasta cientos, siendo extraordinarios niveles por encima de 1000/mm³, de predominio linfocitario, aunque los primeros días de infección, puede estar neutrofilico. La preponderancia de eosinófilos también se ha asociado como una característica relacionada con la meningitis por coccidioidomicosis.¹⁰

La concentración de proteínas, en una etapa inicial, se encuentra normal, sin embargo, hay una elevación marcada en los siguientes días.¹⁵ La glucosa en LCR puede ser normal, no obstante, puede haber hipoglucorraquia, con un tercio del valor sérico.¹⁶ La sensibilidad del cultivo en LCR para diagnóstico de coccidioidomicosis es baja (25%), pero con alta especificidad.¹⁶

Los diagnósticos diferenciales de la enfermedad incluyen: meningitis tuberculosa, meningitis bacteriana parcialmente tratada, infección de SNC por *Cryptococcus neoformans*, así como una amplia variedad de encefalitis virales. Además, es necesario considerar otras causas oncológicas y autoinmunes como infiltración a SNC de células neoplásicas y vasculitis.¹⁵

En los estudios de diagnóstico para la infección por *Coccidioides* sp se encuentran la presencia de anticuerpos IgG e IgM mediante inmunodifusión o fijación de complemento. Se considera un valor positivo la presencia de títulos mayores a diluciones de 1:320. Sin embargo, presentan baja sensibilidad donde solo el 30-60% de las pruebas son inicialmente positivas.¹⁶ El estudio histopatológico es la opción con mayor sensibilidad, ya que la presencia de la esférula en tejidos es diagnóstica de enfermedad. El diagnóstico se logra ante la alta sospecha clínica, citoquímico sugerente y la fijación de complemento o el aislamiento del patógeno en estudio histológicos.¹⁶

El tratamiento de elección es con los azoles, que tienen acción fungistática. El fluconazol es de elección en enfermedad moderada-grave. También pueden ser utilizados el posaconazol, itraconazol y voriconazol. La prescripción rápida y eficaz es de vital importancia debido a la alta mortalidad de la enfermedad diseminada. En casos de enfermedad grave puede ser utilizada la anfotericina B. El tiempo de duración del tratamiento es variable y está determinado por el cuadro clínico, la presencia de factores de riesgo y los resultados de estudios microbiológicos.

En la enfermedad pulmonar puede ser de 3 a 6 meses, sin embargo, en las formas diseminadas puede ser de por vida. Las complicaciones son diversas, siendo la principal la hidrocefalia en aproximadamente el 40% de los pacientes, alteraciones cognitivas, aumento de la presión intracraneana, infarto vascular y aracnoiditis.¹⁶

CONCLUSIÓN

La coccidioidomicosis es una entidad clínica importante en los casos de meningitis en el norte de México. Es una enfermedad con presentación insidiosa, crónica y manifestaciones clínicas poco específicas, diversos diagnósticos diferenciales dentro de los causantes de meningoencefalitis aséptica y con un importante impacto negativo en el pronóstico. El tratamiento en muchas ocasiones, se indica de por vida y al no administrarse de manera temprana condiciona la muerte. El estudio sobre esta patología, la difusión de su presentación clínica, radiológica y analítica es de gran importancia entre la comunidad médica del país y sobre todo de la franja norte del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Negroni, R., Arechavala, A., & Maiolo, E. (2010). Coccidioidomicosis. *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana*, 38(5), 179-188.
2. González Ochoa A. La coccidioidomicosis en México [Coccidioidomycosis in Mexico]. *Revista de investigación en salud pública*, 1996; 245-262.
3. Gabriel, A. P., Martínez-Ordaz, V. A., Velasco-Rodriguez, V. M., Lazo-Sáenz, J. G., & Cicero, R. (1999). Prevalence of skin reactivity to coccidioidin and associated risks factors in subjects living in a northern city of Mexico. *Archives of Medical Research*, 30(5), 388-392.
4. Castañón, O. L., Aroch, C. A., Bazán, M. E., & Córdova, M. E. (2004). Coccidioidomicosis y su escaso conocimiento en el país. *Rev Fac Med UNAM*, 47.
5. Laniado, R., Cárdenas, R. P., & Álvarez, M. (1991). Tijuana: zona endémica de infección por *Coccidioides immitis*. *Salud Pública de México*, 33(3), 235-239.
6. Negroni, R. (2008). Evolución de los conocimientos sobre aspectos clínico-epidemiológicos de la Coccidioidomycosis en las Américas. *Revista argentina de microbiología*, 40(4), 246-256.
7. Gobierno del Estado de Chihuahua. *Cartografía de Uso de Suelo y Vegetación del Estado de Chihuahua*. 2003.

8. Manzanares, J. L. (2018). Manifestaciones de salud asociadas a elementos medio ambientales: el caso de la ocurrencia de coccidioidomycosis en México 2004-2015. *Población y Salud en Mesoamérica*, 15(2), 150-175.
9. Yamil, M. P., Ildelfonso, R. L., Jaime, T. C., Cuauhtémoc, O. O., & Erika, D. L. R. Q. C. (2014). Coccidioidomycosis meníngea: Reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Mex Neuroci* Julio-Agosto, 15(4), 224-228.
10. Ragland, A. S., Arsura, E., Ismail, Y., & Johnson, R. (1993). Eosinophilic pleocytosis in coccidioidal meningitis: frequency and significance. *The American journal of medicine*, 95(3), 254-257.
11. Hector, R. F., Rutherford, G. W., Tsang, C. A., Erhart, L. M., McCotter, O., Anderson, S. M., ... & Galgiani, J. N. (2011). The public health impact of coccidioidomycosis in Arizona and California. *International journal of environmental research and public health*, 8(4), 1150-1173.
12. Romero González, M. N. (2016). Coccidioidomycosis. *Unidad de Medicina Familiar No. 27 del Instituto Mexicano del Seguro Social Tijuana B.C. México*.
13. Malik, U., Cheema, H., Kandikatla, R., Ahmed, Y., & Chakrala, K. (2017). Disseminated coccidioidomycosis presenting as carcinomatosis peritonei and intestinal coccidioidomycosis in a patient with HIV. *Case Reports in Gastroenterology*, 11(1), 114-119.
14. Rangel, M. A. C., Rivera, N. G., Castillo, R. D., Soto, J. C., & Talamante, S. (2010). Treatment of meningeal coccidiomycosis with liposomal amphotericin: case report. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 67(2), 142-146.
15. Tunkel AR. Aseptic Meningitis in adults [Internet]. UPTODATE. 2022 [citado el 15 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/aseptic-meningitis-in-adults?search=aseptic%20meningitis%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
16. Johnson, R., Ho, J., Fowler, P., & Heidari, A. (2018). Coccidioidal meningitis: a review on diagnosis, treatment, and management of complications. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 18(4), 1-8.
17. Galgiani, J. N., Ampel, N. M., Blair, J. E., Catanzaro, A., Geertsma, F., Hoover, S. E., ... & Theodore, N. (2016). Executive summary: 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. *Clinical Infectious Diseases*, 63(6), 717-722.
18. Jackson, N. R., Blair, J. E., & Ampel, N. M. (2019). Central nervous system infections due to coccidioidomycosis. *Journal of Fungi*, 5(3), 54.



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Inversión pericéntrica 9 (p13q21) y adición no identificada en 13 (q34).

Pericentric inversion 9 (p13q21) and addition at 13 (q34).

Rivera-Angles Miriam
Margot¹,
Gómez-Valencia Luis²,
Gómez-Sandoval Norma³,
Valencia-Hernández
Araceli⁴,
Díaz-Martínez Rubicel⁵

Autor correspondiente:

Hospital Regional de Alta
Especialidad del Niño
“Dr. Rodolfo Nieto
Padrón”. Servicio de
Genética, 1º piso, edificio
Luis Donaldo Colosio.
Avenida Gregorio Méndez
Magaña No. 2832, colonia
Atasta, C.P. 86100.

Teléfono de la autora:
(52)9931443087
miri_angles@hotmail.com
Teléfono de la coautor:
(52)9932090547
luigova@yahoo.com.mx

RESUMEN

Introducción. Las inversiones son una de las alteraciones cromosómicas más frecuentes. Ocurren al producirse dos rompimientos en un cromosoma ocasionando un giro de 180 grados del segmento así originado, volviéndose a reinsertar sobre el mismo cromosoma. Si involucra al centrómero se le llama pericentromérico, o paracentromérico si no está interesado el centrómero.

Caso clínico. Se trata de una niña de 12 años de vida con retraso mental y de lenguaje, talla baja y dismorfología facial. Su complemento cromosómico resultó con una inversión pericéntrica del cromosoma 9 y presencia de un material cromosómico no identificado en el brazo largo del cromosoma 13: 46,XXinv(9)(p13-q21),add(13)(q34).

Conclusiones. El caso aquí presentado corresponde a una niña con una inversión pericéntrica del cromosoma número 9 asociado a la presencia de un material añadido, no identificado, en el brazo largo del cromosoma 13.

PALABRAS CLAVES: inversión del cromosoma 9, anomalías estructurales cromosómicas, cariotipo, infertilidad.

SUMMARY

Introduction. Inversions are one of the most common chromosomal abnormalities. They are produced when two ruptures occur in a chromosome causing a 180 degree turn of the segment thus originated, reinserting itself on the same chromosome. If it involves the centromere it is called pericentromeric, or paracentromeric if the centromere is not involved.

Clinical case. This is a 12-year-old girl with mental and language retardation, short stature and facial dysmorphism. His chromosomal complement resulted in a pericentric inversion of chromosome 9 and the presence of unidentified chromosomal material on the long arm of chromosome 13: 46,XXinv(9)(p13-q21),add(13)(q34).

Conclusions. The case presented here corresponds to a girl with a pericentric inversion of chromosome number 9 associated with the presence of an unidentified added material on the long arm of chromosome 13.

KEYWORDS: chromosome 9 inversion, chromosomal structural abnormalities, karyotype, infertility.

INTRODUCCIÓN

La inversión (inv) es un rearrreglo intracromosómico debido a dos rompimientos en el cromosoma, seguido de la unión del fragmento rotado en 180°, la cual puede ser pericéntrica si involucra al centrómero, o paracéntrica cuando no incluye al centrómero. Su incidencia en la población general es de 1/1.000.¹ En la mayoría de las personas las inversiones son rearrreglos estructurales considerados como equilibrados, por lo que la reordenación aparentemente no influye en la función de los genes y por consiguiente el fenotipo es normal; sin embargo, la modificación en la secuencia de los genes por efectos de cambio de posición, pueden originar fenotipos patológicos.² Se considera que, una persona heterocigota con inversión pericéntrica puede tener descendencia con cromosoma recombinante, siempre y cuando el segmento de inversión involucre, al menos, el 30% de la longitud total del cromosoma. Cuando se abarca menos de un tercio de la longitud no se producen recombinaciones anormales durante la meiosis, pero sí hay implicaciones cuando es mayor a un tercio de la longitud. A mayor longitud de involucración del cromosoma, mayor será el número de quiasmas y de entrecruzamiento.³ El significado médico de una inversión cromosómica se relaciona con la descendencia, de manera que, el portador de cualquier inversión tiene riesgo de producir gametos anormales debido a una recombinación no usual o a la inactivación de sus genes.

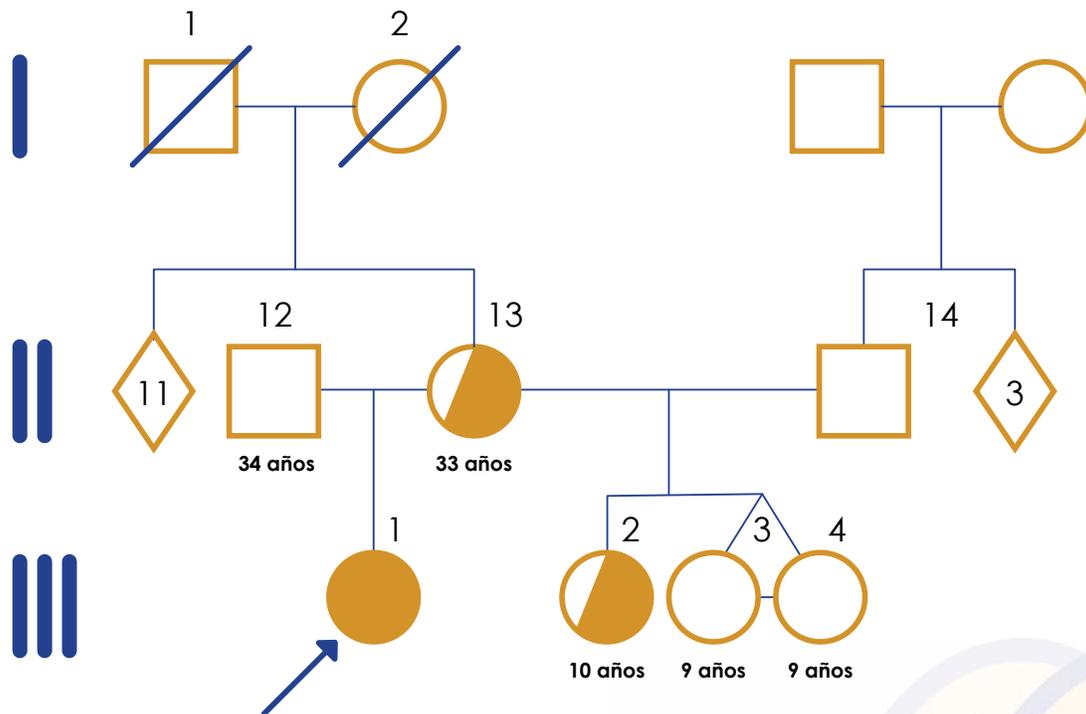
La fertilización de esos gametos puede condicionar desde fallas reproductivas hasta el nacimiento de bebés con defectos al nacimiento o retraso mental.^{4,5} Esta presentación tiene como objetivo dar a conocer un caso femenino con una inversión cromosómica heterocigótica, pericentromérica, del cromosoma 9, asociada con una adición en el brazo largo del cromosoma 13.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO.

Paciente femenina de 12 años de vida, originaria y residente de la ciudad de Cárdenas, Tabasco, México, producto de la primera gesta, del primer matrimonio de la madre (II,12-13) (Figura 1) embarazo normo evolutivo, de término, parto aparentemente normal, atendido en hospital.

La madre de la paciente tuvo otros dos embarazos con un segundo matrimonio (II,13-14), uno de esos embarazos fue gemelar (III, 3-4) (Figura 1). Ambos padres de 34 años de edad al momento de nacer la propositus, no consanguíneos y sin antecedentes clínicos de padecimiento similar en otros miembros de la familia. Periodo neonatal con antecedente de dificultad para respirar y llorar por un periodo de tiempo mayor a 3 minutos, desconociéndose somatometría al nacimiento. El desarrollo neurológico en su infancia fue retardado: sostén cefálico al año de vida, sedestación a los 2 años, deambulación a los tres años, inició

Figura 1.



con pronunciación de sonidos guturales a la edad de 7 años, lenguaje pobremente articulado y sin claridad en la pronunciación a los 10 años. Entiende y obedece indicaciones, con tendencia a llorar con facilidad.

A la exploración física: peso 37 kg, talla 139 cm, edad aparente menor a la real, cráneo braquicéfalo, frente amplia y prominente, puente nasal alto y convexo, filtrum corto, fisuras palpebrales oblicuas, pabellones auriculares grandes y orientados hacia atrás, micrognatia (Figura 2 y 3). Ambas manos con dedos largos y anchos, hipoplasias carpometacarpianas, el quinto dedo con hiper movilidad. Los estudios de rutina consistente en; biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina resultaron normales. El cultivo de linfocitos de sangre periférica para análisis cromosómico, en la paciente, mostró un complemento 46,XX,inv(9)(p13q21),add(13)(q34) (Figura 4). El cariotipo también se realizó en la mamá de la paciente y en sus 3 hermanas, resultando la misma inversión, 46,XX,inv(9)(p13q21) en la mamá y en una de sus hermanas, pero

sin el segmento adicionado en el brazo largo del cromosoma 13 (Figura 5). Al papá no se le pudo localizar, motivo por lo cual no se realizó el estudio.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

La inversión del cromosoma 9 es una alteración estructural relativamente frecuente en la población general y en pacientes con defectos al nacimiento. Su incidencia se ha estimado en alrededor del 1 a 3%, siendo mayor en la población negra (3.57%), y menor en raza blanca (0,73%) y asiática (0.26%) (3). Las inversiones pericéntricas del cromosoma 9 más frecuentes son las de región heterocromática 9(gh), la inv(9)(p11q13) y la inv(9)(p12q13), aunque también se han descrito las inv(9)(p11q12), inv(9)(p11q21), inv(9)(p13q13) e inv(9)(p13q21).⁶ Se ha demostrado que las inversiones que afectan a la región pericentromérica del cromosoma 9 tienen puntos de interrupción localizados en 9q12 o 9q13-21.1 y con menos frecuencia, en 9q12.⁷

Figura 2.



Figura 3.



El cromosoma 9 tiene alrededor de 141 millones de bases y representa aproximadamente el 4,5% del total del DNA en las células, y, se considera que contiene de 800 a 900 genes, los cuales dan instrucciones para la generación de proteínas, mismas que tendrán diferentes roles en el organismo de las personas.⁴ El significado clínico de la inv(9) ha sido analizado ampliamente, y van desde los estudios que consideran que este tipo de inversión constituye un polimorfismo cromosómico sin significado clínico, hasta los que evidencian la asociación con diagnósticos clínicos de esquizofrenia, infertilidad y abortos, entre muchos más.^{3,4,8}

En general, las inversiones se presentan como alteraciones cromosómicas familiares heredadas, sin riesgo aparente de implicaciones clínicas para la persona, sin embargo, se ha observado que, este riesgo, sí está presente cuando se trata de una mutación de novo, debido probablemente a la interrupción de una secuencia clave de un gen, y, aunque el portador de la inversión puede ser completamente normal, tiene riesgo de producir

un embrión con desequilibrio cromosómico.⁹ Son anomalías asociadas a la inv(9) la talla baja, puente nasal deprimido, implantación baja de pabellones auriculares, fisuras palpebrales antimongoloides, hipertelorismo ocular, microcefalia, hipoacusia, retraso mental y del desarrollo. También se ha reportado asociado a displasia ectodérmica anhidrótica o hipoanhidrótica, infertilidad, abortos de repetición, leucemia, cáncer de ovario, trastornos psiquiátricos, autismo, ceguera, cardiopatía congénita, anomalías urogenitales.^{3,9-12}

Figura 4.

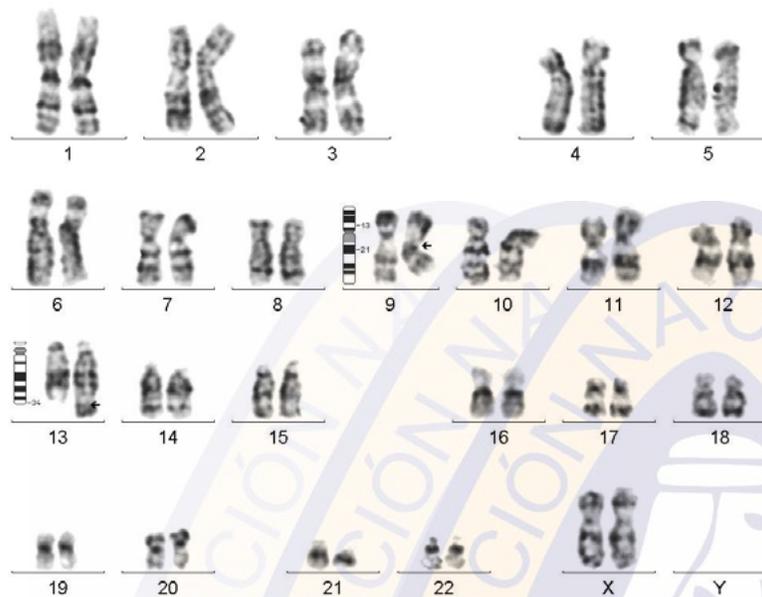
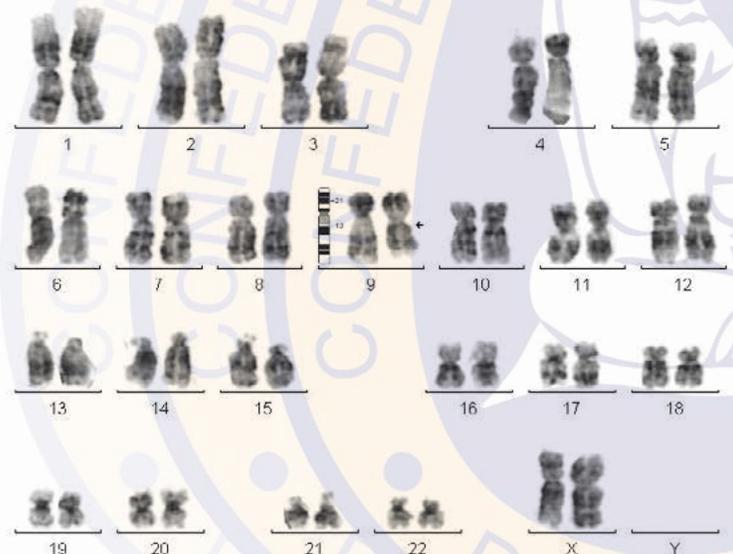


Figura 5.



El caso clínico motivo de esta comunicación fue valorado en el servicio de genética del hospital regional de alta especialidad del niño Dr. Rodolfo Nieto padron de Villahermosa, Tabasco, cuando la niña tenía 8 años de vida, y llegó al servicio referida por psicología. La paciente presentaba una marcha inestable, lenguaje deficiente y dismorfología facial. Se solicitó un cultivo de linfocitos en sangre periférica para cariotipo, pero la madre ya no regresó con su hija al servicio; cuatro años más tarde la paciente es revalorada y el resultado del estudio citogenético mostró 46, XX inv(9) (p13q21), add(13)(q34).

El punto de interrupción encontrado de la región pericentromérica inv(9)(p13q21), concuerda con lo descrito por Shanshan L y cols⁶ y Neda y cols.,⁷ tanto en lo cromosómico como en las implicaciones clínicas de esta inversión, no así con el material adicionado en el cromosoma 13 del propósisus del presente estudio. De la revisión en la literatura, solo el trabajo de Fallstron SP y cols¹³ en 1979, describieron el cuadro clínico de dos hermanos con una deleción de una parte del brazo corto del cromosoma 9(p12-p21), y que, además, observaron un reordenamiento en el cromosoma 10 en la madre y la abuela materna de la *propósisus*.

En este reporte se confirmó la inv(9) en la madre de la paciente y en una de sus hermanas, pero no fue posible con el padre ya que no pudo ser localizado. Lo anterior, aunque concuerda con lo señalado por Fierro UA y cols,³ y Akbas y cols,⁹ en el sentido de la heredabilidad, no es así con la gravedad en las manifestaciones clínicas de la paciente caracterizada por talla baja, retraso mental y del desarrollo.

En relación a la coexistencia del material agregado en el brazo largo del cromosoma 13, queda la consideración que haya sido heredado del padre biológico, el cual, de ser portador de una translocación balanceada, sin implicaciones clínicas para él, sí puede representar un riesgo de ser heredada en su descendencia con expresión clínica diferente. La dismorfología ob-

servada, así como el retraso psicomotor, concuerda con lo descrito por diversos autores.^{3, 9-11} Se concluye que el caso aquí presentado corresponde a una niña con una inversión pericéntrica del cromosoma número 9 asociado a la presencia de un material añadido, no identificado, en el brazo largo del cromosoma 13, probablemente heredado del padre. El asesoramiento genético constituye una herramienta eficaz para enfrentar lo que Reuven S y cols.,¹⁴ consideran como dilema en la decisión de los familiares.

REFERENCIAS

1. Martínez TC, Tolaba NN, Salim E. Inversiones cromosómicas (anomalías estructurales poco frecuentes) asociadas a fenotipo normal, dudoso y patológico. *Prens Méd Argent* 2018; 104 (10): 478-488.
2. Xiaolei X, Fuguang L, Weihe T. Analysis of the clinical features of pericentric inversion of chromosome 9. *J Int Med Res* 2020; 48(9): 300060520957820.
3. Fierro UA, Mata JM, Sanz FM. Inversión pericéntrica del cromosoma 9 en una niña con talla baja: dilemas diagnósticos. *Acta Pediatr Esp.* 2012; 70(2): 52-56.
4. Usta SCM, Torres FC, Gómez LMT. Reporte de 4 casos de inversión de cromosoma 9 en una muestra de 4755 líquidos amnióticos en una población venezolana. *Investigaciones Andina* 2017; 19(35): 153-162.
5. Sotoudeh A, Rostami P, Nakhaeimoghadam M. Pericentric Inversion of Chromosome 9 in an Infant With Ambiguous Genitalia. *Acta Med Iran* 2017; 55(10): 655-657.
6. Shanshan L, Jianzhi Y, Haixia W. Effects of chromosome 9 inversion on IVF/ICSI: A 7-year retrospective cohort study. *Mol Genet Genomic Med* 2019; 7(9): e856.
7. Neda MP, Taravat T, Niloofar N. Chromosome 9 Inversion: Pathogenic or Benign? A comprehensive Systematic Review of all Clinical Reports. *Curr Mol Med* 2022; 22(5): 385-400.

8. Arun M, Manipriya R, Aravind C. Pericentric inversion of chromosome 9 causing infertility and subsequent successful in vitro fertilization. *Niger Med J* 2016; 57(2):142-4.
9. Akbas E, Senli H, Hallioglu O. Association of pericentric inversion of chromosome 9 (inv[9][p11q13]) and genetic diseases: case report. *Lab Med.* 2010; 41: 96-98.
10. Seon YJ, Bo YK, Jae FY. De novo pericentric inversion of chromosome 9 in congenital anomaly. *Yonsei Med J* 2010; 51(5): 775-80.
11. Katrina M, Melissa M. Pericentric inversion (Inv) 9 variant-reproductive risk factor or benign finding?. *J Assist Reprod Genet* 2019; 36(12): 2557-2561.
12. Shen Y, Dies KA, Holm IA. Clinical Genetic Testing for Patients With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics* 2010; 125 (4): e727–e735.
13. Fallstrom SP, Wahlstrom. A pericentric inversion of chromosome 9 and a rearrangement involving chromosomes 9 and 10, observed in two generations. Clinical description of chromosome 9 (p12-p21) deletion syndrome. *Clin Genet* 1979; 15(6): 480-6.
14. Reuven S, Aliza A, Reviva E, MosheF. Prenatal diagnosis of pericentric inversion in homologues of chromosome 9: a decision dilema. *Am J Perinatol* 2007; 24(2):137-140.





Esquienzecefalia de Labio Abierto

Open Lip Schissencephaly

Fuentes-Fuentes Griselda¹

¹Hospital Humanitas de Tlaxcala, Hospital Angeles Puebla.

RESUMEN

Una malformación de los trastornos de la migración es la esquienzecefalia, que se caracteriza por presentar hendiduras lineales con líquido cefalorraquídeo y revestidas de sustancia gris anómala desde los ventrículos laterales hasta la corteza. Se presenta un ejemplo representativo de esta patología.

PALABRAS CLAVE: esquienzecefalia, trastornos de migración, epilepsia.

ABSTRACT

A malformation of migration disorders is schizencephaly, characterized by linear clefts filled with cerebrospinal fluid and lined with abnormal gray matter from the lateral ventricles to the cortex. A representative example of this pathology is presented.

KEYWORDS: schizencephaly, migration disorders, epilepsy.

Femenino de 5 años 8 meses de edad, hija de padres sanos no consanguíneos y sin historia familiar de enfermedades neuropsiquiátricas. Con historia de retraso del desarrollo psicomotor y hemiparesia espástica derecha tratada con terapia física y terapia de lenguaje. Acude a valoración neurológica por crisis epilépticas focales motoras de seis meses de evolución que se controlan con carbamazepina. Se realiza resonancia magnética de encéfalo simple a descartar lesión estructural. (Imagen 1)

La esquienzecefalia es una malformación del grupo de los trastornos de migración cerebral poco frecuente caracterizado por la presencia de hendiduras lineales que contienen líquido cefalorraquídeo, revestidas por sustancia gris anómala que se extiende desde los ventrículos laterales hasta la corteza. Puede afectar a uno o ambos hemisferios cerebrales, con una prevalencia de 1.48 por 100,000 recién nacidos vivos¹ y puede manifestarse como epilepsia (50-60% de los casos), déficits motores, retraso psicomotor, microcefalia y discapacidad cognitiva. La gravedad de las manifestaciones clínicas depende de la extensión de la hendidura y la presencia o no de otras malformaciones cerebrales. Cuando la hendidura afecta sólo a un hemisferio (hendidura unilateral) los pacientes pueden presentar hemiparesia con poca o ninguna discapacidad intelectual. Los pacientes con hendiduras bilaterales tienen un fenotipo más grave con cuadriparesia espástica y discapacidad intelectual grave.²

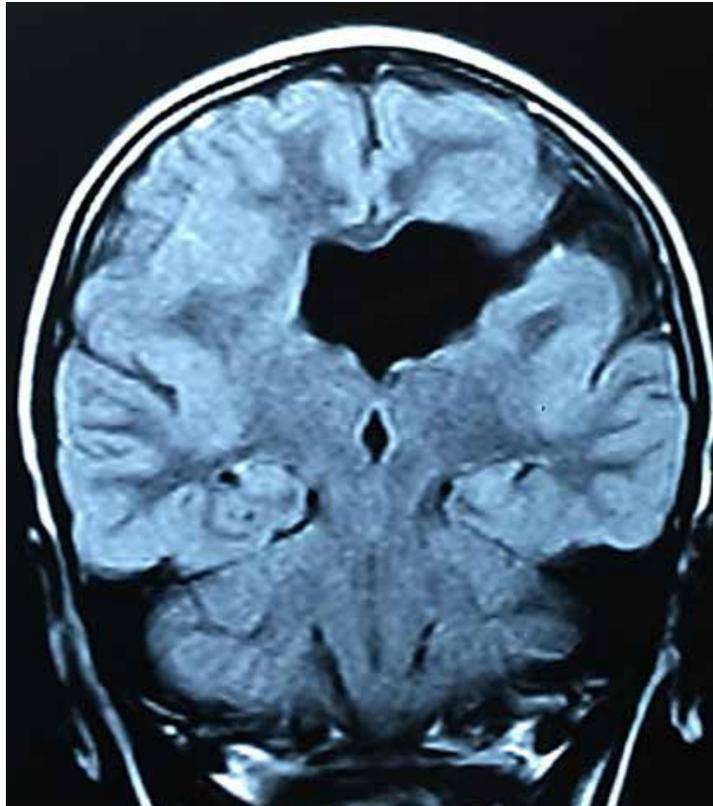


Imagen 1. Resonancia magnética nuclear de encéfalo en corte coronal que muestra la esquizencefalia de labio abierto en el hemisferio cerebral izquierdo, ausencia de septum pellucidum e hipoplasia del cuerpo calloso.

Se desconoce la causa exacta de la esquizencefalia, pero están implicados los trastornos genéticos, la exposición a teratógenos, las infecciones virales y la edad materna.³

El diagnóstico postnatal se realiza mediante tomografía computarizada y/o resonancia magnética que muestra una hendidura cerebral uni o bilateral. Existen diferentes sistemas de clasificación para la esquizencefalia: labio cerrado (tipo I) cuando el tejido que rodea a la hendidura entra en contacto, y de labio abierto (tipo II) cuando dicho tejido está ampliamente separado por líquido cefalorraquídeo. Las malformaciones cerebrales asociadas con esquizencefalia en estudios de neuroimagen incluyen hipoplasia del nervio óptico, agrandamiento de los ventrículos cerebrales, ausencia de cuerpo calloso o septum pellucidum, hipoplasia cerebelosa o calcificaciones.

Su tratamiento es sintomático con fármacos antiepilépticos y rehabilitación.

REFERENCIAS

1. Veerapaneni P, Veerapaneni KD, Yadala S. Schizencephaly. 2022 Oct 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32809748.
2. Schizencephaly Genetic And Rare Diseases Information Centre. Nov, 2014. <http://www.rarediseases.info.nih.gov/diseases/166/schizencephaly>
3. Hakimi T, Mohammad Qasem K. Bilateral open lip schizencephaly. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Dec 23;73:103204. doi: 10.1016/j.amsu.2021.103204. PMID: 35079358; PMCID: PMC8767271.



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Estudios ecológicos. ¿Para qué?

Ecological studies. For what?

Franco-del-Rio Guillermo¹.

RESUMEN:

Los estudios ecológicos son un tipo de diseño de investigación que emplea variables a partir de datos agrupados, y son particularmente valiosas en epidemiología porque permiten la descripción de fenómenos a nivel poblacional y/o grupal. Además, cuando sus conclusiones están vinculadas a indicadores demográficos o condiciones de salud, se denominan generadores de hipótesis típicas. Son estudios rápidos, económicos y fáciles de realizar, sin embargo, al intentar hacer inferencias individuales a partir de datos agrupados, su principal restricción es el riesgo de suponer errores de interpretación. En este artículo se describen sus características generales, sus limitaciones, los factores a tomar en cuenta en la inferencia de los resultados y se presentan algunos ejemplos con el objetivo de ayudar a estructurar un buen diseño al momento de su planeación.

PALABRAS CLAVE: diseños ecológicos, hipótesis, riesgo, sesgo ecológico, epidemiología

Autor correspondiente:

Franco-del-Rio Guillermo

Dirección:

Antonio Pérez Alcocer #71
Col. Ensueño, CP 76178,
Querétaro, Querétaro.

Correo electrónico:

guillermo@
pediatraenlinea.mx

Teléfono:

4422159053

ABSTRACT:

Ecological studies are a type of research design that uses variables from pooled data and are particularly valuable in epidemiology because they allow the description of grouped phenomena at the population level. Furthermore, when their findings are linked to demographic indicators or health conditions, they are referred to as typical hypothesis generators. They are quick, inexpensive, and easy to perform studies. However, when trying to make individual inferences from grouped data, their main restriction is the risk of implying errors of interpretation. This article describes its general characteristics, its limitations, and the factors to be considered in the inference of the results and presents some examples with the aim of structuring a good design at the time of its planning.

KEYWORDS: ecological design, hypothesis, risk, bias, epidemiology.

INTRODUCCIÓN

Los estudios ecológicos forman parte de la colección de estudios epidemiológicos de tipo observacional que se diferencian de otros diseños de investigación en que la población estudiada suele agruparse en: personas, países, provincias, estados, escuelas, hospitales, etc. Por lo que las inferencias de los estimadores estadísticos son agregadas o agrupadas. La característica más significativa es que se han considerado como estudios generadores de hipótesis.¹

También se conocen como estudios de “tipo de riesgo general”, en los que la exposición a un factor de riesgo se caracteriza por la exposición media al grupo al que pertenecen los participantes.²

Los estudios ecológicos suelen representar investigaciones descriptivas de la temporalidad histórica (hacia atrás o retrospectiva), pero también pueden ser analíticos y concurrentes. Desafortunadamente, la medición del efecto agrupado les da un riesgo sustancial de presentar sesgo, por lo que también se han considerado estudios con un nivel reducido de evidencia. La fuente de datos generalmente se logra a partir de bases de datos o registros electrónicos publicados o existentes, lo que también los hace simples, económicos y rápidos.³

En este artículo se describen la importancia de este tipo de estudios y se presentan características generales y factores que se deben tomar en cuenta en la planeación. Se presentan también sus limitaciones y algunos errores frecuentes con el objeto de dar al lector un panorama general de su estructura y diseño. Se presentan y se comentan algunos estudios de referencia.

ESTUDIOS DE GENERACIÓN DE HIPÓTESIS

Cuando se estudió el riesgo de enfermedades cardiovasculares y el consumo de alcohol en 1979, los investigadores recopilaron datos sobre las tasas de

mortalidad por cardiopatía isquémica de 18 países desarrollados para estudiar datos económicos, de alimentación, de los servicios y otros. Un resultado fascinante fue la correlación negativa entre la presencia de muertes por cardiopatía isquémica y el consumo de vino. La hipótesis emergió de inmediato: el consumo de alcohol podría disminuir o incluso evitar la cardiopatía isquémica.⁴ En la actualidad la hipótesis ha sido examinada extensamente, y se reconoce que el consumo de alcohol ejerce un efecto preventivo contra la enfermedad cardiovascular, pero en forma de “J”, es decir, tiene cierto efecto protector cuando el consumo es leve o moderado en comparación con el alto consumo en donde no aparece el efecto protector.⁵

Existen diferentes estudios ecológicos que comparan medidas de frecuencia de problemas de salud pública y que buscan patrones para generar hipótesis que puedan ser contrastadas con estudios individuales: un ejemplo es el estudio de 1993 sobre la frecuencia de cáncer oral. El estudio encontró que este cáncer era más frecuente entre los sujetos que consumían alcohol y fumaban. De nuevo, este estudio basado en una población sugería una hipótesis más.⁶ Recientemente el metaanálisis de 19 estudios con 6593 pacientes confirmó la hipótesis: es más frecuente en este grupo de riesgo y curiosamente; las mujeres que fuman y consumen alcohol, parecen tener más riesgo que los hombres.⁷

ESTUDIOS DE SERIES TEMPORALES QUE DESCRIBEN LAS VARIACIONES DE UN PROBLEMA DE SALUD A LO LARGO DEL TIEMPO.

Estos estudios son valiosos para planificar los servicios de salud o para evaluar las acciones preventivas, como por ejemplo el resultado de las campañas de vacunación. Un ejemplo es el realizado por Chacón-Cruz y colaboradores,⁸ en donde se evaluó el costo utilidad de cuatro diferentes esquemas de aplicación de la vacuna de varicela en México.

Con el uso de modelos matemáticos tomando en cuenta los datos de la seroprevalencia reportada de la enfermedad, se analizó la mejor estrategia de costo beneficio en un seguimiento a 20 años. Se encontró que los mejores esquemas aplicables a niños mexicanos era el de 1 dosis al año o el esquema de 2 dosis, al año y refuerzo a los 6. Estudios como este son muy útiles para el establecimiento de políticas públicas de salud.

McCarthy AD y colaboradores⁹ publicaron un interesante estudio sobre el uso de una métrica para determinar la demanda y aplicación de vacunas contra COVID-19 donde se utilizaron los datos de búsquedas en Google como una herramienta para predecir la demanda. Los usuarios utilizaban el buscador para encontrar el mejor y más cercano sitio de vacunación con vacunas disponibles.

Al correlacionar estas tendencias de búsqueda con las tasas diarias de vacunación, fue posible optimizar la demanda de productos biológicos, reduciendo los períodos de retraso. Este trabajo destacó la importancia de analizar los datos de redes sociales para organizar de manera efectiva los despliegues de vacunación y encontrar puntos de inflexión en la participación de los usuarios. Además, el análisis a lo largo del tiempo puede ayudar a guiar la asignación de dosis, mostrar áreas geográficas de alta demanda y poca disponibilidad de vacunas o prepararse para las fluctuaciones en la demanda de vacunación.

ESTUDIOS DE VARIABLES AMBIENTALES O GLOBALES

Las medidas ambientales o globales reseñan las características físicas de un lugar en particular que afectan la salud de la población teniendo un paralelo a nivel individual. También pueden ser atributos de grupos, organizaciones o lugares que no tienen paralelo a nivel personal como, por ejemplo: densidad de población, tipo de sistema de salud, entre otras.

Un estudio ecológico que puede ayudar a entender estos conceptos es el publicado para estudiar los efectos adversos del cambio climático en una población estudiantil en Singapur. Se trató de un estudio colaborativo multidisciplinario con el objetivo de explorar el impacto que tendría la exposición a factores ambientales como el ruido, temperatura, humedad, aire acondicionado o distancia de viaje entre la casa del alumno y su centro escolar. Se encontró que los estudiantes que tenían que viajar distancias más largas entre su hogar y las escuelas de alto rendimiento estaban mayormente expuestos a los efectos deletéreos de la contaminación ambiental y que esto estaba relacionado con un menor rendimiento académico debido a daños en su salud.¹⁰

ESTUDIOS QUE ESTABLECEN NIVELES DE INFERENCIA

Es frecuente encontrar en la literatura científica que la confiabilidad para hacer inferencias individuales a partir de estudios de grupo conlleva frecuentemente a diferentes tipos de sesgos y modificación de los resultados, lo que ha ocasionado un descrédito en la mayoría de los casos. Sin embargo, no deben olvidarse su utilidad real en la toma de decisiones de prevención y control de enfermedades.

Los niveles de inferencia dependen de los objetivos de la investigación, un ejemplo de inferencia individual a partir de estudios de grupo es el estudio holandés que revisó los 14,264 casos de infección grave por *Salmonella typhimurium* en un lapso de 20 años y analizó su relación con el desarrollo del carcinoma de colon mediante la revisión y medición de las bases de datos del registro nacional de cáncer en los Países Bajos.

Los autores encontraron que los pacientes diagnosticados con salmonelosis grave tenían un mayor riesgo de desarrollar cáncer en el colon ascendente y transversal (Tasa de Incidencia Estandarizada = 1.54; IC95% 1.09-2.10)

Aunque este estudio podría ser muy revelador, su análisis mostró una probabilidad significativa de sesgo, por lo que las conclusiones no pudieron ser validadas en su totalidad. Sin embargo, el estudio es representativo de la proposición de inferencias.¹¹

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En la mayoría de los estudios, las medidas de asociación se utilizan para encontrar factores de riesgo de exposición o tasas de enfermedad. En los ecológicos, la correlación lineal entre dos variables cuantitativas se emplea con frecuencia para contrastar la existencia de relación. Un estudio realizado en la India¹² con el objeto de evaluar la correlación entre condiciones socioeconómicas y la prevalencia de niños con bajo peso como parámetro habitual de la desnutrición, es un buen ejemplo de uso de métodos estadísticos. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para medir la relación entre diferentes situaciones de salud y bajo peso y el método de regresión lineal multivariante para encontrar predictores de desnutrición. Los hallazgos mostraron que el mejor grado de alfabetización femenina ($r = -0.556$) y la mejora del saneamiento ambiental ($r = -0.741$) reducían la posibilidad de una mala nutrición entre los niños.

Otro ejemplo es el estudio de Harding, KL y cols.¹³ que exploró la asociación de la educación materna con la existencia de deficiencias nutricionales en niños y mujeres embarazadas utilizando la información de bases de datos nacionales en los Estados Unidos y modelos de correlación lineal.

De nuevo, el estudio encontró que el nivel de educación superior de las mujeres reducía el riesgo de deficiencias nutricionales en la población estudiada. Si bien los estudios observacionales con sujetos independientes pueden estimar directamente las magnitudes del efecto (diferencias de riesgo), el riesgo (riesgo relativo, odds ratio) o las medidas de impacto (fracción atribuible); esto es imposible en los estudios

ecológicos, porque se desconoce cuántos sujetos que podrían estar expuestos o no expuestos desarrollan la condición de salud esperada cuando se usan medidas agrupadas.

En otros estudios, se utilizan modelos multiplicativos logarítmicos lineales o modelos de regresión de Poisson si la variable de estudio es discreta o rara. Al medir variables a distintos niveles, el análisis multinivel se puede utilizar para separar los efectos de la población y los niveles independientes y así evaluar sus interacciones.

LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS ECOLÓGICOS. SESGOS.

Como ya se mencionó, las investigaciones ecológicas descriptivas solo buscan obtener información sobre la distribución de un problema de salud entre grupos, pero en el caso de los estudios ecológicos inferenciales, puede ser un error el tratar de probar la causalidad en el comportamiento individual a partir de datos grupales. Algunos de los sesgos más frecuentes en los estudios ecológicos son:

Sesgo o falacia ecológica. También conocido como sesgo de agregación. Esto se debe a que el sesgo de las observaciones individuales, es decir, la falta de especificación se suma al sesgo producido por la agrupación de los propios individuos. Un ejemplo de este error representa el estudio que atribuyó el mayor consumo per cápita de chocolate en un país al número de ganadores del Premio Nobel.¹⁴ Actualmente se reconoce que el chocolate es rico en su contenido de flavonoides y por lo tanto, mejora la función cognitiva, reduciendo también el riesgo de demencia. El error en este estudio publicado en una de las revistas médicas de mayor prestigio fue suponer que el consumo excesivo de chocolate en un país podría determinar un mayor número de ganadores. No se puede afirmar que los ganadores del premio Nobel consumieron cantidades sustanciales de chocolate.

De hecho, se podría afirmar que los laureados podrían haber consumido muy poco.¹⁴ Sesgo de confusión. Reflejan el efecto del grupo sobre la variable de respuesta, distribuyendo el nivel del problema de salud de manera diferente entre los grupos expuestos y los no expuestos. Se puede sobreestimar, subestimar, o incluso, revertir el sentido del efecto. Para comprender mejor este concepto, es importante comentar el rol de la llamada variable de confusión, que es aquella que puede originar, modificar o evitar el resultado de interés, sin que sea una variable intermedia en la secuencia causal que se está estudiando, ni se asocie causalmente.

Un ejemplo de este tipo de sesgos es el señalado en el estudio de Graham y colaboradores,¹⁵ los autores realizaron un estupendo estudio para evaluar la asociación entre las infecciones por la nueva variante SARS-CoV-2 B.1.1.7 y los síntomas reportados previamente en el curso de la enfermedad clásica, así como las tasas de reinfección y transmisibilidad.

En el análisis se hicieron ajustes de variables confundidas como edad, sexo o aspectos demográficos para darle consistencia a los resultados.

Sin embargo, se identificaron otras más difíciles de caracterizar o corregir en este estudio como son: la inconsistencia de las respuestas de los participantes en cuestionarios de plataformas electrónicas y aunque los autores realizaron preguntas cerradas para minimizar este efecto, se reconoce que estos factores pueden limitar seriamente la validez de los resultados.

CONCLUSIONES

Los estudios ecológicos son diseños muy utilizados en epidemiología y que contribuyen con hipótesis y datos exploratorios valiosos, que con frecuencia son el punto de partida de diseños controlados. Son muy útiles para el diseño y evaluación de estrategias preventivas, así como, la descripción de fenómenos a nivel poblacional y/o grupal.

Con frecuencia son los indicadores para la formulación de políticas públicas de salud y de hipótesis. Cuando están bien diseñados, la posibilidad de errores de interpretación y sesgos se reduce.

BIBLIOGRAFÍA

1. Argimón-Pallas J, Jiménez-Villa J. Estudios descriptivos. Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica. 5a Ed ed. Barcelona España: Elsevier España; 2019. p. 91-102.
2. Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiología clínica (4a.ed) Wolters Kluwer Health; 2008. 288 p.
3. Ortega-Páez E, Ochoa-Sangrador C. Estudios ecológicos en epidemiología. Evid Pediatr. 2015;11:69-74.
4. St Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. Lancet. 1979;1(8124):1017-20.
5. Ding C, O'Neill D, Bell S, Stamatakis E, Britton A. Association of alcohol consumption with morbidity and mortality in patients with cardiovascular disease: original data and meta-analysis of 48,423 men and women. BMC Med. 2021;19(1):167.
6. Day GL, Blot WJ, Austin DF, Bernstein L, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Racial differences in risk of oral and pharyngeal cancer: alcohol, tobacco, and other determinants. Journal of the National Cancer Institute. 1993;85(6):465-73.
7. Mu G, Wang J, Liu Z, Zhang H, Zhou S, Xiang Q, et al. Association between smokeless tobacco use and oral cavity cancer risk in women compared with men: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2021;21(1):960.
8. Chacon-Cruz E, Meroc E, Costa-Clemens SA, Clemens R, Verstraeten T. Economic Evaluation of Universal Varicella Vaccination in Mexico. Pediatr Infect Dis J. 2022;41(5):439-44.

9. McCarthy AD, McGoldrick DJ, Holubeck PA, Cohoes C, Bilek LD. Social Data: An Underutilized Metric for Determining Participation in COVID-19 Vaccinations. *Cureus*. 2021;13(7):e16379.
10. Periyakoil D, Das HP, Miller C, Spanos CJ, Prata N. Environmental Exposures in Singapore Schools: An Ecological Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4).
11. Mughini-Gras L, Schaapveld M, Kramers J, Mooij S, Neefjes-Borst EA, Pelt WV, et al. Increased colon cancer risk after severe Salmonella infection. *PLoS One*. 2018;13(1):e0189721.
12. Pratim Roy M. Malnutrition in children and its determinants: a study from east India. *Trop Doct*. 2019;49(2):113-7.
13. Harding KL, Aguayo VM, Masters WA, Webb P. Education and micronutrient deficiencies: an ecological study exploring interactions between women's schooling and children's micronutrient status. *BMC Public Health*. 2018;18(1):470.
14. Messerli FH. Chocolate consumption, cognitive function, and Nobel laureates. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1562-4.
15. Graham MS, Sudre CH, May A, Antonelli M, Murray B, Varsavsky T, et al. Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. *Lancet Public Health*. 2021;6(5):e335-e45.





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.

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 su período. 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 citaciones 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-lelha.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.