



ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO

Vol. 16 No. 1
enero
marzo
2024





ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO

DIRECTOR GENERAL	<i>Dra. Ana Beatriz Rosas Sumano</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 DIRECTIVO

<i>Presidente</i>	<i>Dra. Ana Beatriz Rosas Sumano</i>
<i>Vicepresidente</i>	<i>Dr. Román González Rubio</i>
<i>Primer secretario Propietario</i>	<i>Dr. Francisco Gerardo Baños Paz</i>
<i>Segundo Secretario Propietario</i>	<i>Dr. Juan José Rentería Morales</i>
<i>Primer Secretario Suplente</i>	<i>Dr. Miguel Ángel Santos Díaz</i>
<i>Segundo Secretario Suplente</i>	<i>Dra. Patricia Georgina Montiel Duarte</i>
<i>Tesorero</i>	<i>Dr. José Ignacio Barreras Salcedo</i>
<i>Sub Tesorero</i>	<i>Dr. Manuel Rebolledo Urcadiz</i>
<i>Primer Vocal</i>	<i>Dr. German Arturo Corzo Ríos</i>
<i>Segundo Vocal</i>	<i>Dr. Griselda Fuentes Fuentes</i>



ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO

EDITORIAL

Intervención psicológica temprana para disminuir la frecuencia de actividades delictivas en adolescentes.

Rodríguez-Orozco Alain Raimundo.

ARTÍCULO ORIGINAL

Trascendencia clínica de la bradicardia sinusal en recién nacidos y factores asociados: un estudio hospitalario.

*Martínez-Rodríguez María Fernanda,
Canseco-Herrera Mariana.*

Calidad del sueño en profesionales de la salud de atención pediátrica.

Ruiz-Jaramillo Ma. de la Cruz, Ruiz-Martínez Ediberto, Belmont-Martínez Leticia, Martínez-Aguilar Nora Ernestina, Pierdant-Pérez Mauricio, Varela-Cardoso Miguel, Grupo de trabajo del taller de investigación del 54° Congreso de la Confederación Nacional de Pediatría de México.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Enfermedad granulomatosa crónica.

Blancas-Galicia Lizbeth.

Índice

CASO CLÍNICO

Poliposis adenomatosa familiar de inicio inusual y abordaje laparoscópico exitoso: reporte de dos casos. 41

Oliver-García Edgar Fernando, Barraza-Tinajero Alfa Guadalupe, Hernández-Meza Daniela, Brenes-Guzmán Sofia, Calderón-Urrieta Adriana.

Endocarditis de Libman Sacks secundaria a lupus eritematoso sistémico. Reporte de un caso. 47

López-Espinoza Graciano, Varela-Robles Luz Esthela.

4

IMAGEN CLÍNICA

Afección neurológica como manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico en edad pediátrica. 51

Bruni-Guerrero Carla Renata, Espinoza-Esquerria Sandra, Peralez-Peralta Cinthya Arely, Jiménez-González Guillermo Arturo.

7

HERRAMIENTAS DE LECTURA CRÍTICA

13 Mala conducta de los investigadores en las publicaciones médicas. 54

Belmont-Martínez Leticia, Martínez-Aguilar Nora, Cuestas Eduardo.

GUÍA PARA AUTORES

Guía para autores. 58

Información para autores. 60

24

Presentación y estructura de los trabajos. 61



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Intervención psicológica temprana para disminuir la frecuencia de actividades delictivas en adolescentes.

Dr. en C. Rodríguez-Orozco Alain Raimundo.

Entre las teorías más aceptadas para explicar el desarrollo de carreras delictivas en adolescentes, llama la atención la preponderancia de factores psicobiológicos, genéticos y de la biología del desarrollo. Particular interés ha generado el estudio de los factores de riesgo de delincuencia, entre los que pueden mencionarse factores estáticos, por ejemplo, la precocidad delictiva de un sujeto, la impulsividad o la psicopatía, poco susceptibles de modificación y otros, los dinámicos que ofrecen un rango más amplio de trabajo para ser modificados como las cogniciones, tener amigos delincuentes, o el consumo de drogas.¹

Todo apunta a que para que se reduzcan los comportamientos delictivos en adolescentes es preciso empezar a trabajar con aquellos niños que tengan un alto potencial para delinquir, a través de estrategias que refuercen el autocontrol y la integración social. Una extensa revisión realizada por el grupo Campbell mostró que las intervenciones a través de programas para la mejora del autocontrol en niños son efectivas no solo para alcanzar esta meta sino también impactan en la reducción del comportamiento criminal y en la reducción de problemas de comportamiento en adolescentes. Acerca de la intervención en escuelas a través de programas para reducir la violencia y regular las conductas disruptivas, el grupo Campbell recomienda la implementación supervisada y la acreditación internacional de los programas antibullying en las escuelas para reducir tanto el bullying (acoso), como la victimización que pudiera asociarse a éste.²

Una extensa revisión de 55 ensayos realizados en tres décadas y en tres continentes y que incluyó a casi 10000 niños mostró que los programas tempranos de entrenamiento a padres y familias con niños con problemas de conducta, tienen un efecto pequeño a moderado en la mejoría del comportamiento social en niños de hasta 5 años de edad, lo cual constituye una intervención preventiva sobre la reducción de conductas delictivas cuando estos niños se conviertan en jóvenes.³

Autor correspondiente:

Dr. en C.
Rodríguez-Orozco Alain
Raimundo.

Dirección postal:

Profesor Investigador
Titular. Facultad de
Ciencias Médicas y
Biológicas. Dr. Ignacio
Chávez. Universidad
Michoacana de San Nicolás
de Hidalgo.

Correo:

alain.rodriguez@umich.mx

En este estudio se señala que hay un número importante de niños en los que los problemas de comportamiento desaparecen sin la necesidad de desplegar esfuerzos preventivos como estos programas de entrenamiento, lo cual concuerda con lo planteado por otros autores,¹ que enuncian que los problemas de comportamiento son autocontrolados en un gran número de niños y adolescentes.

Por otro lado, de acuerdo a Pagerols y colaboradores, demostraron que los síntomas ansiosos/depresivos, los problemas de pensamiento, los problemas de atención y el comportamiento delictivo están asociados de forma independiente con el rendimiento académico, lo que enfatiza la necesidad de intervenciones preventivas y de tratamiento dirigidas a la salud mental de los estudiantes para mejorar su bienestar psicológico y su funcionamiento en escuela.⁴

Mroczkowski y cols. 2021, comenta que, la evaluación del riesgo de violencia es uno de los motivos más frecuentes de consulta de psiquiatría infantil y adolescente en el servicio de urgencias pediátricas.

Teniendo en cuenta que los antecedentes en este contexto incluyen: edad temprana en el momento del primer delito, delitos penales anteriores, antecedentes penales en uno de los padres, abuso físico, mala crianza de los hijos y bajo nivel educativo de los padres.

Otros factores de riesgo son la alta delincuencia entre pares o la pertenencia violenta a grupos de pares, el bajo promedio de calificaciones y el bajo rendimiento académico, la baja conexión con la escuela, el ausentismo escolar y el fracaso escolar, junto con la victimización y el acceso a armas de fuego. Las características clínicas incluyen uso de sustancias, estado de ánimo depresivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, rasgos antisociales, rasgos insensibles/sin emociones, grandiosidad y justificación de la violencia. De esta forma, la violencia puede ser de inicio temprano (antes de la pubertad) representando

el 30% de los delincuentes graves, o tardío (después de la pubertad), con el 70%, asociado con delincuentes violentos graves. La evaluación del riesgo de violencia es competencia de los pediatras y los profesionales de la salud mental de niños y adolescentes.

Las dos escalas que tienen mayor apoyo psicométrico son la Evaluación Estructurada del Riesgo de Violencia en Jóvenes (SAVRY) y la Lista de Verificación de Psicopatía-Versión para Jóvenes (PCL-YV). Los factores protectores incluyen participación prosocial; fuerte apoyo social; compromiso con la escuela y actitud positiva hacia la intervención y la autoridad.⁵

Entre las estrategias desarrolladas para enfrentar el problema de la delincuencia en adolescentes, aquellas que han incluido manejos psicoeducativos profundos, entrenamiento en habilidades de crianza, terapia familiar con estrategias cognitivas para razonamiento y rehabilitación y aquellas encaminadas a modificar los factores de riesgo dinámicos para la mantención de conductas delictivas (por ejemplo: cogniciones, tener amigos delincuentes, o el consumo de drogas) han sido las más eficaces.

La detección de niños con alto potencial para delinquir y la remisión oportuna a servicios especializados de psicología puede modificar el curso de las carreras delictivas a través de programas que estimulen el autocontrol y la integración social en la niñez.

En múltiples ocasiones la familia no se ha percatado del potencial delictivo de algunos comportamientos en la infancia y tienden a ser infravalorados, muchas de estas familias no cuentan con recursos psicológicos para afrontar dichos problemas.

En estos casos, el pediatra puede alertar a la familia sobre el peligro del desarrollo de las conductas disruptivas en niños, explicarles sobre la necesidad de apoyo psicológico temprano y apoyarles con la gestión de esta ayuda.

REFERENCIAS

1. Illescas SR, Pueyo AA. La psicología de la delincuencia. *Papeles del psicólogo*. 2007. 28(3), 147-156.
2. Piquero AR, Jennings WG, Farrington DP. Self-control interventions for children under age 10 for improving self-control and delinquency and problem behaviors. *Campbell Systematic Reviews*. 2010. 6(1), 1-117.
3. Piquero AR, Farrington DP, Welsh BC, Tremblay R, & Jennings WG. Effects of early family/parent training programs on antisocial behavior and delinquency. *Journal of Experimental Criminology*. 2009 (5) 83-120.
4. Pagerols M, Prat R, Rivas C, Español-Martín G, Puigbó J, PAGESPETIT È, Haro JM, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Bosch R. The impact of psychopathology on academic performance in school-age children and adolescents. *Sci Rep*. 2022 Mar 11;12(1):4291. doi: 10.1038/s41598-022-08242-9. PMID: 35277563; PMCID: PMC8917234.
5. Mroczkowski MM, Walkup JT, Appelbaum PS. Assessing Violence Risk in Adolescents in the Pediatric Emergency Department: Systematic Review and Clinical Guidance. *West J Emerg Med*. 2021 May 19;22(3):533-542. doi: 10.5811/west-jem.2021.1.49233. PMID: 34125023; PMCID: PMC8202995.





ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Trascendencia clínica de la bradicardia sinusal en recién nacidos y factores asociados: un estudio hospitalario.

Clinical significance of sinus bradycardia in newborns and associated factors: a hospital study.

Martínez-Rodríguez María
Fernanda¹,
Canseco-Herrera Mariana.²

Autor correspondiente:

Martínez-Rodríguez
María Fernanda.
Dirección postal:
Poniente 122, #490, colonia
Santa Cruz de las Salinas
CP 02340, Azcapotzalco
Cd. México.
Teléfono móvil:
868 101 4064.
Correo:
fer_mtz_rdz@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: La frecuencia cardíaca (FC) es el indicador clínico más objetivo de una adecuada transición de la vida intrauterina a la extrauterina en recién nacidos, con un umbral de 100 latidos por minuto (LPM), por debajo del cual se considera bradicardia. Existen factores maternos y neonatales que pueden influir en la transición normal de la FC. **Objetivo:** Analizar los posibles factores de riesgo relacionados a bradicardia neonatal durante los primeros tres días de vida extrauterina, así como su repercusión clínica.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal, analítico y retrospectivo que incluyó 795 recién nacidos obtenidos en el Hospital Nuevo Sanatorio Durango (HNSD) de la Ciudad de México del periodo de marzo 2021 a marzo 2022. Se determinaron dos grupos en base a la FC. En los pacientes que se encontró bradicardia sinusal (BS) se registraron las características clínico-epidemiológicas en una base de datos para posteriormente realizar el análisis estadístico con el programa SPSS. Se realizó una tabla de 2 x 2 para obtener el riesgo relativo y se determinó cuáles variables fueron estadísticamente significativas.

Resultados: Se encontraron 40 casos de BS, de los cuales el 57.5% se asoció a riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF), un 53% de los casos se presentó en el sexo masculino, con una media de edad de 37 semanas de gestación (SDG), en su mayoría obtenidos por vía abdominal. La asfisia, hipoxia y el RPBF presentaron asociación estadísticamente significativa (IC95%)

Conclusiones: Al encontrar una relación directa entre RPBF y bradicardia neonatal, se puede considerar como un indicador de hipoxia en pacientes sin otra alteración atribuible. Se sugiere monitorizar intencionadamente la FC en recién nacidos con RPBF a fin de descartar hipoxia o asfisia perinatal en especial cuando no están documentadas por gasometría de cordón, a fin de un seguimiento óptimo y pronóstico favorable.

Palabras clave: Frecuencia cardíaca; reanimación neonatal; bradicardia; Apgar; asfisia perinatal; oximetría de pulso.

ABSTRACT

Introduction: Heart rate (HR) is the most objective clinical indicator of an adequate transition from intrauterine to extrauterine life in newborns, with a threshold of 100 beats per minute (BPM), below which bradycardia is considered. There are maternal and neonatal factors that can influence the normal transition of HR.

Objective: To analyze the possible risk factors related to neonatal bradycardia during the first three days of extrauterine life, as well as its clinical impact.

Material and methods: An observational, cross-sectional, analytical and retrospective study was carried out that included 795 newborns obtained at the Hospital Nuevo Sanatorio Durango (HNSD) in Mexico City from March 2021 to March 2022. Two groups were determined based on FC. In patients who were found to have sinus bradycardia (BS), the clinical-epidemiological characteristics were recorded in a database to subsequently perform statistical analysis with the SPSS program. A 2 x 2 table was made to obtain the relative risk and it was determined which variables had statistically significant importance.

Results: 40 cases of BS were found, of which 57.5% were associated with risk of loss of fetal well-being (RPBF), 53% of the cases occurred in males, with a mean age of 37 weeks of gestation (SDG), mostly obtained abdominally. Asphyxia, hypoxia and RPBF presented a statistically significant association (95% CI)

Conclusions: By finding a direct relationship between RPBF and neonatal bradycardia, it can be considered as an indicator of hypoxia in patients without other attributable alterations. It is suggested to intentionally monitor HR in newborns with RPBF in order to rule out perinatal hypoxia or asphyxia, especially when they are not documented by cord blood gas, in order to have optimal follow-up and a favorable prognosis

Keywords: Heart rate; neonatal resuscitation; bradycardia; Apgar; perinatal asphyxia; pulse oximetry.

¹Posgrado en Pediatría, Universidad La Salle, México, Facultad Mexicana de Medicina. Hospital Nuevo Sanatorio Durango, Ciudad de México.

²Jefe de Servicio Pediatría y Neonatología, Hospital Nuevo Sanatorio Durango, Ciudad de México.

INTRODUCCIÓN

La frecuencia cardíaca (FC) en los recién nacidos es considerada como el indicador clínico más objetivo para valorar una exitosa transición de la vida intrauterina a la extrauterina. La bradicardia sinusal (BS) es la alteración del ritmo cardíaco más frecuente en este grupo etario y se considera por debajo de 100 latidos por minuto. Ésta se puede presentar en corazones estructuralmente sanos o enfermos, sus causas son múltiples y entre ellas se encuentran: pérdida del bienestar fetal, hipotermia, bloqueos congénitos, uso materno de medicamentos (beta-bloqueadores), entre otros. Es de suma importancia identificar la causa subyacente ya que el enfoque terapéutico y el pronóstico dependen estrechamente de un diagnóstico temprano. La identificación de BS en recién nacidos ha incrementado gracias a la creciente tendencia de utilizar monitoreo continuo en el recién nacido, lo que representa una herramienta asequible para vigilar el periodo de transición.¹ En diversas publicaciones se ha descrito la hipoxia como la causa más frecuente de bradicardia sinusal transitoria, ante dicha alteración el organismo responde disminuyendo el consumo de oxígeno. Cuando la hipoxia es prolongada ocasiona disminución de la contractilidad miocárdica y del gasto cardíaco.²

El concepto de Riesgo de Pérdida de Bienestar Fetal (RPBF) se considera una perturbación metabólica por una disminución de los intercambios materno-fetales, no pudiendo asegurar la homeostasis, presencia de trastornos tisulares irreversibles o muerte fetal, por lo que requiere intervención obstétrica y neonatal inmediata.³

En otras palabras, es la interpretación clínica que el médico realiza del estado fetal basado en el riesgo de presentar un estado de hipoxia prenatal con las repercusiones correspondientes.^{4,5} Se manifiesta principalmente con bradicardia fetal <110 lpm o taquicardia fetal >180 lpm durante 10 minutos.^{2,6}

La asfixia es el resultado de un intercambio inapropiado entre el oxígeno y dióxido de carbono, dando como resultado hipoxemia, hipercapnia y acidosis metabólica, la academia Americana de Pediatría, establece el diagnóstico de asfixia neonatal, a los pacientes que cumplen los criterios de pH <7 en sangre del cordón umbilical, exceso de base menor de 12, puntaje de Apgar menor o igual a 3 e los primeros 5 minutos de vida, alteraciones neurológicas y/o falla orgánica múltiple, al momento del nacimiento, para poder realizar su diagnóstico resulta imprescindible contar con una gasometría, sin embargo, en la mayoría de las ocasiones no contamos con esta, lo que establece una brecha diagnóstica importante.²

Se ha descrito una asociación de BS en recién nacidos con estados de hipoxia prenatal y por ende mayor morbimortalidad en este grupo; sin embargo, la literatura en nuestro país respecto a las características epidemiológicas es limitada. Es importante dar a conocer su incidencia, factores asociados y causas más comunes, a fin de no pasar inadvertida esta manifestación, estrechar la brecha en el diagnóstico oportuno de AP, y por ende proporcionar un mejor seguimiento en las unidades de cuidados neonatales.^{3,8}

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo, analítico, de tipo casos y controles en los que los casos son los pacientes con BS considerados a los que presentaron FC menor a 100 latidos por minuto y los controles los recién nacidos sin presencia de bradicardia. En el HNSD de la Ciudad de México entre marzo del 2021 y marzo del 2022. El protocolo fue sometido a revisión por el Comité de Investigación y de Ética en Investigación con dictamen aprobatorio y registro 2022-2023. Se incluyeron todos los pacientes recién nacidos ingresados en el HNSD entre marzo del 2021 y marzo del 2022, se excluyeron pacientes con cardiopatías congénitas o paciente con el uso de anestesia general durante la cesárea, como cri-

terio de eliminación se tomó la falta de información en el expediente clínico, el tamaño de la muestra fue por conveniencia. Se utilizó el programa Excel para construir la base de datos y el programa SPSS Statistics 2022 para el análisis estadístico. Se utilizaron medidas de tendencia central para variables cuantitativas, así como frecuencias y porcentajes para variables cualitativas. Para el análisis comparativo se utilizó variables de tipo cuantitativo y se usó la prueba t de Student y para variables cualitativas la prueba de chi cuadrado.

RESULTADOS

Se recabaron las características generales de los 795 pacientes que nacieron en un año, donde se incluyeron las variables de edad gestacional, género y riesgo de pérdida del bienestar fetal (Tabla 1). Del total de los controles se seleccionaron 40 neonatos en donde se analizaron las características generales que se incluyeron en el estudio, obteniendo los siguientes resultados: (Tabla 2).

Tabla 1. Características generales del total de pacientes N=795.

Características generales	Promedio	Desviación estándar
Peso en kg	3	.04
Talla en cm	49.8	1.7
Género	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	388	48.8
Femenino	407	51.2
RPBF	153	19.2
SDG	Frecuencia	Porcentaje
RN pretérmino	35	4.5
RN término	760	95.5

En este estudio se reportó la edad media de presentación de bradicardia 1.3 días.

Tabla 2. Características generales de los pacientes con bradicardia neonatal N=40.

Características generales	Promedio	Desviación estándar
Edad en días	1.3	0.7
Peso en kg	2.8	0.7
Talla en cm	48.3	3.7
Género	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	21	53
Femenino	19	47
	Porcentaje	OR
Riesgo de pérdida del bienestar fetal	57.5	6.505
SDG	Frecuencia	Porcentaje
RN pretérmino	12	30
RN término	28	70

Se reportó predominio del género masculino con un 53%, a comparación con el femenino con un 47%. En 23 casos hubo antecedente de RPBF con una estimación de riesgo (OR) 6.505.

La mayoría de los pacientes fueron de término. Se abarcaron las características maternas de los controles en donde se reporta que la edad materna menor 34 años tuvo mayor incidencia de desarrollar BS, a diferencia de lo que reportan diferentes autores.³ El 60% de los casos fueron obtenidos por vía abdominal; las comorbilidades maternas no presentaron relevancia. La puntuación de APGAR es una escala que evalúa la adaptación del recién nacido posterior al nacimiento, en este estudio el 80% de los pacientes que presentaron bradicardia recibieron una puntuación mayor a 7. Se reporta la razón de momios para las variables estudiadas, con un intervalo de confianza del 95%, en donde se analizan aquellas con mayor asociación al desarrollo de BS. (Tabla 3).

Tabla 3. Razón de momios, IC: intervalo de confianza.

Variables	OR	IC
Apgar bajo al minuto 1	62.667	15 - 247%
Asfixia	23.879	17 - 33%
Edad materna avanzada	1.171	0.6 - 2.2%
Eutócico	0.026	0.1 - 0.4%
Hipoxia	30.038	20 - 43%
RPBF	6.505	3.3 - 12%
Pretérmino	13.64	6 - 30%

DISCUSIÓN

Una de las arritmias más presentadas en los pacientes pediátricos es la BS la cual tiene una estimación del 1-3% de todas las arritmias⁶ y atribuye múltiples etiologías. De acuerdo a los resultados obtenidos, resulta de suma importancia monitorear la frecuencia cardiaca, coincidiendo con Aagaard et al. Relacionan la hipoxemia con daño tisular, reflejándose en la disminución de la FC, en donde se concluye que los recién nacidos con bradicardia pudieron haber estado expuestos a hipoxia prenatal.⁷

Mediante este estudio se indagó sobre sus diversas etiologías y factores de riesgo más comunes para su desarrollo, del total de nacimiento se reportó que el 5% presentaron BS. Se analizaron diversas variables, en su mayoría fueron del sexo masculino con un 53% de los casos. Se demostró que existe asociación entre el RPBF y BS, con un 57.5% de los casos y un OR calculado de 6.505 (IC 15-247%). Se encontró que los pacientes que presentaron asfixia (OR 23.879), hipoxia (OR 30.038) y pretérmino (OR 13.640) tienen un incremento del riesgo al desarrollo de BS. En cuanto a la edad materna y sus comorbilidades, no se encontró relación de riesgo a dicha entidad. De acuerdo a los resultados obtenidos se encontró una asociación es-

tadísticamente significativa entre el riesgo de pérdida del bienestar fetal y pacientes que presentaron BS. Se reconoce que este estudio al ser retrospectivo puede presentar una limitante en cuanto la heterogeneidad de los grupos, por lo que se considera una puerta a mayores investigaciones prospectivas.

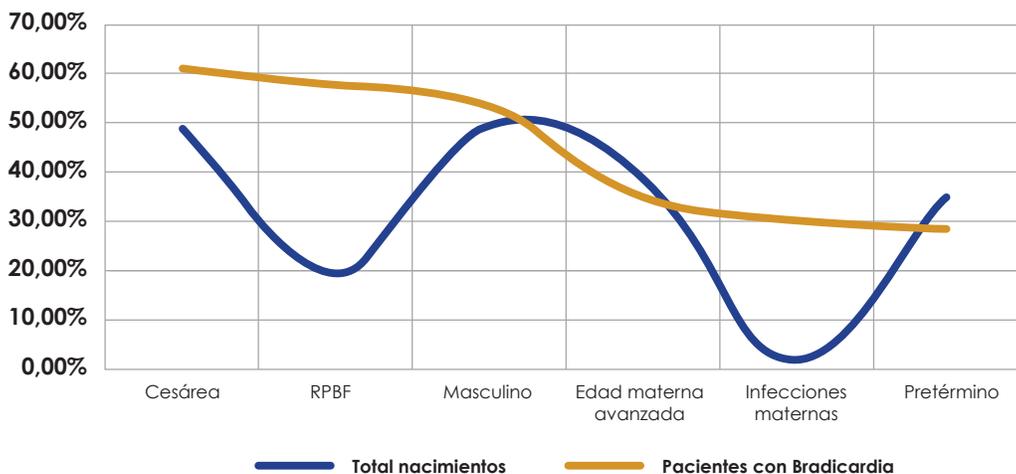
CONCLUSIONES

Con los resultados previamente comentados, se demostró que existe una estrecha relación entre los pacientes que presentaron riesgo de pérdida del bienestar fetal, asfixia y bradicardia neonatal. Ante la fisiopatología de esta entidad, se puede determinar que los pacientes estuvieron expuestos a una disminución del aporte de oxígeno intrauterino. Es importante recalcar que el grado de hipoxia intrauterino no siempre da repercusión en los primeros minutos de vida, por lo que estos pacientes pueden presentar un periodo de adaptación esperado, reflejado en la escala de Apgar con un puntaje adecuado. Recordando que esta, es una escala subjetiva y no podemos utilizarla de forma aislada para dar un diagnóstico de asfixia.

La bradicardia neonatal debe de considerarse como una indicación de hipoxia siempre y cuando no se encuentre otra causa atribuible a esta. Con los resultados obtenidos se sugiere monitorizar con seguimiento estrecho de la frecuencia cardiaca a los pacientes que presentaron riesgo de pérdida del bienestar fetal, para descartar algún grado de hipoxia o asfixia no documentada con el fin de poder brindar seguimiento a estos pacientes.

En el año 2022 Iribarren y colaboradores, realizaron un estudio en donde se reporta la incidencia de asfixia perinatal entre 1-6% de todos los nacimientos; se encontró que los pacientes pueden presentar complicaciones renales, alteraciones hidroelectrolíticas, hepáticas, gastrointestinales, hematológicas, cardiológicas y neurológicas.⁹

Gráfica 1. Factores de riesgo y características de los recién nacidos.



Esta gráfica es complemento de la información previamente comentada, en donde se comparan los controles (línea azul) con los casos (línea naranja). Sobre el eje Y se representa en porcentaje la frecuencia de cada variable. Sobre el eje X se encuentran las principales variables asociadas a BS.

El monitorizar la FC es una herramienta de bajo costo, fácil de usar, la cual se puede implementar para no pasar inadvertido BS, lo cual nos brindaría la oportunidad de realizar un diagnóstico oportuno, así como poder iniciar el manejo temprano y poder prevenir las complicaciones a corto y largo plazo.

REFERENCIAS

- Dawson JA, Kamlin CO, Wong C, te Pas AB, Vento M, Cole TJ, Donath SM, Hooper SB, Davis PG, Morley CJ. Changes in heart rate in the first minutes after birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010 May;95(3):F177-81. doi: 10.1136/adc.2009.169102. PMID: 20444810.
- Gillam-Krakauer M, Gowen Jr CW. Birth Asphyxia. 2023 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 28613533.
- ACOG clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Intrapartum fetal heart rate monitoring: Nomenclature, Interpretation, and general management principles. ACOG practice bulletin no. 106, July 2009.
- PJ. S. Fetal distress. *Current Obstetrics & Gynaecology.* 2002;(2).
- ACOG. Antepartum Fetal Surveillance. ACOG PRACTICE BULLETIN. 2014 July;(229).
- Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Maconochie I, Tarassenko L, Mant D. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet.* 2011 Mar 19;377(9770):1011-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62226-X. PMID: 21411136; PMCID: PMC3789232.
- Nerdrum Aagaard E, Solevåg AL, Saugstad OD. Significance of Neonatal Heart Rate in the Delivery Room-A Review. *Children (Basel).* 2023 Sep 14;10(9):1551. doi: 10.3390/children10091551. PMID: 37761512; PMCID: PMC10528538.
- Miller MS, Shannon KM, Wetzel GT. Neonatal bradycardia. *Prog Pediatr Cardiol.* 2000 May 1;11(1):19-24. doi: 10.1016/s1058-9813(00)00032-1. PMID: 10822186.
- Iribarren I, Hilario E, Álvarez A, Alonso-Alconada D. Neonatal multiple organ failure after perinatal asphyxia. *An Pediatr (Engl Ed).* 2022 Oct;97(4):280.e1-280.e8. doi: 10.1016/j.anpede.2022.08.010. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36115781.
- Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenat Diagn.* 2004 Dec 30;24(13):1049-59. doi: 10.1002/pd.1062. PMID: 15614842.
- Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Maconochie I, Tarassenko L, Mant D. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet.* 2011 Mar 19;377(9770):1011-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62226-X. PMID: 21411136; PMCID: PMC3789232.
- Baruteau AE, Perry JC, Sanatani S, Horie M, Dubin AM. Evaluation and management of bradycardia in neonates and children. *Eur J Pediatr.* 2016 Feb;175(2):151-61. doi: 10.1007/s00431-015-2689-z. Epub 2016 Jan 16. PMID: 26780751.
- Baruteau AE, Perry JC, Sanatani S, Horie M, Dubin AM. Evaluation and management of bradycardia in neonates and children. *Eur J Pediatr.* 2016 Feb;175(2):151-61. doi: 10.1007/s00431-015-2689-z. Epub 2016 Jan 16. PMID: 26780751.
- Beletew B, Mengesha A, Wudu M, Abate M. Prevalence of neonatal hypothermia and its associated factors in East Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2020 Apr 3;20(1):148. doi: 10.1186/s12887-020-02024-w. PMID: 32245438; PMCID: PMC7118870.
- Bateman BT, Paterno E, Desai RJ, Seely EW, Mogun H, Maeda A, Fischer MA, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF. Late

Pregnancy β Blocker Exposure and Risks of Neonatal Hypoglycemia and Bradycardia. *Pediatrics*. 2016 Sep;138(3):e20160731. doi: 10.1542/peds.2016-0731. PMID: 27577580; PMCID: PMC5005024.

16. Brucato A, Jonzon A, Friedman D, Allan LD, Vignati G, Gasparini M, Stein JI, Montella S, Michaelsson M, Buyon J. Proposal for a new definition of congenital complete atrioventricular block. *Lupus*. 2003;12(6):427-35. doi: 10.1191/0961203303lu408oa. PMID: 12873043.

17. Costedoat-Chalumeau N, Geogin-Lavialle S, Amoura Z, Piette JC. Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibody-mediated congenital heart block. *Lupus*. 2005;14(9):660-4. doi: 10.1191/0961203305lu2195oa. PMID: 16218462.

18. Ambrosi A, Sonesson SE, Wahren-Herlenius M. Molecular mechanisms of congenital heart block. *Exp Cell Res*. 2014 Jul 1;325(1):2-9. doi: 10.1016/j.yexcr.2014.01.003. Epub 2014 Jan 13. PMID: 24434353.

19. Xiao GQ, Hu K, Boutjdir M. Direct inhibition of expressed cardiac l- and t-type calcium channels by igg from mothers whose children have congenital heart block. *Circulation*. 2001 Mar 20;103(11):1599-604. doi: 10.1161/01.cir.103.11.1599. PMID: 11257091.

20. Singh Y, Lakshminrusimha S. Perinatal Cardiovascular Physiology and Recognition of Critical Congenital Heart Defects. *Clin Perinatol*. 2021 Aug;48(3):573-594. doi: 10.1016/j.clp.2021.05.008. PMID: 34353581.





ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Calidad del sueño en profesionales de la salud de atención pediátrica.

Sleep quality in pediatric health care workers.

Ruiz-Jaramillo Ma. de la Cruz¹, Ruiz-Martínez Ediberto², Belmont-Martínez Leticia³, Martínez-Aguilar Nora Ernestina⁴, Pierdant-Pérez Mauricio⁵, Varela-Cardoso Miguel⁶, Grupo de trabajo del taller de investigación del 54° Congreso de la Confederación Nacional de Pediatría de México*

Autor correspondiente:

Dr. Ruiz-Martínez Ediberto.

Dirección postal:

Servicio de Pediatría del Hospital General de Rioverde, San Luis Potosí.

Correo:

ediruz@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: Los profesionales de la salud son un grupo de alto riesgo de trastornos del sueño, reportándose una frecuencia entre 30 y 50%.

Material y métodos: Encuesta transversal a través de un cuestionario anónimo en línea, que fue respondida bajo consentimiento informado por profesionales de la salud que atienden población pediátrica quienes asistieron al 54° Congreso de la Confederación Nacional de Pediatría de México en Acapulco en mayo de 2023. Se usaron ítems del índice de calidad de sueño de Pittsburgh y la escala de somnolencia de Epworth.

Resultados: Se analizaron 1085 encuestas que fueron respondidas por 472 hombres y 613 mujeres con mediana de edad en 50 años. Se encontró una frecuencia de mala calidad de sueño en 463 casos (43%) y una frecuencia de somnolencia de 310 casos (29%). El sexo femenino tiene asociación con mala calidad del sueño con OR 1.4 (IC 95% 1.1-1.8) y el trabajar en turno diurno tiene OR de 0.43 (IC 95% 0.28-0.67). La somnolencia se presentó con mayor frecuencia en el turno mixto.

Conclusiones: En casi la mitad de los profesionales de la salud que atienden población pediátrica, se encuentra mala calidad del sueño y hay somnolencia en una cuarta parte. Los factores asociados a este problema son: sexo femenino y trabajo en turno nocturno y mixto.

Palabras clave: Profesionales de la salud, calidad del sueño, somnolencia.

ABSTRACT

Introduction: Health care workers are a high-risk group for sleep disorders, reporting a frequency between 30 and 50%.

Material and methods: Cross-sectional survey through an anonymous online questionnaire, which was answered under informed consent by health professionals who care for the pediatric population who attended the 54th Congress of the National Confederation of Pediatrics of Mexico in Acapulco in May 2023. Items were used of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Scale.

Results: One thousand and eighty five surveys were analyzed that were answered by 472 men and 613 women with a median age of 50 years. A frequency of poor sleep quality was found in 463 cases (43%) and a frequency of drowsiness in 310 cases (29%). The female sex is associated with poor sleep quality with OR 1.4 (95% CI 1.1-1.8) and working the day shift has an OR of 0.43 (95% CI 0.28-0.67). Drowsiness occurred more frequently in the mixed shift.

Conclusions: Poor quality of sleep is found in almost half of the health professionals who care for the pediatric population and there is drowsiness in a quarter. The factors associated with this problem are: female sex and night and mixed shift work.

Keywords: Health care workers, sleep quality, drowsiness.

¹Servicio de Pediatría del Hospital General León, Colegio de Pediatras del Estado de Guanajuato. ²Neumólogo pediatra con alta especialidad en medicina del sueño. Servicio de Pediatría del Hospital General de Rioverde, San Luis Potosí. ³Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México. ⁴Hospital San Ángel Inn Universidad. ⁵Universidad Autónoma de San Luis Potosí. ⁶Profesor de tiempo completo, Coordinador de Calidad Universidad Veracruzana Región Orizaba - Córdoba, Facultad de Medicina / Mendoza. *Grupo de trabajo del taller de investigación del 54° Congreso de la Confederación Nacional de Pediatría de México.

INTRODUCCION

Fisiología del sueño

Dormir puede definirse de muchas maneras, pero antes que todo el dormir es un proceso cerebral. Hay varios tipos de sueño, cada uno con sus propias características, funciones y sistemas regulatorios. Algunos procesos del dormir son activos e involucran una activación cortical significativa. El nivel de activación puede exceder a la que ocurre durante el estado de vigilia.¹

Con registro electro-encefalográfico de la actividad registrada en las derivaciones central y occipital, la actividad electro-oculográfica y la electromiografía submentoniana se definen las etapas del sueño: cada 30 segundos de registro (una época) se categoriza como vigilia, o etapa 1, 2, 3, 4, o sueño MOR (movimientos oculares rápidos).¹ Los estados de sueño y vigilia se caracterizan por cambios específicos en la actividad neuronal, patrones electrofisiológicos y eventos moleculares que ocurren a nivel sináptico y del núcleo neuronal. Estos cambios soportan los procesos de consolidación de la información en el hipocampo y en los circuitos corticales. Adicionalmente, la interacción entre el hipocampo y la corteza prefrontal durante el sueño contribuye al depósito a largo plazo de la información obtenida, para ser utilizada posteriormente.²

El sueño no MOR contribuye especialmente a la homeostasis sináptica global en las redes neuronales neo-corticales, al promover la reducción o “limpieza” de las conexiones redundantes o que se potenciaron durante la vigilia anterior. Adicionalmente el sueño no MOR apoya la consolidación de memoria episódica dependiente del hipocampo al incrementar la conectividad sináptica a este nivel. Dos tipos de actividad eléctrica son importantes en este período de sueño, las ondas lentas y los husos de sueño. Estos dos fenómenos eléctricos son fundamentales en los procesos de aprendizaje y han sido ampliamente correlacionados con procesos madurativos y de aprendizaje.³

Por su parte el sueño MOR parece tener un papel fundamental en el desarrollo normal. Durante este, la amígdala y el sistema límbico se activan especialmente, por lo cual se ha sugerido que este estado de sueño se asocia especialmente con memorias de tipo emocional. Esta etapa de sueño se considera un período privilegiado para los fenómenos de plasticidad cerebral y fundamental en la configuración sináptica del cerebro en desarrollo.²

Un adulto joven sano con buen dormir tiene 95% de eficiencia de sueño (5% o menos del tiempo en cama está despierto). El inicio de sueño es rápido (menos de 15 minutos) y los despertares nocturnos son pocos y breves. La etapa 2 del sueño abarca aproximadamente la mitad del sueño nocturno, y el sueño MOR abarca otro 20% a 25%. El tiempo restante es distribuido entre las etapas 3 y 4 (sueño de ondas lentas). El patrón normal se repite en ciclos de 90 a 120 minutos de duración de sueño no MOR y MOR.¹

La arquitectura del sueño se refiere a la progresión y continuidad del sueño a través de los ciclos en una noche dada. Se pueden hacer las siguientes cinco generalizaciones acerca de la arquitectura del sueño: a) el sueño inicia como sueño No MOR, b) el sueño No MOR y el sueño MOR alternan aproximadamente cada 90 a 120 minutos, c) el sueño de ondas lentas predomina en el primer tercio de la noche, d) el sueño MOR predomina en la última mitad de la noche, e) el sueño MOR se presenta en 4 a 6 episodios cada noche, con períodos que se van alargando progresivamente.¹

Hay 3 mecanismos básicos que coordinan el sueño y la vigilia:¹

- **Balance del sistema nervioso autónomo.** El sueño requiere una disminución de la actividad simpática y aumento del balance parasimpático. Cualquier estímulo exógeno (tomar café) o endógeno (ansiedad) que incremente el flujo simpático puede alterar sueño por mecanismos autonómicos.

- **Impulso homeostático del sueño.** En general, entre más permanezca un individuo despierto, más somnoliento estará. La privación del sueño puede ser total, parcial o específica de etapa, lo que aumenta las catecolaminas y el cortisol y afecta la atención y el rendimiento. En algunos individuos, la privación de sueño a largo plazo puede producir alucinaciones y raramente convulsiones.
- **Ritmo circadiano.** El reloj biológico que regula el ritmo circadiano de sueño-vigilia se localiza en el núcleo supraquiasmático y se asocia con el ciclo de la temperatura central. El máximo estado de alerta ocurre a la temperatura pico; la somnolencia se produce cuando la temperatura empieza a descender; cuando la temperatura alcanza su nadir, la somnolencia es máxima; la somnolencia disminuye y el estado de alerta incrementa conforme la temperatura empieza a aumentar; y cuando la temperatura alcanza su máximo nivel, el ciclo inicia de nuevo¹. Los ritmos circadianos están sincronizados principalmente con los patrones ambientales de luz/oscuridad a través del tracto retino hipotalámico.³

Efectos sistémicos de las alteraciones del sueño

La privación de sueño está asociada con pobres función cognitiva, salud mental y salud metabólica. Como resultado del estilo de vida moderno, los hábitos de sueño del adulto varían de los días de trabajo a los días libres. Comúnmente la gente extiende la duración de su sueño los días libres para compensar el déficit de sueño acumulado en los días de trabajo o muestran cambios irregulares semanalmente en los tiempos de sueño-vigilia, lo que resulta en una pérdida crónica de sueño y alteración del ritmo circadiano. Estudios realizados por encuestas en adultos de EEUU² han reportado que la duración del sueño es significativamente mayor los días libres (0.65 horas); los días de trabajo el 23.1% de los adultos tiene una duración corta de sueño (< 7 horas) y 19.7% tiene una duración larga de

sueño (≥ 9 horas); los días libres, 12.9% de los adultos tienen una duración corta de sueño y 38.9% tienen una duración larga de sueño. El déficit medio de sueño es de 0.73 horas; 30.5% de los adultos acumulan al menos una hora de déficit de sueño por semana y 9.7% acumulan al menos 2 horas de sueño. La prevalencia estimada de trastornos del dormir fue de 29.8% (95% CI, 28.2-31.5%) y la somnolencia diurna fue de 27.2% (95% CI, 25.0%-29.5%).³

Se ha demostrado que una mayor variabilidad de sueño se asocia con mayor ganancia ponderal, diabetes mellitus tipo 2, depresión, mayor riesgo cardiometabólico y osteopenia. Recuperar el sueño los fines de semana se asocia con un índice de masa corporal menor y menor riesgo cardiometabólico. En términos generales hay evidencia que apoya el concepto de que irse a dormir temprano, así como la regularidad en el sueño (tiempos de irse a dormir y tiempos de levantarse consistentes) están favorablemente asociados a la salud.⁴

Múltiples estudios en trabajadores nocturnos han permitido identificar cómo los trastornos ocasionados en el sueño en personas que por causa de su trabajo deben cambiar sus hábitos de sueño y los ritmos circadianos, se asocian con un incremento de problemas cardiovasculares, demencia, obesidad, cáncer, infertilidad y enfermedades psiquiátricas entre otros.³

La reducción de la duración del sueño promueve cambios hormonales relacionados con la ingesta de energía en exceso, reduce el gasto de energía e induce un estado de fatiga asociado con actividad física reducida. Las personas con tiempo corto de sueño (menos de 7 horas al día) están en mayor riesgo de exceso de peso corporal; pero también hay evidencia que tiempos de sueño largos (adultos que reportan ≥ 9 horas de sueño al día) están también propensos al sobrepeso. A pesar de la carga genética para obesidad que presente un individuo, los hábitos de sueño influyen en esta susceptibilidad genética para obesidad.⁵

En población latina también se han estudiado los efectos de los trastornos del sueño asociados a disfunción de la articulación temporomandibular en la calidad de vida y en el riesgo cardiovascular y se ha encontrado correlación entre el puntaje de percepción de calidad de vida y la baja calidad de sueño ($r=0.39$; $p=0.008$)⁶, así como un 36.4% de síndrome metabólico en quienes tienen mala calidad de sueño comparado con 5.5% en quienes tienen buena calidad del sueño.⁷

Trastornos del sueño en profesionales de la salud

En una encuesta realizada a médicos residentes de urgencias ortopédicas, pocos reportaron 8 horas de sueño, la mayoría reportó ganancia o pérdida de peso; solo entre 20% y 40% realizaban ejercicio de manera regular y más de 40% reunían criterios de trastornos del sueño. La somnolencia diurna es claramente una gran preocupación para los profesionales que toman decisiones de vida o muerte.

Aunque la mayoría (71%) reportó usar aditamentos químicos (medicamentos [prescritos o ilícitos], alcohol, bebidas energizantes, o café) para mantenerse despierto o poder dormir, su uso varía enormemente. Diez por ciento dijo que los usaba diario, 29% nunca los usó.⁸

Durante la pandemia de COVID-19 se encontró que sólo el 34.21% de los trabajadores de la salud de Wuhan, China tenían buena calidad del sueño⁹. Una revisión sistemática realizada de noviembre de 2019 a julio de 2021, periodo más intenso de la pandemia de COVID-19, que incluyó 250 estudios con 493,475 participantes de 49 países mostró una frecuencia de trastornos del sueño de 40.49% en la población general y de 41.5% (32.98% - 50.56%) en profesionales de la salud.¹⁰

Un estudio en médicos de urgencias en Japón encontró una frecuencia de insomnio crónico en 24.89% y uso de medicamentos somníferos en 23.77%.¹¹

Pruebas estandarizadas para medir calidad del sueño y nivel de somnolencia

La prueba de latencias múltiples a sueño (PLMS) se considera la prueba estándar para medir la somnolencia crónica diurna; ésta es una prueba incómoda, tardada, costosa y compleja (polisomnográfica). En 1991, Murray W. Johns, de la unidad de Trastornos del dormir del Hospital Epworth, en Victoria, Australia, publicó un cuestionario estandarizado para medir la somnolencia diurna; a los sujetos se les preguntaba cuál era la probabilidad de dormitar o quedarse dormido en 8 situaciones. El cuestionario fue validado con la realización de polisomnografía de noche completa y PLMS. Los individuos con puntaje de 16 o más, indicando un alto nivel de somnolencia diurna, se encontró solo en pacientes con narcolepsia, hipersomnia idiopática o SAOS.¹²

En 2015 se publicó el índice de calidad de sueño de Pittsburgh como una herramienta de tamizaje para disfunción del sueño¹³ y en 2022 se evaluó la confiabilidad y validez de este índice en profesionales de la salud de la primera línea de atención de COVID-19 y se obtuvo un nivel adecuado de ambos, además el análisis con curva ROC del índice para predecir calidad del sueño obtuvo un área bajo la curva de 0.919 (IC 94% 0.896-0.942).¹⁴ Usando un punto de corte de puntuación mayor a 7 con este índice a personal de salud de Wuhan se encontró una frecuencia de trastorno del sueño en 38%.¹⁵

Con estos antecedentes se diseñó el presente estudio cuyo objetivo es describir las características del sueño de los profesionales de la salud que atienden población pediátrica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una encuesta transversal a través de un cuestionario anónimo en línea en la plataforma Google forms, que fue respondida bajo consentimiento infor-

mado por profesionales de la salud que atienden población pediátrica quienes asistieron al 54° Congreso de la Confederación Nacional de Pediatría de México en Acapulco en mayo de 2023. Se realizó un muestreo aleatorio de casos consecutivos por conveniencia.

El tamaño de la muestra se calculó con la frecuencia reportada por Di Hongkun y cols.³ de trastornos del sueño en 28% (variabilidad 2.7%) con un nivel de confianza del 95% y con la fórmula para una proporción $N = [(Z\alpha)^2 (p)(q)] / \delta^2$, con lo que se obtuvo un tamaño de muestra necesario de 1062 sujetos.

Para hacer análisis de asociación esperando encontrar una razón de momios de al menos 1.2 con una proporción de trastornos del sueño esperada de 28% con un nivel de confianza del 95% se aplicó la fórmula para estudios de casos y controles analizados con regresión logística $N = [Z\alpha + \exp(\ln RM^2 / 4) Z\beta]^2 (1+2P) / \ln RM^2 (P)$, con lo que se obtuvo un tamaño de muestra de 992 sujetos de estudio.

La calidad del sueño se evaluó con el índice de Pittsburgh y se clasificó en las siguientes categorías:

- Menos de 5 puntos: sin problemas de sueño.
- 5 a 7 puntos: merece atención médica.
- 8 a 14 puntos: merece atención y tratamiento médico.
- 15 puntos o más: problema de sueño grave.

La somnolencia se midió con la escala de Epworth con la siguiente interpretación:

- 1 a 9 puntos: sueño normal.
- 10 a 12 puntos: somnolencia marginal.
- 13 a 24 puntos: somnolencia excesiva.

Se aplicó estadística descriptiva con proporciones para las variables nominales, así como mediana y rango intercuartil para las variables numéricas. El análisis inferencial se realizó con chi cuadrada para com-

parar la calidad del sueño y el nivel de somnolencia por sexo, actividad profesional, nivel académico, turno de trabajo y estado de residencia, así como prueba de rangos de Kruskal-Wallis con prueba post-hoc de Turkey-Kramer para comparar la edad con la calidad del sueño y el nivel de somnolencia. Se consideró significativo un valor de p menor de 0.05. Se utilizó el paquete estadístico NCSS97.

RESULTADOS

Se analizaron 1085 encuestas que fueron respondidas por 472 hombres y 613 mujeres con mediana de edad en 50 años (rango intercuartil 40-58 años). Predominó la profesión de pediatría (92%), con trabajo diurno (72.5%). Las características generales de la población encuestada se muestran en la tabla 1.

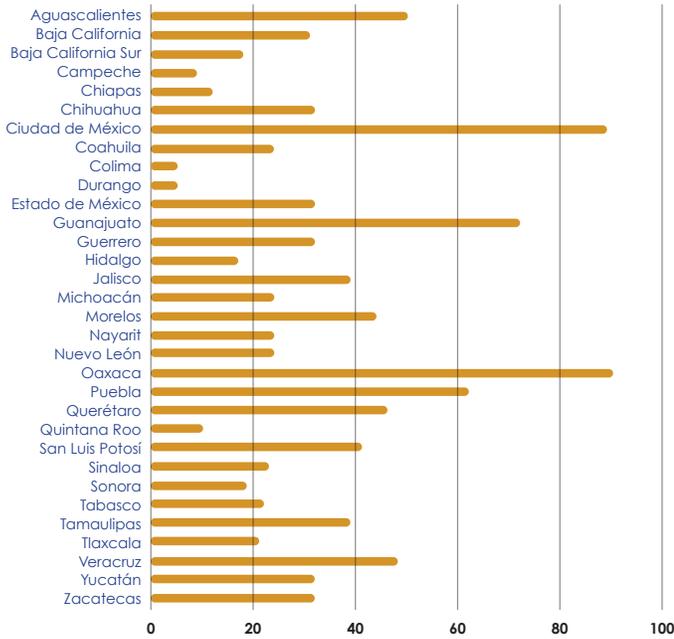
Tabla 1. Características generales de la población encuestada.

VARIABLE	FRECUENCIA
Edad (años y rango intercuartil)	50 (40-58)
Sexo	
Femenino	613 (57%)
Masculino	472 (43%)
Profesión	
Pediatría general	935 (86.2%)
Subespecialidad pediátrica*	60 (5.5%)
Medicina general	50 (4.5%)
Enfermería	32 (3%)
Psicología	4 (0.4%)
Terapia física	2 (0.2%)
Nutrición	1 (0.1%)
Odontología	1 (0.1%)
Nivel académico	
Estudiante de pregrado	34 (3%)
Residente	51 (5%)
Profesionista	1000 (92%)
Turno de trabajo	
Diurno	787 (72.5%)
Nocturno	99 (9%)
Mixto	199 (18.5%)

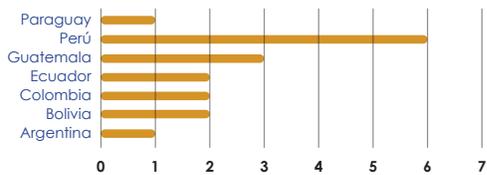
*Alergología, anestesiología, cardiología, cirugía, dermatología, gastroenterología, genética, hematología, infectología, medicina crítica, urgencias, nefrología, neonatología, neurología, oftalmología, ortopedia, psiquiatría.

Hubo 1068 sujetos de nacionalidad mexicana (98.4%) y 17 de otros países de Latinoamérica (1.6%) como se muestra en las gráficas 1a y 1b.

Gráfica 1a. Número de casos de población mexicana encuestados por Estado.



Gráfica 1b. Número de casos de población latinoamericana encuestados por país.



Se encontró un 24% de casos sin problemas de sueño y en 3% se identificó problema grave de sueño. Un 69.5% considera que tiene calidad subjetiva del sueño buena o muy buena. Un 75% logra dormir con una latencia menor a 30 minutos.

Un 51.5% duerme menos de 6 horas por día. Un 66% logra dormir el 85% del tiempo que pasa en cama. Un 88.5% tiene perturbaciones durante el sueño una o varias veces por semana. Un 16% toma medicamentos para dormir una o varias veces por semana.

Un 80% identifica algún grado de disfunción diurna secundaria a trastornos del sueño. Los componentes individuales de la calidad del sueño se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Componentes de la calidad del sueño.

COMPONENTE	FRECUENCIA
Calidad subjetiva del sueño	
Bastante buena	190 (17.5%)
Buena	564 (52%)
Mala	297 (27.5%)
Bastante mala	34 (3%)
Latencia del sueño	
0 a 15 minutos	428 (39.5%)
16 a 30 minutos	385 (35.5%)
31 a 60 minutos	188 (17.5%)
Más de 60 minutos	84 (7.5%)
Duración del sueño	
> 7 horas	119 (11%)
6 a 7 horas	406 (37.5%)
5 a 6 horas	389 (36%)
< 5 horas	171 (15.5%)
Eficiencia del sueño habitual	
> 85%	714 (66%)
75 – 84%	188 (17.5%)
65 – 74%	103 (9.5%)
< 65%	80 (7%)
Perturbaciones del sueño	
Ninguna vez en el último mes	126 (11.5%)
Menos de una vez a la semana	762 (70%)
Una o dos veces a la semana	183 (17%)
Tres o más veces a la semana	14 (1.5%)
Uso de medicación hipnótica	
Ninguna vez en el último mes	910 (84%)
Menos de una vez a la semana	81 (7.5%)
Una o dos veces a la semana	20 (2%)
Tres o más veces a la semana	74 (6.5%)
Disfunción diurna	
Nada	217 (20%)
Poca	495 (45.5%)
Moderada	260 (24%)
Bastante	113 (10.5%)
Calidad del sueño	
Sin problemas de sueño	262 (24%)
Merece atención médica	360 (33%)
Merece atención y tratamiento médico	429 (40%)
Problema de sueño grave	34 (3%)

Tabla 3. Comparación de las características de los sujetos encuestados y su calidad de sueño.

VARIABLE	CALIDAD DEL SUEÑO				p
	Sin problema	Merece atención médica	Merece atención y tratamiento médico	Problema de sueño grave	
Edad (años y rango intercuartil)	(n=262)	(n=360)	(n=429)	(n=34)	<0.001*
Sexo	55 (47-63)	52 (41-59)	46 (36-54)	53 (41-61)	<0.001**
Femenino	131	183	280	19	
Masculino	131	177	149	15	
Profesión					0.054**
Pediatra o subespecialista	248	331	383	33	
Otras profesiones	14	29	46	1	
Nivel académico					<0.001**
Estudiante de pregrado	5	15	14	0	
Residente	4	9	37	1	
Profesionista	253	336	378	33	
Turno de trabajo					<0.001**
Diurno (n=787)	229 (29%)	274 (34.5%)	266 (33.5%)	18 (3%)	
Nocturno(n=99)	13 (13%)	29 (29.5%)	49 (49.5%)	8 (8%)	
Mixto (n=199)	20 (10%)	57 (28.5%)	114 (57.5%)	8 (4%)	

*Prueba de rangos de Kruskal-Wallis con prueba post hoc de Tukey-Kramer.

**Chi cuadrada.

El nivel de somnolencia se encontró en nivel normal en 775 casos (71%), con somnolencia marginal en 145 casos (13.8%) y con somnolencia excesiva en 165 casos (15.2%).

El análisis univariado mostró que se encuentra mala calidad del sueño principalmente en los más jóvenes, las mujeres, los médicos residentes y en quienes trabajan en turnos nocturno y mixto (Tabla 3).

Los factores que mostraron diferencia en el nivel de somnolencia fueron: edad más joven, sexo femenino, ser pediatra, ser residente y trabajar en turno mixto. (Tabla 4).

Considerando un punto de corte de 8 puntos para el índice de calidad de sueño de Pittsburgh y de 10 puntos para la escala de somnolencia de Epworth, se encontró una frecuencia de mala calidad de sueño en 463 casos (43%) y una frecuencia de somnolencia de 310 casos (29%).

Tabla 4. Comparación de las características de los sujetos encuestados y su nivel de somnolencia.

VARIABLE	SOMNOLENCIA			p
	Normal	Marginal	Excesiva	
Edad (años y rango intercuartil)	51 (42-60)	48 (36-56)	45 (33-54)	<0.001*
Sexo				0.02**
Femenino	418	94	101	
Masculino	357	51	64	
Profesión				0.02**
Pediatría o subespecialista	722	126	147	
Otras profesiones	53	19	18	
Nivel académico				<0.001**
Estudiante de pregrado	20	6	8	
Residente	12	12	27	
Profesionista	743	127	130	
Turno de trabajo				<0.001**
Diurno	600	89	98	
Nocturno	72	12	15	
Mixto	103	44	52	

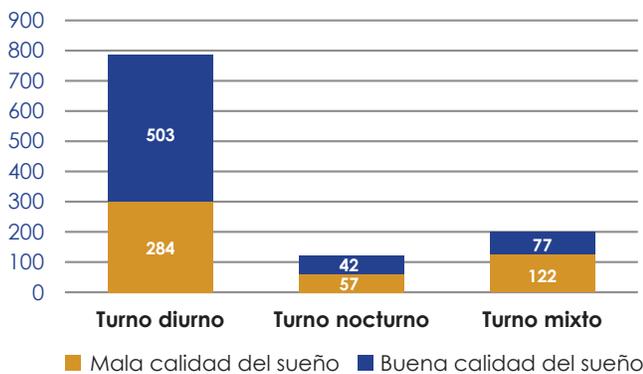
*Prueba de rangos de Kruskal-Wallis con prueba post hoc de Tukey-Kramer.

**Chi cuadrada.

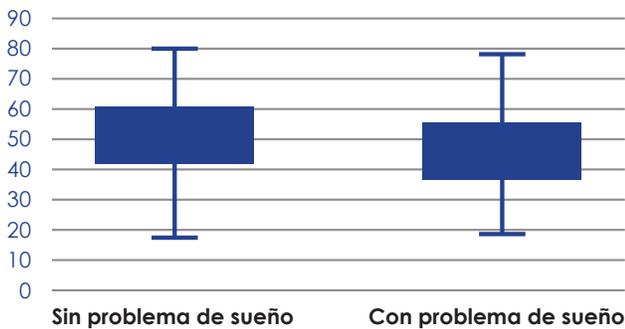
La concordancia entre ambas pruebas con índice de kappa fue de 0.310. En 211 casos (19.5%) se encontró mala calidad de sueño y somnolencia. En el análisis multivariado de los factores asociados a la mala calidad del sueño se encontró que trabajar en el turno diurno tiene un OR de 0.43 (IC 95% 0.28-0.67), la edad OR de 0.96 (IC 95% 0.95-0.97) y el sexo femenino OR 1.4 (IC 95% 1.1-1.8). Las gráficas 1, 2 y 3 muestran la comparación de los casos con mala y buena calidad del sueño de acuerdo a turno de trabajo, edad y sexo.

En los factores asociados a somnolencia se encontró para la edad un OR de 0.98 (IC 95% 0.96-0.99), para el nivel de estudiante de pregrado OR 0.2 (IC 95% 0.08-0.5), y para el nivel académico de profesionista OR de 0.2 (IC 95% 0.09-0.38). El sexo femenino y el turno no mostraron asociación con somnolencia. Las gráficas 4 y 5 muestran la comparación de somnolencia por edad y nivel académico.

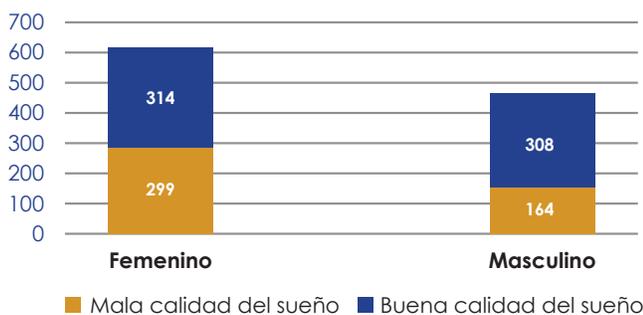
Gráfica 1. Calidad del sueño por turno de trabajo.



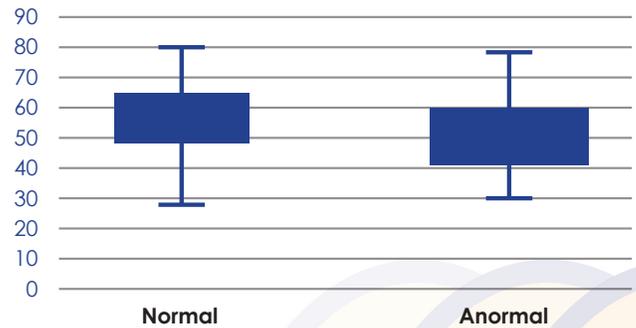
Gráfica 2. Calidad del sueño por edad.



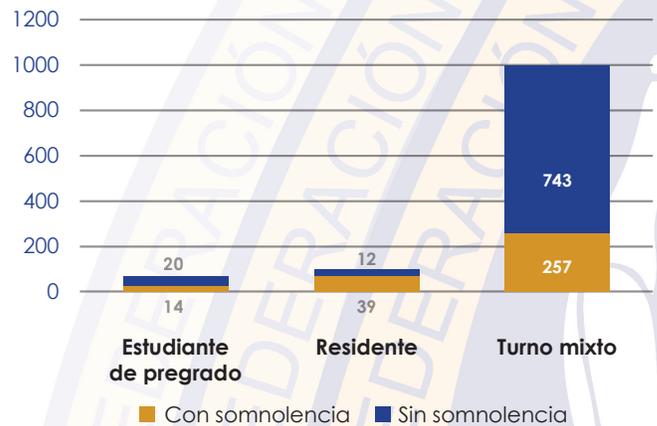
Gráfica 2. Calidad del sueño por sexo.



Gráfica 4. Somnolencia por edad.



Gráfica 5. Somnolencia por nivel académico.



DISCUSIÓN

El porcentaje de trastornos del sueño encontrado es muy cercano al 50%, lo cual es similar a lo reportado por estudios previos.^{9,10,16} La somnolencia se encontró en 1 de cada 4 encuestados, lo cual también es similar a lo reportado en la literatura internacional.¹¹ El uso de medicación hipnótica se encontró en menor porcentaje que lo reportado en la literatura internacional.¹¹

De las 613 mujeres que participaron en el estudio, un 78.6% presentaron algún nivel de alteración en el sueño, lo que coincide con lo publicado por Cavalheiri JC y colaboradores en una publicación hecha en 2021 en población de enfermería en la que predominó el sexo femenino (88%) y se identificaron trastornos del sueño en 76.5%.¹⁷

Los resultados de este estudio ratifican que las alteraciones del sueño son un problema de salud pública y la población con mayor riesgo son quienes trabajan en turnos mixtos. Son múltiples los estudios que han demostrado los efectos deletéreos que provocan los problemas de sueño y se han propuesto varias estrategias para contrarrestarlos en las personas que trabajan en turnos nocturnos y mixtos. Short et al hicieron estudios neuroconductuales donde hacen evidente el déficit de rendimiento durante el nadir de somnolencia, el cual se alcanza en momentos diferentes del día dependiendo del turno de trabajo. Además, identificaron que en el modelo mixto de 6 horas de vigilia alternadas con 6 horas de sueño en turnos mixtos el tiempo de latencia para iniciar el sueño después de acostarse es más largo.¹⁸

Boivin et al analizaron el efecto del trabajo en turnos mixtos sobre la calidad del sueño y el ritmo circadiano. Observaron que se afecta tanto el proceso homeostático del sueño como el ritmo circadiano de la producción de melatonina y cortisol, causa fatiga y somnolencia crónica y aumenta el riesgo de accidentes durante el trabajo y durante los traslados. Las alteraciones del ciclo sueño/vigilia provocan alteraciones hormonales y metabólicas que pueden afectar la salud física y mental. Los trabajadores de turnos mixtos tienen mayor riesgo de desarrollar condiciones médicas crónicas que requieran hospitalización, como enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, enfermedades gastrointestinales, varios tipos de cáncer, irregularidades menstruales, problemas obstétricos y trastornos psicológicos. Se ha propuesto varias estrategias para disminuir estos efectos durante el tur-

no nocturno como es el uso de luz blanca brillante o luz azul monocromática más tenue durante la noche y usar gafas de color gris neutro o naranja durante el viaje matutino de regreso a casa. También se recomiendan “siestas profilácticas” la noche anterior al turno nocturno para limitar anticipadamente la privación de sueño, así como “siestas recuperativas” de 20 a 120 minutos para el alivio de la somnolencia durante la noche. Concluyen que los turnos de trabajo atípico son un problema complejo y que se requiere analizar los riesgos y beneficios de las medidas para atenuar los efectos adversos de trabajar de esta forma.¹⁹

Ganesan S et al., identificaron las alteraciones en el estado de alerta y el rendimiento en trabajadores de la salud en turno nocturno e identificaron el deterioro progresivo en ambos en cada noche subsecuente de trabajo.²⁰ Hohor et al., demostraron la relación entre la crono-disrupción y el síndrome metabólico en los trabajadores de turno nocturno y está en estudio el efecto terapéutico de la melatonina y las variaciones de la luz para contrarrestar este efecto dañino.²¹

A nivel internacional se han realizado varias intervenciones para contrarrestar el efecto nocivo del trabajo en turno nocturno y mixto. Por ejemplo, Kim SE y colaboradores, aplicaron un análisis de diferencias en diferencias para medir el impacto de la reducción de la duración de la jornada nocturna con lo que se redujo en 35% la auto-percepción de pobre calidad del sueño.²² Impacto de la vigilia de más de 16 horas en los factores circadianos y homeostáticos somnolencia.²³

La debilidad del estudio es la falta de medición de variables clínicas debido a que la encuesta fue en línea. Esto se compensa con la principal fortaleza del estudio que es el gran tamaño de la muestra y la representatividad de personal de todos los estados del país e incluso de varios países de Latinoamérica. La información fue obtenida con instrumentos validados que ya han sido utilizados en poblaciones de profesionales de la salud. En el continuo de esta línea de investiga-

ción se requieren intervenciones que mejoren la calidad del sueño de los profesionales de la salud para que se eviten los casos de somnolencia excesiva que afecte la funcionalidad así como para disminuir el riesgo de morbilidad cardiovascular a mediano y largo plazo de quienes tienen calidad de sueño deteriorada.

CONCLUSIONES

En casi la mitad de los profesionales de la salud que atienden población pediátrica, se encuentra mala calidad del sueño y hay somnolencia en una cuarta parte. Los factores asociados a este problema son: sexo femenino y trabajo en turno nocturno y mixto.

Aguilera Joaquín Augusto Rafael, Alejo Narvaez Jorge Isaac, Angulo Barranca Mónica Julissa, Arias Kanemoto Eduardo, Bahena García Raúl, Cevada Ramirez María Trinidad Martha, Cruzalta Bahena Martha Leticia, Ortiz Ortega Lenin, De La Herran Villapudua Maria Sandra, Escobar Ramírez Héctor Alejandro, Flores Ramírez Maria Isabel, Florin Martínez Edgar Francisco, García Martínez José Antonio, García Rodríguez Amellali, Garcia Rodriguez Oscar Felipe, Gonzalez Castillo Alma Dinorah, Gutierrez Vera María Fernanda, Hernández Calzada Diana, Hernández Solorio Miguel Ángel, Herrera Aboytes Victor Hugo, Hinojosa Mendoza Guillermo, Juárez Carrera Ana Laura, Lesma Contreras Elsa, Loreda Morales Ana Gabriela, Madriz Prado Ramon, Martínez Cruz Maria Isabel, Martínez Garcia Luzette, Martínez García Raúl, Medina Valdivia José Luis, Medrano Rojas Adan, Miguel Sardaneta Mariana Lee, Miranda Martínez Manuel Armando, Monroy Colín Victor Antonio, Olivares Vázquez Martha, Pérez Esparza Gabriel, Pérez Hernández Jesus, Pineda Maldonado Mario Luis, Ramírez Balderas Ma. de Lourdes, Ramirez Balderas Maria de Lourdes, Rebolledo Ramirez Juana, Red Scarf Ana Bolena, Ruiz Hernández Fredy Roque, Ruiz Salazar Saturnino Ramón, Santillan Palma Karen, Sumano Mora Eduardo Francisco, Vera Vargas Gabino.

*Grupo de trabajo del taller de investigación del 54° Congreso de la Confederación Nacional de Pediatría de México.

REFERENCIAS

- Hirshkowitz M. Normal sleep: an overview. *Med Clin N Am* 2004; (88): 551-565. Doi:10.1016/j.meca.2004.01.001.
- Acosta María Teresa. Sueño, memoria y aprendizaje. *Medicina (B.Aires)* 2019; (79):29-32.
- Di Hongkun et al. Evaluation of sleep habits and disturbances among US adults, 2017-2020. *JAMA Netw. Open* 2022; 5 (11):e2240788. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.4078.
- Chaput JP, Dutil C, Featherstone R, Ross R, et al. Sleep timing, sleep consistency, and health in adults: a systemic review. *Appl*

Physiol Nutr Metab 2020; (45):S232-S247.

- Tremblay Angelo, Pérusse Louis. Obesity, genes, and sleep habits. *Am J Clin Nutr* 2017; (05):779-80.
- Guízar-Mendoza JM, Salinas-Escoboza C, Ávalos-Equihua Y, Amador-Licon N, et al. Efecto de la desprogramación neuromuscular en la calidad de vida y sueño en pacientes con disfunción temporomandibular. *Rev Cubana Estomatol* 2022;59(2):e3800.
- Guízar-Mendoza JM, Amador-Licon N, Salinas-Escoboza CR, Pérez-Vázquez PJ, González-García CF. Trastornos del sueño y riesgo cardiovascular en pacientes con disfunción temporomandibular. *Med Int Méx* 2022;38(1):41-50. doi.org/10.24245/mim.v38i1.4800.
- Buser BR. A perspective on the sleep and Lifestyle habits of emergency medicine residents. *J Am Osteopath Assoc* 2018; (118). doi:10.7556/jaoa.2018.117.
- Zhu W, Fang Y, Bai ZL, Li NN, Zhao JY, Hu Z. Effect of Emerging Major Infectious Diseases on Sleep Quality of Medical Workers: Findings from Medical Workers Providing Support During the COVID-19 Pandemic. *Med Sci Monit.* 2021;27:e931881. Published 2021 Jun 12. doi:10.12659/MSM.931881.
- Jahrami HA, Alhaj OA, Humood AM, et al. Sleep disturbances during the COVID-19 pandemic: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Med Rev.* 2022;62:101591. doi:10.1016/j.smr.2022.101591.
- Chiba T, Hagiwara Y, Hifumi T, et al. Prevalence and Risk Factors of Insomnia and Sleep-aid Use in Emergency Physicians in Japan: Secondary Analysis of a Nationwide Survey. *West J Emerg Med.* 2023;24(2):331-339. Published 2023 Feb 20. doi:10.5811/westjem.2022.12.57910.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; (14) 540-545.
- Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016;25:52-73. doi:10.1016/j.smr.2015.01.009.
- Wang L, Wu Y-X, Lin Y-Q, et al. Reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index among frontline COVID-19 health care workers using classical test theory and item response theory. *J Clin Sleep Med.* 2022;18(2):541-551.
- Wang S, Xie L, Xu Y, Yu S, Yao B, Xiang D. Sleep disturbances among medical workers during the outbreak of COVID-2019. *Occup Med (Lond).* 2020;70(5):364-369. doi:10.1093/occmed/kqaa074.
- Angiono M, Mesa y Morteo M, Oshiro M, et al. Manifestaciones emocionales y síntomas psicológicos en los trabajadores de la salud de un Hospital General de Agudos de la Ciudad de Buenos Aires pre y posvacunación contra el SARS-CoV2. *Vertex Rev Arg Psiquiatr* 2023;34(162):29-36.
- Cavalheiro JC, Pascotto CR, Tonini NS, Vieira AP, Ferreto LED, Follador FAC. Sleep quality and common mental disorder in the hospital Nursing team. *Rev Latino-Am. Enfermagem.* 2021;29:e3444. Acceso 11 de enero de 2024, disponible en <https://www.scielo.br/j/rlae/a/psrzDVpyRfncpVyR7hfjWtP/?lang=en>.
- Short MA, Centofanti S, Hilditch C, Banks S, Lushington K, Dorrian J. The effect of split sleep schedules (6h-on/6h-off) on

neurobehavioural performance, sleep and sleepiness. *Appl Ergon.* 2016;54:72-82. doi:10.1016/j.apergo.2015.12.004.

19. Boivin DB, Boudreau P. Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. *Pathol Biol (Paris).* 2014;62(5):292-301. doi:10.1016/j.patbio.2014.08.001.

20. Ganesan S, Magee M, Stone JE, et al. The Impact of Shift Work on Sleep, Alertness and Performance in Healthcare Workers. *Sci Rep.* 2019;9(1):4635. Published 2019 Mar 15. doi:10.1038/s41598-019-40914-x.

21. Hohor S, Mandanach C, Maftai A, Zugravu CA, Oțelea MR. Impaired Melatonin Secretion, Oxidative Stress and Metabolic Syndrome in Night Shift Work. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(4):959. Published 2023 Apr 19. doi:10.3390/antiox12040959.

22. Kim SE, Lee HE, Koo JW. Impact of reduced night work on shift workers' sleep using difference-in-difference estimation. *J Occup Health.* 2023;65(1):e12400. doi:10.1002/1348-9585.12400.

23. Mulhall MD, Sletten TL, Magee M, et al. Sleepiness and driving events in shift workers: the impact of circadian and homeostatic factors. *Sleep.* 2019;42(6):zsz074. doi:10.1093/sleep/zsz074.





ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Enfermedad granulomatosa crónica.

Chronic granulomatous disease.

Blancas-Galicia Lizbeth.¹

RESUMEN

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un error innato de la inmunidad (EII). El defecto se encuentra en la enzima NADPH oxidasa o en la proteína Eros de las células fagocíticas. Los genes involucrados son seis y se transmiten con herencia autosómica recesiva o ligada al X. Los pacientes con EGC presentan enfermedades infecciosas, inflamatorias y autoinmunes. La mayoría de los casos debutan en el primer año de vida y se diagnostican en la infancia. En México la EGC es uno de los EII que se diagnostican con mayor frecuencia, los casos que son detectados son los más graves, sin embargo, los casos más sutiles viven sin diagnóstico o otros mueren sin diagnóstico. Esta revisión compila información actual básica y clínica de la EGC.

Palabras clave: Enfermedad granulomatosa crónica, NADP oxidasa, defecto de fagocitosis, errores innatos de la inmunidad, inmunodeficiencias primarias.

ABSTRACT

Chronic granulomatous disease (CGD) is an inborn error of immunity (IEI). The defect is in the enzyme NADPH oxidase or the Eros protein of phagocytic cells. Six genes are involved and transmitted with autosomal recessive or X-linked inheritance. The patients with CGD present with infectious, inflammatory, and autoimmune diseases. Most cases debut in the first year of life and are diagnosed in infancy. In Mexico, CGD is one of the most frequently diagnosed IEIs. The cases detected are the most severe; however, the most subtle cases live without a diagnosis, and others die without a diagnosis. This review compiles current basic and clinical information on CGD.

Keywords: Chronic granulomatous disease, NADP oxidase, phagocytic deficiency, inborn errors of immunity, primary immunodeficiencies.

Autor correspondiente:

Dra. Blancas-Galicia
Lizbeth.

Dirección postal:

Laboratorio de
Inmunodeficiencias,
Instituto Nacional de
Pediatria, México.

Correo:

blancas.lizbeth@gmail.com

¹Laboratorio de Inmunodeficiencias. Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud.

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un error innato de la inmunidad (EII). El defecto se encuentra en la enzima NADPH oxidasa o en la proteína Eros de las células fagocíticas. Los genes involucrados con seis y se transmiten con herencia autosómica recesiva o ligada al X. Los pacientes con EGC presentan enfermedades infecciosas, inflamatorias y autoinmunes. En esta revisión describiremos primeramente las diferentes moléculas involucradas y posteriormente la descripción clínica de los pacientes afectados. .

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO OXIDATIVO

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) juegan un papel importante en la destrucción microbiana. En el fagocito la mayor fuente de ROS es el estallido respiratorio, el cual es activado en respuesta a la fagocitosis o a un estímulo soluble inflamatorio. La reacción inicial de esta vía es catalizada por la enzima NADPH (Nicotinamida-adenina-dinucleotico-fosfato) oxidasa, la cual se encuentra tanto en la membrana citoplasmática, como en la de los fagosomas de los neutrófilos, monocitos/macrófagos, células dendríticas, eosinófilos y linfocitos B.¹ La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un error innato de la inmunidad (EII) debida a alteraciones genéticas en el complejo de la NADPH oxidasa.²

EL COMPLEJO ENZIMÁTICO DE LA NADPH OXIDASA

En 1961 se describió por primera vez que los fagocitos producían derivados de oxígeno, también denominados como ROS, entre ellos peróxido de hidrogeno (H₂O₂) y superóxido. En 1964, se identificó que un sistema de NADPH oxidasa era el responsable de la producción de ROS. En 1972 se demostró que el complejo del citocromo b tenía una actividad funcional de oxidasa, lo cual sugirió que el citocromo b era un

componente clave de la NADPH oxidasa del fagocito. En 1978 descubrieron que el citocromo b integrado en las vacuolas fagocíticas estaba ausente en los pacientes con EGC ligada al X.³

FUNCIÓN DE LA NADPH OXIDASA

Las NADPH oxidasas son una familia con 7 diferentes isoformas enzimáticas denominadas NOX-1 (NOX, *NADPH oxidases*), NOX-2, NOX-3, NOX-4, NOX-5, DUOX-1 (DUOX, *Dual oxidase*) y DUOX2. Estas enzimas usan la NADPH como un donador de electrones para reducir el oxígeno a radical superóxido.⁴

El sitio catalítico contiene seis (siete para DOUX1-2) dominios transmembranales alfa hélice. Las diferentes isoformas comparten similitudes en el sitio de unión de NADPH, y en el sitio de unión FAD (*Flavin adenine dinucleotide*) en la región carboxilo terminal.⁵ Los miembros de la familia de NOX difieren en su estructura amino terminal, en sus subunidades y en sus proteínas reguladoras. Actualmente ya se han identificado todas las secuencias de las NADPH oxidasas humanas.⁶

NOX2 es la NADPH oxidasa de los fagocitos, fue la primera isoforma identificada de la familia de NOX, además de ser la más estudiada, se expresa en niveles altos en los neutrófilos, monocitos y macrófagos; sin embargo, en células dendríticas y células B se expresa en menor cantidad.^{3,7} Funcionalmente, la NADPH oxidasa de los fagocitos está compuesta de seis subunidades denominadas gp91phox (también nombrada como NOX2), p22^{phox} (las cuales conforman el centro catalizador de la oxidasa conocido como flavocitocromo b558), p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox} y Rac. En las células en reposo, el complejo enzimático está en un estado inactivo, gp91phox y p22phox se localizan en la membrana, mientras que el complejo p47^{phox}, p67^{phox} y p40^{phox} se localiza en el citoplasma, el complejo Rac-GCD/RhoGDI también está en el citosol.³ A través de la señalización de diferentes receptores (tipo Toll,

FcyR, acoplados a proteína G, de lectina tipo C e integrinas) durante la fagocitosis, se inicia el ensamblaje de los componentes de la NADPH oxidasa.⁸ El acoplamiento por un lado, involucra la fusión de la membrana de los gránulos azurófilos con el fagosoma, por otro la migración de las proteínas citosólicas p47^{phox}, p67^{phox} y p40^{phox} hacia gp91^{phox} y p22^{phox} localizadas en la membrana citoplasmática o en la membrana del fagolisosoma. También Rac es activado y se transloca al fagosoma, donde se une a p67^{phox}.⁹ Este ensamblaje lleva a que el sistema NADPH oxidasa transfiera electrones al oxígeno molecular (O₂) a partir de la molécula NADPH y genere el anión superóxido (O₂⁻). Este anión se convierte a H₂O₂ de forma espontánea o a través de la enzima superóxido dismutasa. Cuando el H₂O₂ reacciona con el O₂⁻ se da la formación de oxígeno “singlete” (¹O₂) y radicales hidroxilo (HO•). La enzima mieloperoxidasa, en los gránulos azurófilos, cataliza la reacción HO• y cloro para formar de ácido hipocloroso (HOCl).⁶

Las ROS participan en la defensa contra las infecciones. Los niveles elevados de ROS destruyen a los microorganismos al interactuar con sus lípidos, proteínas y ADN. Las ROS dañan el ADN al oxidar los nucleótidos y romper sus cadenas sencillas o dobles, además afectan la actividad enzimática de los microorganismos al alterar sus uniones de Fe-S.³

Las ROS son producidas en respuesta a estímulos fisiológicos y actúan como segundos mensajeros. El H₂O₂ es la ROS más abundante, participa en la señalización celular a través de la oxidación de cisteína a ácido sulfónico y de metionina a sulfóxido. La sulfenilación inhibe a las tirosina fosfatasa o activa a las tirosina cinasas al altera la interacción del hidrógeno con los aminoácidos circundantes.⁶

A través de estas reacciones químicas, NOX2 modula diferentes procesos como la regulación del pH fagosomal, la presentación de antígeno en las células dendríticas, la NETosis, la apoptosis de neutrófilos, la libe-

ración de citocinas, la autofagia antibacteriana, entre otros.^{3,10} Las ROS son normalmente destoxificadas por agentes antioxidantes. Cuando existe una exposición elevada a ROS, estas no pueden ser eliminadas y causan estrés oxidativo a través de modificaciones irreversibles de proteínas, lípidos y ADN. Las ROS son removidas por catalasas y perioxirredoxinas o por moléculas no enzimáticas como el glutatión.⁶

LA NADPH OXIDASA Y EROS

En el año 2017, Thomas et al. describieron la función de una proteína que no había sido caracterizada previamente, y la denominaron Eros (*Essential for reactive oxygen species*).¹¹ Sus estudios en ratón demostraron que se expresa en células derivadas de médula ósea, particularmente neutrófilos, monocitos y macrófagos. Eros en su extremo N-terminal tiene dos hélices transmembrana separados por una secuencia enlazadora de cinco residuos; sus extremos N-terminal y C-terminal están localizados en el citoplasma. Los neutrófilos y macrófagos de los ratones Eros -/- no produjeron ROS, y eran susceptibles a infecciones por Salmonella y Listeria. Los neutrófilos y macrófagos de los ratones Eros -/- expresaron niveles normales de p40^{phox}, p47^{phox} y p67^{phox}; sin embargo, gp91^{phox} y p22^{phox} se encontraron en niveles bajos. Cuando trataron las células con inhibidores del proteasoma, los niveles de gp91^{phox} y p22^{phox} se recuperaron a un nivel normal. Lo anterior sugirió que Eros participa en la degradación de ambas subunidades en el retículo endoplásmico. La localización subcelular de Eros es en el retículo endoplásmico. gp91^{phox} y p22^{phox} también se localizan en el retículo endoplásmico como monómeros. En el retículo endoplásmico solo gp91^{phox} colocaliza con Eros. Lo anterior sugirió que Eros es una chaperona que interactúa con otras proteínas como Nrrros, hsp70 y hsp90 para controlar la degradación de gp91^{phox} y p22^{phox}, con el fin de ensamblar y estabilizar el citocromo b558. Thomas et al. describieron que Eros se encuentra células en sangre periférica humana, CD16+, CD14+, CD19+, CD4+ y CD8+.¹¹

Eros también regula los receptores de purina P2X7 y P2X1 a través de interacciones directas, y P2X7 está casi ausente en células primarias humanas y de ratón deficientes en EROS.

En consecuencia, la falta de EROS murino da lugar a una señalización P2X7, activación del inflammasoma y a respuestas de células T anormales.¹² En año 2018 dos grupos de investigación de Islandia y Reino Unido describieron pacientes con variante patogénica (alteración genética que incrementa la susceptibilidad o predisposición a una enfermedad, antes denominada como mutación) en el gen de Eros, *CYBC1* (*cytochrome b chaperone 1*), los enfermos tenían un cuadro clínico caracterizado por infecciones e inflamación.^{13,14}

GENES DE LA NADPH OXIDASA Y EROS

Las diferentes subunidades del complejo de la NADPH oxidasa involucradas en la genética de la EGC son codificadas por genes diferentes. gp91phox por *CYBB* (*Cytochrome b-245 Beta Chain*), p22^{phox} por *CYBA* (*Cytochrome b-245 Alfa Chain*), p47^{phox} por *NCF1* (*Neutrophil cytosol factor 1*), p67^{phox} por *NCF2* (*Neutrophil cytosol factor 2*) y p40^{phox} por *NCF4* (*Neutrophil cytosol factor 4*). El gen *CYBC1* codifica para Eros. *CYBB* se encuentra en el cromosoma X y el resto en los autosomas. En la tabla 1 se muestran diferentes características de estos genes.

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA

Definición

La EGC es una EII que afecta el proceso de fagocitosis. La enfermedad presenta una alteración de las diferentes subunidades del complejo de la NADPH oxidasa y de la proteína chaperona Eros, todas involucradas en el estallido respiratorio de la fagocitosis en los leucocitos. El patrón de transmisión hereditario depende del tipo de la molécula afectada: ligada al X (LX) o autosómica recesiva (AR).¹ Los pacientes con EGC tienen una mayor susceptibilidad a padecer infecciones por bacterias y hongos, además de complicaciones inflamatorias como colitis tipo Crohn y autoinmunidad.¹⁹

Perspectiva histórica

Entre 1954 y 1960, se reconoció un síndrome letal descrito como “sepsis por *Staphylococcus aureus*, *Proteus* o *Pseudomonas* e hipergammaglobulinemia”, el cual estaba asociado a infiltrados granulomatosos en todos los órganos.²⁰ El mecanismo patológico de esta condición se hizo evidente en 1967, cuando se demostró que en la sangre de uno de estos pacientes, de género masculino, los neutrófilos no eran capaces de matar *S. aureus in vitro*, de modo que había una anomalía primaria en la función de esta célula.²¹

Tabla 1. Genes con variantes patogénicas responsables de enfermedad granulomatosa crónica.

Gen Mutado	Proteína Afectada	Localización en cromosoma	Tamaño (Kb)	Número de exones	Tipo de herencia	Año de la descripción del gen
<i>CYBB</i>	gp91 ^{phox}	Xp21.1	30 Kb	13	LX	1987 ¹⁵
<i>CYBA</i>	p22 ^{phox}	16q24	8.5Kb	6	AR	1990 ¹⁶
<i>NCF1</i>	p47 ^{phox}	7q11.23	15 Kb	11	AR	1990 ¹⁷
<i>NCF2</i>	p67 ^{phox}	1q25	40 Kb	16	AR	1990 ¹⁷
<i>NCF4</i>	p40 ^{phox}	22q13.1	18 Kb	10	AR	2009 ¹⁸
<i>CYBC1</i>	Eros	17q25.3	11Kb	9	AR	2018 ^{3,14}

LX (ligada al X), AR (autosómica recesiva). Los números en superíndice en la última columna son indica la cita bibliográfica.

Tabla 2. Edad media de inicio de síntomas y diagnóstico y tiempo medio de retraso diagnóstico.

	Israel ⁴⁷	Europa ⁵⁴	USA ²⁸	Irán ⁴⁶	Egipto ⁵⁵	Turquía ⁴⁴	Latinoamérica ⁴⁹	México ³⁰
Edad media inicio síntomas	3 años	ND	ND	1 año	7 meses	1 año	2 años	3 meses
Edad media diagnóstico	4 años	ND	5 años	3 años	4 años	3 años	4 años	2.5 años
Tiempo medio retraso diagnóstico	1 año	ND	ND	2 años	3 años	2 años	2 años	2 años 2 meses

ND No descrito.

En ese mismo año se demostró que los pacientes con esa “granulomatosis familiar”, tenían una falla en el metabolismo oxidativo de la fagocitosis.²² En 1978, Segal identificó un nuevo citocromo b que estaba asociado a los fagosomas de los neutrófilos humanos, este citocromo b tenía actividad de oxidasa.

Observó que los individuos con EGC LX carecían de citocromo b.²³ En 1986 se identificó que el gen responsable de la EGC LX estaba en el cromosoma X.²⁴ En 1987 se identificó en un paciente masculino la primera variante patogénica en el gen responsable de EGC LX.^{25,26} En 1990 se identificaron otros genes responsables de EGC AR localizados en los autosomas.^{16,17} En los años 2009 y 2018, se describieron dos genes más responsables de EGC, también localizados en los autosomas (Tabla 1).^{13,14}

Epidemiología

La incidencia de la EGC en E.U.A., Europa y Japón es entre 1: 200 000 a 1: 290 000 nacidos vivos.²⁷⁻²⁹ Por otro lado, en Israel es de 1.7: 100 000 nacidos vivos. En México se estima que la incidencia es de 1:250 000.³⁰ La frecuencia de cada una de las dos formas de transmisión genética, EGC AR y EGC LX, varía entre cada país. Diferentes países han reportado descripciones de frecuencias de EGC LX y EGC AR, la mayoría se basan en la detección del gen responsable. La mayor frecuencia de EGC LX fue en E.U.A.^{28,31-33}, Europa^{27, 34-39}, China⁴⁰⁻⁴³ y Japón²⁹ en un rango entre 57% y 97%. Por otro lado, la EGC AR predomina en países con prácticas consanguíneas como Turquía⁴⁴, Omán⁴⁵,

Irán⁴⁶, Israel⁴⁷ e India.⁴⁸ Una cohorte de 71 pacientes de Latinoamérica, se describe una frecuencia de 75% de EGC LX⁴⁹; Argentina describió 18 pacientes con variantes patogénicas en el gen *CYBB*⁵⁰; en México hay un primer estudio de pacientes con EGC sin estudios genéticos⁵¹; en el año 2020 en la primera cohorte mexicana con 93 pacientes con EGC, el 77% fueron LX.³⁰ Brasil reportó una cohorte de 18 pacientes, no se incluyen estudios genéticos.⁵² La edad de inicio y la edad de diagnóstico varían entre las diferentes cohortes internacionales (Tabla 2).

Por otro lado, la mortalidad fue mayor en los pacientes con EGC LX contra los pacientes con EGC AR. En la cohorte de 368 pacientes de E.U.A., la mortalidad en la EGC LX fue de 21.2% contra EGC AR de 8.6%.²⁸ En la cohorte mexicana de 93 pacientes la mortalidad global fue de 38.6%, la mortalidad en la EGC LX fue de 43.3% contra la EGC AR de 21%.³⁰ En el estudio europeo con 429 pacientes, el grupo de EGC AR tuvo mayor supervivencia en comparación con el grupo de EGC LX, 50 contra 38 años respectivamente.²⁷ En países desarrollados los pacientes con EGC tienen una mayor supervivencia global, en comparación con aquellos pacientes en países en desarrollo, aún comparándolos entre grupos de pacientes sin trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.^{32,53} Entre los diferentes subtipos de EGC AR, la deficiencia de *p67^{phox}* se asocia a una mayor mortalidad, y la deficiencia de *p47^{phox}* se asocia a una mejor supervivencia.^{44,47} El principal patógeno asociado a muerte ha sido *Aspergillus* spp.^{28,31,47}; por otro lado las infecciones por *B. cepacia* se asocia a una alta mortalidad.⁴⁷

La producción residual de ROS en pacientes con EGC se correlaciona con una mayor supervivencia, en comparación con aquellos pacientes con una producción nula de ROS.⁴⁷

MANIFESTACIONES CLÍNICAS INFECCIOSAS

Bacterias piógenas y hongos

Las infecciones son la principal causa de mortalidad en los pacientes con EGC, el cuadro clínico se caracteriza por la presencia de infecciones graves y recurrentes por hongos y bacterias, los principales agentes infecciosos en esta enfermedad se encuentran en la Tabla 3. La tasa de infecciones es de 0.62 por año/paciente.⁵⁶ Los sitios más frecuentes de infección son pulmones, piel, nódulos linfáticos e hígado, con cuadros clínicos como neumonías, adenitis supurativa o abscesos.^{27,28,47,57} Los sitios menos frecuentes de infección son los huesos y la región perianal.⁴⁹ En la EGC las infecciones por bacterias son sintomáticas, se asocian a una velocidad de sedimentación globular elevada, leucocitosis y fiebre. Por el contrario, las infecciones fúngicas son mucho menos sintomáticas en cuestión de fiebre y cuenta leucocitaria.⁵⁶

Por otra parte, los agentes etiológicos más frecuentes son *S. aureus*, *E. coli*, *Aspergillus* spp., *Serratia marcescens*, *Candida* spp., *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp. y *Nocardia* spp.; cada uno de estos microorganismos infecta con mayor frecuencia a ciertos órganos.^{33,49} Las infecciones por *B. cepacia*, *Burkholderia gladioli*, *Granulibacter bethesdensis*, *Chromobacterium violaceum* y *Francisella philomiragia* son consideradas como patognomónicas de EGC.⁵⁸⁻⁶¹

Las infecciones estafilocócicas pulmonares, cutáneas y óseas, en pacientes con EGC han disminuido desde que se inició la administración de profilaxis diaria con trimetoprim-sulfametoxazol. *B. cepacia* puede causar neumonía con infiltrados nodulares, sepsis y síndrome de activación macrofágica.

Tabla 3. Agentes infecciosos más frecuentes en diferentes cohortes.

Cohorte	Principales agentes infecciosos*
E.U.A. 368 pacientes (2000) ²⁸	<i>Aspergillus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Serratia</i> spp.
EUROPA 429 pacientes (2009) ²⁷	<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Aspergillus</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
AMÉRICA LATINA 71 pacientes (2015) ⁴⁹	Bacilo de Calmette-Guérin <i>S. aureus</i> <i>Aspergillus</i> spp.
ISRAEL 84 pacientes (2017) ⁴⁷	<i>S. aureus</i> <i>Aspergillus</i> spp. <i>Serratia marcescens</i>
CHINA 169 pacientes (2018) ⁴¹	<i>S. aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
MÉXICO 93 pacientes (2020)	<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>E. coli</i>

* Los microorganismos aparecen en orden de frecuencia.

Las infecciones por *Serratia marcescens* son frecuentes en el tejido óseo y piel.^{27,62}

Las infecciones fúngicas invasivas afectan entre el 20-40% de los pacientes con EGC y contribuyen al incremento de la mortalidad y morbilidad.⁶³ La aspergilosis pulmonar fue la principal causa de muerte en una cohorte de 429 pacientes.²⁷ Los pulmones y la pared del tórax son los sitios de infección más comunes. Los patógenos más comunes son *Aspergillus fumigatus* seguido de *A. nidulus*.⁶³ La infección por *Aspergillus* spp. es más frecuente en aquellos pacientes, sin producción residual de ROS.³¹ La primera infección por *Aspergillus* spp. se presenta en promedio a los 13 años. Con la introducción de los nuevos azoles en el tratamiento de las infecciones fúngicas, se ha reportado disminución en la mortalidad por *Aspergillus* spp.⁶⁴ La infección por *A. nidulans* se ha descrito exclusivamente en EGC, se describe como una infección grave, refractaria a tratamiento, invasiva y con alta mortalidad.^{57,63}

Otros hongos menos frecuentes que se han aislado en EGC son *A. viridinutans*, *Neosartorya udagawae*, *Penicillium* spp., *Paecilomyces lilacinus*, *Geosmithia argillacea*, *Penicillium piceum*, *Phellinus* spp., entre otros.^{65,66} *Candida* spp. también es un hongo que se ha aislado en pacientes con EGC en piel, membranas mucosas, abscesos cerebrales, ventriculitis, meningoencefalitis y sepsis.⁴⁷ Las infecciones por *candida* se han asociado a las hospitalizaciones en terapia intensiva y al uso prolongado de esteroides e inmunosupresores.⁶⁷ En México, las infecciones más frecuentes por hongos son *Aspergillus* spp., *Candida* spp. y *Penicillium* spp.³⁰

Micobacterias

En Europa y E.U.A., las micobacterias no son un agente infeccioso frecuente en pacientes con EGC, e incluso no se consideran como parte del cuadro clínico típico de la EGC.^{27,28,31,34,35} La infección por micobacterias es más frecuente en pacientes con EGC en países donde la tuberculosis es endémica y donde la vacuna Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) se administra de manera obligatoria.^{41,46,49,68} En países en desarrollo, como Turquía⁴⁴, Omán⁴⁵, Irán⁴⁶ o países latinoamericanos^{49, 69}, *M. bovis* y *M. tuberculosis* son patógenos importantes en pacientes con EGC. Esto apoya el concepto de que la tuberculosis es una infección con susceptibilidad genética, y que el complejo NADPH oxidasa participa en la protección contra micobacterias.⁶⁹

Las enfermedades por micobacterias en pacientes con EGC, son principalmente por el BCG y *M. tuberculosis*. La proporción de pacientes con EGC, que presentan una complicación por BCG varía en relación con el esquema de vacunación de cada país, aunque también se podría deber a la genética de las distintas poblaciones. En una revisión de la literatura realizada por Deffert *et al.*, se informaron 297 casos de infecciones por micobacterias en pacientes con EGC. La infección por *M. bovis* BCG se reportó en 220 (74%) pacientes, la mayoría fueron infecciones locales o regionales, las infecciones sistémicas se presentaron en 31 casos.⁷⁰

Conti *et al.* analizaron una cohorte de 71 pacientes con EGC e infección por micobacterias, de 20 países de América, Europa, África y Asia. El 76% de los pacientes presentaron una reacción adversa, en 63% localizada y en 37% diseminada. La reacción adversa a BCG fue el primer signo de la enfermedad en 55% de los pacientes.⁶⁹ En una cohorte de 71 pacientes latinoamericanos con EGC, el 93% recibieron vacuna de BCG. El 30% presentaron alguna reacción adversa a la vacuna BCG.⁴⁹ En una cohorte mexicana de 93 pacientes con EGC, la infección por *M. bovis* BCG se reportó en 58% de los pacientes vacunados; 53% con infección local o regional y 32% con infección sistémica.³⁰

Otras cohortes de Asia han encontrado entre 25 y 55% reacciones adversas en los vacunados.^{41,44,46} En Europa, donde no se aplica la vacuna de BCG de manera rutinaria, 34 pacientes presentaron complicación localizada por BCG. No hubo asociación entre la reacción adversa y el tipo de herencia.²⁷

Antes de la última década, no se había reconocido que la EGC confiere una mayor susceptibilidad a *M. tuberculosis*. En el estudio de Conti *et al.* con 71 pacientes con EGC, el 44% padeció tuberculosis; 18% tuvieron antecedente de reacción adversa a BCG. Los sitios más afectados fueron pulmones, ganglios linfáticos, hueso y meninges.^{46,70} En Irán, Turquía y Hong Kong, entre el 32% y 55% de los pacientes tuvieron tuberculosis.^{46,68,71} En estos países la mayor prevalencia de la infección por tuberculosis, se podría deber a la mayor exposición a *Mycobacterium tuberculosis*, debido a una alta incidencia de tuberculosis, aunado a la mayor susceptibilidad que confiere EGC.⁷² En una cohorte mexicana de 93 pacientes veintisiete (29%) pacientes desarrollaron infecciones por micobacterias distintas de la BCG. *M. tuberculosis* fue el agente etiológico en 26 casos y *M. gordonae* en uno.³⁰ En las cohortes más grandes de pacientes con EGC de E.U.A. y Europa no se documentó un incremento en la frecuencia de tuberculosis.^{27,28,35}

También se han reportado casos esporádicos de pacientes con infecciones causadas por micobacterias atípicas como *Mycobacterium flavescens*⁷³, *Mycobacterium avium*⁷⁴ y *Mycobacterium fortuitum*.⁷⁵ En la cohorte de E.U.A., se reportó infección por micobacterias atípicas en 5 de 290 aislamientos (2%).²⁸

MANIFESTACIONES INFLAMATORIAS Y AUTOINMUNES

Las manifestaciones inflamatorias son frecuentes y en algunas ocasiones pueden ser la primera manifestación en EGC.⁷⁶ No solo los pacientes, sino también las portadoras de EGC LX tienen síntomas autoinflamatorios y de enfermedades autoinmunes, lo cual apoya el papel de la NADPH oxidasa tanto en la respuesta inmune innata como en su regulación.⁷⁷ Gracias a los avances terapéuticos los pacientes pueden llegar a la edad adulta, en esta etapa de la vida se observan manifestaciones inflamatorias que participan en la morbilidad e impactan la calidad de vida.⁷⁸

Las manifestaciones granulomatosas e inflamatorias ocurren en múltiples órganos. El tracto gastrointestinal es el órgano más frecuentemente afectado. La prevalencia de la afección gastrointestinal es de más del 50%.⁷⁹ La enfermedad inflamatoria intestinal se presenta como inflamación, absceso perianal u obstrucción del tracto gastrointestinal; los casos autosómicos recesivos tienen menor frecuencia, inicio más tardío y menos inflamación en la histología que los LX.⁶¹ En una cohorte mexicana con 93 pacientes, solo 4.3% de los casos fueron diagnosticados con enfermedad inflamatoria intestinal. Ounuma realizó una investigación en 52 pacientes mexicanos con EGC con el objetivo de describir la presencia de manifestaciones gastrointestinales. Halló que el 86.5% (n= 45) presentaban manifestaciones gastrointestinales, las más frecuentes fueron el dolor abdominal y la diarrea crónica en el 53.8 % (n= 28) y 46.2% (n=24). Este estudio sugiere que las manifestaciones inflamatorias, incluyendo las gastrointestinales, no son diagnosticadas.⁸⁰

El tracto genitourinario también está involucrado en EGC, con una frecuencia de 11%.²⁸ La enfermedad se manifiesta como cistitis granulomatosa y/o obstrucción ureteral o uretral.⁶³ Las manifestaciones autoinmunes se han descrito en 15% de los pacientes con EGC.³⁰ El lupus eritematoso sistémico, la artritis autoinmune, la purpura trombocitopénica idiopática y la enfermedad de Kawasaki han sido reportados en algunos casos de EGC.⁸¹ El lupus cutáneo ha sido descrito tanto en pacientes con EGC como en portadoras de EGC LX.⁵⁶ Otra complicación es el síndrome de activación macrofágica (fiebre, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, citopenia, enzimas hepáticas elevadas y coagulopatía). Esta complicación se observa en infecciones severas en donde los macrófagos son activados por citocinas inflamatorias desreguladas. Se sugiere que el fenotipo hiperinflamatorio de EGC predispone genéticamente al síndrome de activación macrofágica.⁸² La mayoría de estos casos están asociados a infecciones por *Burkholderia cepacia*, *Aspergillus* spp. y *Leishmania* spp.⁶² Hay una relación compleja entre inflamación e infección. Particularmente las infecciones fúngicas se asocian a una respuesta inflamatoria excesiva y de alta letalidad.⁶¹ En ratones la inflamación está incrementada, aún en respuesta a estímulos no infecciosos.⁸³ Independientemente de los mecanismos específicos de hiperinflamación, los corticosteroides reducen la activación, proliferación y diferenciación de varios tipos celulares, incluyendo macrófagos y linfocitos, los cuales son componentes claves para la formación del granuloma. En algunos casos, como absceso hepático estafilocócico y neumonía por *Nocardia*, el uso concomitante de esteroides y antimicrobianos facilita y acelera la resolución de la infección, además de evitar el tratamiento quirúrgico.^{84,85}

PORTADORAS DE ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA LIGADA AL X

Las mujeres portadoras son heterocigotas para una variante patogénica en *CYBB*.

Debido al fenómeno de lionización en la etapa embrionaria, las mujeres portadoras de EGC LX no padecen manifestaciones infecciosas. Ellas tienen un mosaicismo en cuanto a la producción de ROS, es decir aproximadamente 50% de sus células producen cantidades normales de ROS y el otro 50% no producen ROS. Sin embargo, algunas mujeres portadoras de EGC LX presentan el cuadro clínico típico de EGC, debido a que después de la lionización la mayoría sus células inactivaron el gen silvestre⁵⁶; si una portadora de EGC LX tiene $\leq 10\%$ de sus células fagocíticas con producción normal de ROS, presentará infecciones severas.^{61,63}

Las mujeres portadoras de EGC LX presentan dermatitis por fotosensibilidad, úlceras bucales y dolores articulares.⁸² Además pueden presentar lesiones coriorretineales asintomáticas. Se han descrito además, mayor incidencia de enfermedades autoinmunes en comparación a la población normal.⁶³ La presentación de los síntomas inflamatorios y autoinmunes son independientes del porcentaje de células con producción normal de ROS.⁸⁶

CONCEPTO DE ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA CLÁSICA Y NO CLÁSICA

En el año 2009 se describió la deficiencia de $p40^{phox}$ debida a una variante patogénica en el gen *NCF4*, el cuadro clínico era de una colitis inflamatoria tipo Crohn.¹⁸ Diez años después van de Geer *et al*, describieron a 24 pacientes con deficiencia de $p40^{phox}$, interesantemente las manifestaciones inflamatorias predominaban sobre las infecciosas.⁸⁷

El inicio de las manifestaciones en deficiencia de $p40^{phox}$ es más tardío comparado con la deficiencia $gp91^{phox}$, $p22^{phox}$, $p67^{phox}$ y $p47^{phox}$. Estos pacientes pueden presentar lesiones similares a lupus o lupus discoides, úlceras orales, periodontitis, gingivitis, abscesos/granulomas gastrointestinales, esofagitis, gastritis,

enfermedad de Crohn o abscesos/fístulas perianales. Por otro lado, las infecciones son menos invasivas y letales.⁸⁷ En el año 2018 se describió otra etiología genética de EGC, la deficiencia de Eros. Las manifestaciones clínicas distintivas son colitis difusa, infecciones por *Listeria monocytogenes*, *Legionella* spp., *Salmonella typhimurium* y *Candida* spp.. Una característica importante de esta variedad de EGC es que, al igual que la deficiencia de $p40^{phox}$, el desarrollo de las manifestaciones clínicas es más tardío y los síntomas inflamatorios predominan sobre los infecciosos.^{13,14} En el año 2019, Dinauer acuñó los términos EGC “clásica” para las deficiencias de $gp91^{phox}$, 22^{phox} , 47^{phox} y $p67^{phox}$ y “no clásica” para la deficiencia de $p40^{phox}$ y Eros.^{1,19}

Bustamante *et al*. describieron siete pacientes masculinos de dos familias no relacionadas que desarrollaron infecciones micobacterias, sin otras manifestaciones infecciosas o inflamatorias descritas previamente en EGC. Interesantemente se demostró que tenían variantes patogénicas hemicígotas en el gen *CYBB* (Q231P y T178P). Funcionalmente sus macrófagos derivados de monocitos no producían ROS; en contraste, sus neutrófilos, monocitos y células dendríticas derivadas de monocitos tuvieron una producción normal de ROS. Estos estudios demostraron la afectación célula específica de la NADPH oxidasa y como el estallido respiratorio en los macrófagos es esencial para contener las infecciones micobacterianas. Estos casos fueron considerados como una entidad diferente a EGC y catalogados dentro del grupo de los EII denominadas como susceptibilidad mendeliana a infecciones por micobacterias.⁷

ESTUDIOS FUNCIONALES Y GENÉTICOS DEL COMPLEJO DE LA NADPH OXIDASA

Pruebas de tamizaje

Existen diversas técnicas de tamizaje para el diagnóstico de EGC, todas se basan en la medición de la producción de ROS por los neutrófilos.⁸⁸

Las técnicas más utilizadas en el laboratorio son reducción del citocromo C, quimioluminiscencia, reducción de nitroazul de tetrazolio (NBT) y la oxidación de 1, 2, 3 dihidrorrodamina (DHR).⁸⁹ Algunas técnicas además son útiles para la detección de las portadoras de EGC LX y para cuantificar si hay producción residual de ROS.⁹⁰

La reducción de NBT es la técnica más conocida para el tamizaje; consiste en evaluar en neutrófilos la producción de superóxido ante diferentes estímulos como forbol-12 miristato-13 acetato (PMA), zimosán opsonizado, N-formil-metionina-leucil-fenilalanina, *Staphylococcus aureus* o *Escherichia coli*. En sujetos sanos el superóxido reduce el NBT a formazán. La reacción se hace evidente con un viraje de color amarillo pálido a azul parduzco. En los neutrófilos de pacientes con EGC no hay una producción de radicales libres, por tanto el NBT no se reduce y no cambia de color amarillo pálido a azul parduzco.⁹¹ Esta técnica es semicuantitativa y evalúa un número limitado de células. Hay que tener presente que puede dar un resultado normal en pacientes con formas hipomórficas de EGC en donde hay una producción residual de ROS.^{56,92}

Otras técnicas basadas en métodos de fluorescencia utilizan compuestos químicos que se hacen fluorescentes (2,7 diclorohidrofluoresceína, 10-acetil-3,7-dihidroxifenoxazina, 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona, hidroetidina y dihidrorrodamina), al tener contacto con las ROS producidas por los neutrófilos.⁹³ El fluorocromo más utilizado es la dihidrorrodamina. El H₂O₂ oxida la dihidrorrodamina a rodamina. La fluorescencia es detectada en cada célula través del citómetro de flujo. La intensidad de fluorescencia media correlaciona con la producción de superóxido.⁹⁴

Actualmente la técnica de DHR está desplazando a la NBT debido a su mayor sensibilidad para detectar las variantes patogénicas hipomórficas de EGC y los casos de mosaicismo (portadoras de EGC LX y trasplantedos de células progenitoras hematopoyéticas).⁹⁵⁻⁹⁷

El ensayo de DHR con PMA es normal en las formas de EGC no clásica. Por tanto ante la sospecha de EGC no clásica se recomienda evaluar la producción intracelular de ROS con estímulos como zimosán, estafilococo o *E. coli*.^{19,90,97,98}

Los pacientes con EGC pueden producir una mínima cantidad de ROS, la cual se denomina como producción residual de ROS. Se puede determinar si un paciente no produce absolutamente nada de ROS, o produce una cantidad mínima. Algunas de las técnicas que se han descrito para el tamizaje, también son útiles para medir la producción residual de ROS, como la técnica de DHR y la reducción de ferrocromo b.^{97,99}

La presencia de la producción residual de ROS en un paciente con EGC, tiene implicaciones pronósticas. En un estudio de 287 pacientes, Kuhns *et al.* demostraron que los pacientes con producción residual de ROS tienen una mejor supervivencia en comparación con los pacientes con una producción nula de ROS.⁹⁹

EXPRESIÓN DE LAS SUBUNIDADES DEL COMPLEJO DE LA NADPH OXIDASA

A través del análisis de las diferentes subunidades del complejo de la NADPH oxidasa por inmunoblot de fracciones de neutrófilos o realizando una tinción intracelular en neutrófilos, se puede determinar cual de ellas está ausente, disminuida o presente. El gen portador de la variante patogénica puede dar lugar a que la subunidad esté ausente, disminuida o presente, se debe tener en cuenta que el hecho que esté presente no implica que sea funcional.⁹⁰

Los fenotipos de EGC, se han descrito con base en los resultados de la expresión de las subunidades del complejo de la NADPH oxidasa. Los fenotipos de EGC LX son X91°, X91- y X91+, el superíndice indica si el nivel de gp91^{phox} es indetectable (°), disminuido (-) o normal (+). La designación X91? indica que el nivel de la pro-

teína gp91^{phox} no ha sido determinada.¹⁰⁰ Hay también una designación de fenotipos para la EGC autosómica recesiva (ej. A22°, A22+, A67°, A67+, A67-, A47°, A40° y A40+), la letra A se refiere al modo de herencia “autosómica”, el número se refiere a la subunidad de la NADPH oxidasa afectada, el superíndice se refiere a si la proteína es indetectable (°), disminuida (-) o normal (+). Cuando esta información no está disponible se indica como (?).¹⁰¹ Con excepción de algunas portadoras de EGC LX con variantes patogénicas de sentido erróneo, las portadoras presentan mosaïcismo en la expresión de gp91^{phox}.⁹⁰

DIAGNÓSTICO GENÉTICO

En todo paciente con EGC se debe detectar el gen responsable de la enfermedad.

La información del gen mutado es una prueba irrefutable y es útil para otorgar asesoramiento genético. Las portadoras de la enfermedad se pueden detectar a través del análisis de la variante patogénica. A los candidatos donadores relacionados para TCPH, se les debe descartar si portan la variante patogénica. Además esta información ayuda a los investigadores a relacionar la expresión clínica con la causa genética.¹⁰²

Se puede realizar la amplificación por PCR y la secuenciación Sanger de cada exón de los genes de la NADPH oxidasa. Si previamente se evaluó la expresión de las subunidades del complejo de la NADPH oxidasa, la secuenciación se iniciará con la subunidad ausente o disminuida. Si no se dispone de la información previa, el inicio temprano de la enfermedad, el género masculino, las infecciones graves y/o la madre con mosaïcismo, sugieren iniciar el análisis genético en el gen *CYBB* (EGC LX). El inicio tardío de la enfermedad, el género femenino y la consanguinidad sugieren iniciar el análisis genético en el gen *NCF1* (gen que más frecuentemente se muta en EGC AR). Los pacientes con síntomas predominantemente inflamatorios sugieren analizar a *NCF4* y *CYBC1*.⁵⁶

La falta de amplificación de productos de PCR en diferentes exones, nos sugiere deleciones grandes. Se deben confirmar con la técnica de MLPA (*multiplex ligase-dependent probe amplification*) o con la técnica de hibridación genómica comparativa (ACGH, *Array comparative genomic hybridization*). La técnica de MLPA detecta deleciones/duplicaciones en secuencias de los genes en una muestra de ADN. Se basa en un conjunto de sondas diseñadas comercialmente que se alinean con el ADN de interés, luego se amplifica la secuencia a la que se unieron, para posteriormente, detectar la relación entre los productos amplificados del testigo y del paciente. La hibridación genómica comparativa detecta y mapea ganancias o pérdidas cromosómicas. En un portaobjetos el ADN de una muestra control (testigo sano) como la del paciente se hibridan con un conjunto de sondas fluorescentes. Se calcula la relación entre la intensidad de fluorescencia del ADN del paciente y testigo sano, con el fin de determinar el cambio en el número de copias del gen o de un fragmento del mismo.¹⁰²

A través de las plataformas de secuenciación de nueva generación (NGS, Next-generation sequencing), se dispone de un panel de genes útiles para secuenciación de varios genes en una sola corrida. Un panel de genes responsables de defectos de fagocitosis incluye *CYBB*, *CYBA*, *NCF1*, *NCF2*, *NCF4*, *CYBC1* entre otros.⁹⁴ Una cualidad de NGS es la detección en las portadoras de variantes patogénicas tanto germinales como somáticas. Esto es debido al gran número de lecturas a lo largo de la secuencia de ADN. Los resultados obtenidos por NGS deben confirmarse con la secuenciación Sanger.¹⁰²

Otras técnicas de secuenciación masiva (NGS) incluyen, la secuenciación del exoma (WES, *whole-exome sequencing*) y del genoma (WGS; *whole-genome sequencing*). WES y WGS están indicadas en aquellos casos en donde con las técnicas descritas previamente, no se ha hallado la variante patogénica y el cuadro clínico es sugestivo de una EGC.⁵⁶

HETEROGENEIDAD CLÍNICA ASOCIADA A HETEROGENEIDAD GENÉTICA

La heterogeneidad genética de la EGC, está dada por la gran gamma de variantes patogénicas en los diferentes genes, y explica la heterogeneidad clínica de la enfermedad. A continuación describiremos algunos ejemplos.

Se han descrito algunas diferencias clínicas entre los dos tipos de herencia en la EGC. Clínicamente la enfermedad LX es más severa e inicia en la infancia temprana.^{27,32,35,42,46,49,103-105} Se ha descrito que los pacientes con EGC AR tuvieron una mayor supervivencia en comparación con los pacientes con EGC LX.^{27,104} Winkelstein et al. reportaron una tasa de mortalidad del 5% por año para EGC LX y del 2% por año para EGC AR.²⁸ En una cohorte de 368 pacientes con EGC, se reportó que los pacientes con EGC LX tuvieron una mayor mortalidad, en comparación con la EGC AR (específicamente la deficiencia de p47^{phox}); además, describieron que los pacientes con herencia LX tienen infecciones más severas.²⁸ Gao et al describieron que la afectación en piel, nódulos linfáticos e hígado fue más frecuente en los pacientes con EGC LX que en los pacientes con EGC AR; además, encontraron que la producción residual de ROS en los pacientes con EGC LX, fue significativamente más baja que aquellos con EGC AR.⁴² Las manifestaciones inflamatorias del tracto genitourinario como granuloma vesical, obstrucción uretral e infecciones del tracto urinario se han descrito más frecuentemente en pacientes con deficiencia de gp91^{phox} y p22^{phox}.⁶³ En una cohorte Latinoamericana los pacientes con variantes patogénicas en CYBB (EGC LX), presentaron una mayor incidencia de linfadenopatía contra los pacientes con variante patogénicas en NCF1 (AR). Todos los casos de infección de piel grave ocurrieron en pacientes con EGC LX. La prevalencia de reacción adversa a la vacuna de BCG, fue más alta en el grupo de pacientes con EGC LX comparada con el grupo con EGC AR (específicamente en el gen NCF1).⁴⁹ Dentro de los diferentes

subtipos de EGC AR, se sugiere que la deficiencia de p47^{phox} presenta una menor gravedad clínica; sin embargo, no hay estudios que muestren con claridad qué deficiencia se asocia a mayor gravedad clínica.^{46,104} Fattahi et al. han reportado pacientes con EGC AR asintomáticos, que se han diagnosticado a través del estudio de la familia del probando.⁴⁶

Si una determinada variante patogénica permite que haya producción residual de ROS, la expresión clínica de la enfermedad es menos grave y la supervivencia del paciente es mayor.⁹⁰ En los pacientes el tipo de variante patogénica del gen CYBB, determinará el nivel de expresión de la subunidad gp91^{phox}, y por consecuencia el fenotipo X91⁰, X91⁻ o X91⁺.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ El fenotipo más común de EGC LX es el X91⁰. Este se asocia a mayor gravedad de las manifestaciones infecciosas e inflamatorias. Algunos ejemplos del tipo de variante patogénica que dan origen al fenotipo X91⁰ son las pequeñas inserciones o deleciones (que provocan un corrimiento en el marco de lectura y un codón de paro prematuro), las variantes patogénicas sin sentido y las variantes patogénicas en el sitio de corte y empalme.¹⁰⁹ Por otra parte, el fenotipo X91⁻ se observa en las variantes patogénicas que producen eliminación de un solo aminoácido (por eliminación de tres pares de bases sin corrimiento de marco de lectura) o las variantes patogénicas con sentido erróneo (que producen la transcripción de un aminoácido por otro).^{110,111} Los pacientes con variantes patogénicas en los genes NCF1 y CYBA se han descrito con ausencia de la expresión de subunidad correspondiente como A22⁰ y A47⁰.^{103,110,111} Los pacientes con variantes patogénicas en el genes NCF2, con excepción de una variante patogénica que es A67⁺, se han descrito como A67⁰.⁹⁹

TRATAMIENTO

El tratamiento profiláctico antifúngico y antibacteriano son la piedra angular para disminuir la incidencia de infecciones. Los pacientes pueden recibir todas las vacunas, excepto la de BCG.

El tratamiento con IFN-gamma (IFN- γ) humano recombinante es parte del tratamiento profiláctico en varios centros hospitalarios sin embargo, los beneficios en la prevención de infecciones es controversial.^{56,63}

A pesar de la administración del tratamiento profiláctico se ha reportado una frecuencia de infecciones de 0.3/año. Cuando el paciente ya está infectado es importante, iniciar el tratamiento de inmediato y de forma agresiva, inicialmente se deben cubrir *S. aureus* y bacterias Gram negativas como *B. cepacia*.⁶³

Siempre se debe tener en mente la sospecha de infección fúngica invasiva. Los nuevos azoles han incrementado las opciones terapéuticas para las infecciones por hongos.⁵⁶ Se recomiendan cursos largos de antimicrobianos.¹¹² Las infecciones de etiología micobacteriana deben ser un diagnóstico diferencial, en pacientes que recibieron la vacuna de BCG y/o que viven en países en donde la tuberculosis es endémica.

El tratamiento antituberculosis debe ser más prolongado en comparación con los pacientes inmunocompetentes.⁶⁹ Los abscesos requieren de drenaje percutáneo o quirúrgico. En casos específicos la administración de esteroides puede ayudar a resolver las complicaciones inflamatorias asociadas a infección.^{63,113}

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es el único tratamiento curativo vigente para las manifestaciones infecciosas e inflamatorias de EGC, debe realizarse a una edad temprana; se sugiere que se realice a los pacientes con: 1) EGC LX o EGC AR que tengan una producción nula de ROS, con evidencia clínica de una infección grave que haya puesto en riesgo la vida del paciente, y/o una enfermedad inflamatoria grave con repercusión progresiva en la función de un órgano, 2) un donador relacionado HLA compatible, o un donador no relacionado con un HLA compatible 9-10/10. En un estudio, Gungor *et al.* describieron que los pacientes adolescentes y adultos jóvenes trasplantados, entre 14 y 40

años, no tuvieron los mismos resultados favorables que aquellos trasplantados en edad pediátrica (< 14 años).¹¹⁴ Para reducir la falla al injerto, se recomienda que previo al trasplante haya un acondicionamiento con medicamentos como ciclofosfamida, fludarabina, busulfan, globulina anti-timocito o alemtuzumab. El quimerismo y un alto porcentaje de enfermedad de injerto contra huésped son hallazgos particulares en TCPH en EGC.¹¹³ En la cohorte mexicana de 93 pacientes se reportan 15 procedimientos, el injerto fue exitoso en el 47%.³⁰

En 1997, la terapia génica en EGC LX fue una opción en aquellos pacientes con falta de un donador compatible. Se han desarrollado diferentes protocolos en relación al condicionamiento y el tipo de vector; sin embargo, hasta hoy la terapia génica en EGC no ha sido exitosa. En el paciente, las células con el gen wild type (WT) se detectan en niveles bajos y por pocos meses, de modo que no confieren una mejoría clínica a largo plazo.⁸⁸

REFERENCIAS

1. Dinauer MC. Neutrophil Defects and Diagnosis Disorders of Neutrophil Function: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2020;2087:11-29.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol.* 2020.
3. Buvelot H, Jaquet V, Krause KH. Mammalian NADPH Oxidases. *Methods Mol Biol.* 2019;1982:17-36.
4. Lambeth JD. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(3):181-9.
5. Segal AW, West I, Wientjes F, Nugent JH, Chavan AJ, Haley B, et al. Cytochrome b-245 is a flavocytochrome containing FAD and the NADPH-binding site of the microbicidal oxidase of phagocytes. *Biochem J.* 1992;284 (Pt 3):781-8.
6. Magnani F, Mattevi A. Structure and mechanisms of ROS generation by NADPH oxidases. *Curr Opin Struct Biol.* 2019;59:91-7.
7. Bustamante J, Arias AA, Vogt G, Picard C, Galicia LB, Prando C, et al. Germline CYBB mutations that selectively affect macrophages in kindreds with X-linked predisposition to tuberculous mycobacterial disease. *Nat Immunol.* 2011;12(3):213-21.
8. Lambeth JD, Neish AS. Nox enzymes and new thinking on reactive oxygen: a double-edged sword revisited. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:119-45.
9. Koga H, Terasawa H, Nuno H, Takeshige K, Inagaki F, Su-

- mimoto H. Tetratricopeptide repeat (TPR) motifs of p67(phox) participate in interaction with the small GTPase Rac and activation of the phagocyte NADPH oxidase. *J Biol Chem.* 1999;274(35):25051-60.
10. Thomas DC. How the phagocyte NADPH oxidase regulates innate immunity. *Free Radic Biol Med.* 2018;125:44-52.
11. Thomas DC, Clare S, Sowerby JM, Pardo M, Juss JK, Goulding DA, et al. Eros is a novel transmembrane protein that controls the phagocyte respiratory burst and is essential for innate immunity. *J Exp Med.* 2017;214(4):1111-28.
12. Randzavola LO, Mortimer PM, Garside E, Dufficy ER, Schejtman A, Roumelioti G, et al. EROS is a selective chaperone regulating the phagocyte NADPH oxidase and purinergic signalling. *Elife.* 2022;11.
13. Arnadottir GA, Norddahl GL, Gudmundsdottir S, Agustsdottir AB, Sigurdsson S, Jensson BO, et al. A homozygous loss-of-function mutation leading to CYBC1 deficiency causes chronic granulomatous disease. *Nat Commun.* 2018;9(1):4447.
14. Thomas DC, Charbonnier LM, Schejtman A, Aldhekri H, Coomber EL, Dufficy ER, et al. EROS/CYBC1 mutations: Decreased NADPH oxidase function and chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):782-5 e1.
15. Dinauer MC, Orkin SH. Chronic granulomatous disease. *Molecular genetics. Hematol Oncol Clin North Am.* 1988;2(2):225-40.
16. Dinauer MC, Pierce EA, Bruns GA, Curnutte JT, Orkin SH. Human neutrophil cytochrome b light chain (p22-phox). Gene structure, chromosomal location, and mutations in cytochrome-negative autosomal recessive chronic granulomatous disease. *J Clin Invest.* 1990;86(5):1729-37.
17. Francke U, Hsieh CL, Foellmer BE, Lomax KJ, Malech HL, Leto TL. Genes for two autosomal recessive forms of chronic granulomatous disease assigned to 1q25 (NCF2) and 7q11.23 (NCF1). *Am J Hum Genet.* 1990;47(3):483-92.
18. Matute JD, Arias AA, Wright NA, Wrobel I, Waterhouse CC, Li XJ, et al. A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40 phox and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity. *Blood.* 2009;114(15):3309-15.
19. Dinauer MC. Inflammatory consequences of inherited disorders affecting neutrophil function. *Blood.* 2019;133(20):2130-9.
20. Goldblatt D, Thrasher AJ. Chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol.* 2000;122(1):1-9.
21. Quie PG, White JG, Holmes B, Good RA. In vitro bactericidal capacity of human polymorphonuclear leukocytes: diminished activity in chronic granulomatous disease of childhood. *J Clin Invest.* 1967;46(4):668-79.
22. Holmes B, Quie PG, Windhorst DB, Good RA. Fatal granulomatous disease of childhood. An inborn abnormality of phagocytic function. *Lancet.* 1966;1(7449):1225-8.
23. Segal AW, Cross AR, Garcia RC, Borregaard N, Valerius NH, Soothill JF, et al. Absence of cytochrome b-245 in chronic granulomatous disease. A multicenter European evaluation of its incidence and relevance. *N Engl J Med.* 1983;308(5):245-51.
24. Royer-Pokora B, Kunkel LM, Monaco AP, Goff SC, Newburger PE, Baehner RL, et al. Cloning the gene for an inherited human disorder--chronic granulomatous disease--on the basis of its chromosomal location. *Nature.* 1986;322(6074):32-8.
25. Dinauer MC, Orkin SH, Brown R, Jesaitis AJ, Parkos CA. The glycoprotein encoded by the X-linked chronic granulomatous disease locus is a component of the neutrophil cytochrome b complex. *Nature.* 1987;327(6124):717-20.
26. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24.
27. van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One.* 2009;4(4):e5234.
28. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Jr., Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(3):155-69.
29. Kobayashi S, Murayama S, Takanashi S, Takahashi K, Miyatsuka S, Fujita T, et al. Clinical features and prognoses of 23 patients with chronic granulomatous disease followed for 21 years by a single hospital in Japan. *Eur J Pediatr.* 2008;167(12):1389-94.
30. Blancas-Galicia L, Santos-Chavez E, Deswarte C, Mignac Q, Medina-Vera I, Leon-Lara X, et al. Genetic, Immunological, and Clinical Features of the First Mexican Cohort of Patients with Chronic Granulomatous Disease. *J Clin Immunol.* 2020;40(3):475-93.
31. Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, Mann D, Brown T, Osgood S, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis.* 2015;60(8):1176-83.
32. Bortoletto P, Lyman K, Camacho A, Fricchione M, Khanolkar A, Katz BZ. Chronic Granulomatous Disease: A Large, Single-center US Experience. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(10):1110-4.
33. Feingold PL, Quadri HS, Steinberg SM, Malech HL, Gallin JI, Zerbe CS, et al. Thoracic Surgery in Chronic Granulomatous Disease: a 25-Year Single-Institution Experience. *J Clin Immunol.* 2016;36(7):677-83.
34. Jones LB, McGrogan P, Flood TJ, Gennery AR, Morton L, Thrasher A, et al. Special article: chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry. *Clin Exp Immunol.* 2008;152(2):211-8.
35. Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C, Broccoletti T, Finocchi A, et al. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. *Clin Immunol.* 2008;126(2):155-64.
36. Liese J, Kloos S, Jendrossek V, Petropoulou T, Wintergerst U, Notheis G, et al. Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr.* 2000;137(5):687-93.
37. Martel C, Mollin M, Beaumel S, Brion JP, Coutton C, Satre V, et al. Clinical, functional and genetic analysis of twenty-four patients with chronic granulomatous disease - identification of eight novel mutations in CYBB and NCF2 genes. *J Clin Immunol.* 2012;32(5):942-58.
38. Cale CM, Jones AM, Goldblatt D. Follow up of patients with

- chronic granulomatous disease diagnosed since 1990. *Clin Exp Immunol.* 2000;120(2):351-5.
39. Robles-Marhuenda A, Alvarez-Troncoso J, Rodriguez-Pena R, Busca-Arenzana C, Lopez-Granados E, Arnalich-Fernandez F. Chronic granulomatous disease: Single-center Spanish experience. *Clin Immunol.* 2019;211:108323.
40. Xu H, Tian W, Li SJ, Zhang LY, Liu W, Zhao Y, et al. Clinical and molecular features of 38 children with chronic granulomatous disease in mainland china. *J Clin Immunol.* 2014;34(6):633-41.
41. Zhou Q, Hui X, Ying W, Hou J, Wang W, Liu D, et al. A Cohort of 169 Chronic Granulomatous Disease Patients Exposed to BCG Vaccination: a Retrospective Study from a Single Center in Shanghai, China (2004-2017). *J Clin Immunol.* 2018;38(3):260-72.
42. Gao LW, Yin QQ, Tong YJ, Gui JG, Liu XY, Feng XL, et al. Clinical and genetic characteristics of Chinese pediatric patients with chronic granulomatous disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(3):378-86.
43. Wu J, Wang WF, Zhang YD, Chen TX. Clinical Features and Genetic Analysis of 48 Patients with Chronic Granulomatous Disease in a Single Center Study from Shanghai, China (2005-2015): New Studies and a Literature Review. *J Immunol Res.* 2017;2017:8745254.
44. Koker MY, Camcioglu Y, van Leeuwen K, Kilic SS, Barlan I, Yilmaz M, et al. Clinical, functional, and genetic characterization of chronic granulomatous disease in 89 Turkish patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1156-63 e5.
45. Al-Zadjali S, Al-Tamemi S, Elnour I, AlKindi S, Lapoumeroulie C, Al-Maamari S, et al. Clinical and molecular findings of chronic granulomatous disease in Oman: family studies. *Clin Genet.* 2015;87(2):185-9.
46. Fattahi F, Badalzadeh M, Sedighipour L, Movahedi M, Fazlollahi MR, Mansouri SD, et al. Inheritance pattern and clinical aspects of 93 Iranian patients with chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol.* 2011;31(5):792-801.
47. Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, van Leeuwen K, Berger-Achituv S, Stauber T, et al. Chronic granulomatous disease: Clinical, functional, molecular, and genetic studies. The Israeli experience with 84 patients. *Am J Hematol.* 2017;92(1):28-36.
48. Kulkarni M, Hule G, de Boer M, van Leeuwen K, Kambli P, Aluri J, et al. Approach to Molecular Diagnosis of Chronic Granulomatous Disease (CGD): an Experience from a Large Cohort of 90 Indian Patients. *J Clin Immunol.* 2018;38(8):898-916.
49. de Oliveira-Junior EB, Zurro NB, Prando C, Cabral-Marques O, Pereira PV, Schimke LF, et al. Clinical and Genotypic Spectrum of Chronic Granulomatous Disease in 71 Latin American Patients: First Report from the LASID Registry. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(12):2101-7.
50. Barese C, Copelli S, Zandomeni R, Oleastro M, Zelazko M, Rivas EM. X-Linked Chronic Granulomatous Disease: First Report of Mutations in Patients of Argentina. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26(10):656-60.
51. Berron-Ruiz L, Morin-Contreras A, Cano-Garcia V, Yamazaki-Nakashimada MA, Gomez-Tello H, Vargas-Camano ME, et al. Detection of inheritance pattern in thirty-three Mexican males with chronic granulomatous disease through 123 dihydrorhodamine assay. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(6):580-5.
52. Carnide EG, Jacob CA, Castro AM, Pastorino AC. Clinical and laboratory aspects of chronic granulomatous disease in description of eighteen patients. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(1):5-9.
53. Rawat A, Vignesh P, Sharma A, Shandilya JK, Sharma M, Suri D, et al. Infection Profile in Chronic Granulomatous Disease: a 23-Year Experience from a Tertiary Care Center in North India. *J Clin Immunol.* 2017;37(3):319-28.
54. van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One.* 2009;4(4):e5234.
55. Abd Elaziz D, El Hawary R, Meshaal S, Alkady R, Lotfy S, Eldash A, et al. Chronic Granulomatous Disease: a Cohort of 173 Patients-10-Years Single Center Experience from Egypt. *J Clin Immunol.* 2023.
56. Leiding JW, Holland SM. Chronic Granulomatous Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA)1993.
57. Rawat A, Bhattad S, Singh S. Chronic Granulomatous Disease. *Indian J Pediatr.* 2016;83(4):345-53.
58. Greenberg DE, Ding L, Zelazny AM, Stock F, Wong A, Anderson VL, et al. A novel bacterium associated with lymphadenitis in a patient with chronic granulomatous disease. *PLoS Pathog.* 2006;2(4):e28.
59. Sirinavin S, Techasaensiri C, Benjaponpitak S, Pornkul R, Vorachit M. Invasive *Chromobacterium violaceum* infection in children: case report and review. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(6):559-61.
60. Mailman TL, Schmidt MH. *Francisella philomiragia* adenitis and pulmonary nodules in a child with chronic granulomatous disease. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16(4):245-8.
61. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38(1):3-10.
62. Alvarez-Cardona A, Rodriguez-Lozano AL, Blancas-Galicia L, Rivas-Larrauri FE, Yamazaki-Nakashimada MA. Intravenous immunoglobulin treatment for macrophage activation syndrome complicating chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol.* 2012;32(2):207-11.
63. Arnold DE, Heimall JR. A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Adv Ther.* 2017;34(12):2543-57.
64. Blumental S, Mouy R, Mahlaoui N, Bougnoux ME, Debre M, Beaute J, et al. Invasive mold infections in chronic granulomatous disease: a 25-year retrospective survey. *Clin Infect Dis.* 2011;53(12):e159-69.
65. Giardino G, Cicalese MP, Delmonte O, Migliavacca M, Palterer B, Loffredo L, et al. NADPH Oxidase Deficiency: A Multisystem Approach. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:4590127.
66. Ben-Ari J, Wolach O, Gavrieli R, Wolach B. Infections associated with chronic granulomatous disease: linking genetics to phenotypic expression. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(8):881-94.
67. Ruan SY, Hsueh PR. Invasive candidiasis: an overview from Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2009;108(6):443-51.
68. Lee PP, Chan KW, Jiang L, Chen T, Li C, Lee TL, et al. Susceptibility to mycobacterial infections in children with X-linked

- chronic granulomatous disease: a review of 17 patients living in a region endemic for tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(3):224-30.
69. Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, He J, Aksu G, Borges de Oliveira E, Jr., et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):241-8 e3.
70. Deffert C, Schappi MG, Pache JC, Cachat J, Vesin D, Bisig R, et al. Bacillus calmette-guerin infection in NADPH oxidase deficiency: defective mycobacterial sequestration and granuloma formation. *PLoS Pathog*. 2014;10(9):e1004325.
71. Kutukculer N, Aykut A, Karaca NE, Durmaz A, Aksu G, Genel F, et al. Chronic granulomatous disease: Two decades of experience from a paediatric immunology unit in a country with high rate of consanguineous marriages. *Scand J Immunol*. 2019;89(2):e12737.
72. Lee WI, Huang JL, Yeh KW, Jaing TH, Lin TY, Huang YC, et al. Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs). *J Formos Med Assoc*. 2011;110(12):750-8.
73. Allen DM, Chng HH. Disseminated Mycobacterium flavescens in a probable case of chronic granulomatous disease. *J Infect*. 1993;26(1):83-6.
74. Ohga S, Ikeuchi K, Kadoya R, Okada K, Miyazaki C, Suita S, et al. Intrapulmonary Mycobacterium avium infection as the first manifestation of chronic granulomatous disease. *J Infect*. 1997;34(2):147-50.
75. Chusid MJ, Parrillo JE, Fauci AS. Chronic granulomatous disease. Diagnosis in a 27-year-old man with Mycobacterium fortuitum. *JAMA*. 1975;233(12):1295-6.
76. Rosenbaum BE, Shenoy R, Vuppula S, Thomas K, Moy L, Kaul A. Colitis as the Sole Initial Presentation of Chronic Granulomatous Disease: Histopathologic Clues to Diagnosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(11):1229-31.
77. Rosenzweig SD. Inflammatory manifestations in chronic granulomatous disease (CGD). *J Clin Immunol*. 2008;28 Suppl 1:S67-72.
78. Magnani A, Brosselin P, Beaute J, de Vergnes N, Mouy R, Debre M, et al. Inflammatory manifestations in a single-center cohort of patients with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):655-62 e8.
79. Goldblatt D. Recent advances in chronic granulomatous disease. *J Infect*. 2014;69 Suppl 1:S32-5.
80. O'Brien DPO-Z, H. "Manifestaciones gastrointestinales en pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo enero 2005 a enero 2021": UNAM; 2022.
81. De Ravin SS, Naumann N, Cowen EW, Friend J, Hilligoss D, Marquesen M, et al. Chronic granulomatous disease as a risk factor for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1097-103.
82. Gennery AR, Albert MH, Slatter MA, Lankester A. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Primary Immunodeficiencies. *Front Pediatr*. 2019;7:445.
83. Kuijpers T, Lutter R. Inflammation and repeated infections in CGD: two sides of a coin. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69(1):7-15.
84. Freeman AF, Marciano BE, Anderson VL, Uzel G, Costas C, Holland SM. Corticosteroids in the treatment of severe nocardia pneumonia in chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(9):806-8.
85. Venegas-Montoya E, Sorcia-Ramirez G, Scheffler-Mendoza S, Blancas-Galicia L, Bustamante J, Espinosa-Rosales F, et al. Use of corticosteroids as an alternative to surgical treatment for liver abscesses in chronic granulomatous disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(12):2254-5.
86. Battersby AC, Braggins H, Pearce MS, Cale CM, Burns SO, Hackett S, et al. Inflammatory and autoimmune manifestations in X-linked carriers of chronic granulomatous disease in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):628-30 e6.
87. van de Geer A, Nieto-Patlan A, Kuhns DB, Tool AT, Arias AA, Bouaziz M, et al. Inherited p40phox deficiency differs from classic chronic granulomatous disease. *J Clin Invest*. 2018;128(9):3957-75.
88. Zhang ZY, Thrasher AJ, Zhang F. Gene therapy and genome editing for primary immunodeficiency diseases. *Genes Dis*. 2020;7(1):38-51.
89. Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(3):170-200.
90. Roos D, de Boer M. Molecular diagnosis of chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(2):139-49.
91. Levinsky RJ, Harvey BA, Rodeck CH, Soothill JF. Phorbol myristate acetate stimulated NBT test: a simple method suitable for antenatal diagnosis of chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol*. 1983;54(2):595-8.
92. Jirapongsananuruk O, Malech HL, Kuhns DB, Niemela JE, Brown MR, Anderson-Cohen M, et al. Diagnostic paradigm for evaluation of male patients with chronic granulomatous disease, based on the dihydrorhodamine 123 assay. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2):374-9.
93. Lopez-Hernandez I, Suarez-Gutierrez M, Santos-Chavez EE, Espinosa S, Blancas-Galicia L. [Chronic granulomatous disease. Update and review]. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(2):232-45.
94. Roos D. Chronic granulomatous disease. *Br Med Bull*. 2016;118(1):50-63.
95. Leiding JW, Marciano BE, Zerbe CS, Deravin SS, Malech HL, Holland SM. Diabetes, renal and cardiovascular disease in p47 phox-/- chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol*. 2013;33(4):725-30.
96. Kim HY, Kim HJ, Ki CS, Kim DW, Yoo KH, Kang ES. Rapid determination of chimerism status using dihydrorhodamine assay in a patient with X-linked chronic granulomatous disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Lab Med*. 2013;33(4):288-92.
97. Kuhns DB. Diagnostic Testing for Chronic Granulomatous Disease. *Methods Mol Biol*. 2019;1982:543-71.
98. Roos D. Chronic Granulomatous Disease. *Methods Mol Biol*. 2019;1982:531-42.
99. Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, Feld JJ, Pike KM, Marciano BE, et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2600-10.
100. Roos D, Kuhns DB, Maddalena A, Roesler J, Lopez JA, Ari-

- ga T, et al. Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (third update). *Blood Cells Mol Dis*. 2010;45(3):246-65.
- 101.** Roos D, Kuhns DB, Maddalena A, Bustamante J, Kannengiesser C, de Boer M, et al. Hematologically important mutations: the autosomal recessive forms of chronic granulomatous disease (second update). *Blood Cells Mol Dis*. 2010;44(4):291-9.
- 102.** Roos DT, A. van Leeuwen, K. Boer, M Biochemical and genetic diagnosis of chronic granulomatous disease In: Seger RAR, D. Segal, B.H. Kuijpers, T.W., editor. *Chronic granulomatous disease genetics, biology and clinical management. immunology and Immune system disorders*. First ed. New York: Nova Science Publishers; 2017. p. 243-311.
- 103.** Raptaki M, Varela I, Spanou K, Tzanoudaki M, Tantou S, Liatsis M, et al. Chronic granulomatous disease: a 25-year patient registry based on a multistep diagnostic procedure, from the referral center for primary immunodeficiencies in Greece. *J Clin Immunol*. 2013;33(8):1302-9.
- 104.** Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, Gottesman G, Ben-Ari J, Rottem M, et al. Chronic granulomatous disease in Israel: clinical, functional and molecular studies of 38 patients. *Clin Immunol*. 2008;129(1):103-14.
- 105.** Fernando SJA, Faiz NM, Handunnetti SM, De Silva AD, Dasanayake W, Wickramasinghe GD, et al. Preliminary study on chronic granulomatous disease in Sri Lanka. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:37.
- 106.** Stasia MJ, Brion JP, Boutonnet J, Morel F. Severe clinical forms of cytochrome b-negative chronic granulomatous disease (X91-) in 3 brothers with a point mutation in the promoter region of CYBB. *J Infect Dis*. 2003;188(10):1593-604.
- 107.** Hill HR, Augustine NH, Pryor RJ, Reed GH, Bagnato JD, Tebo AE, et al. Rapid genetic analysis of x-linked chronic granulomatous disease by high-resolution melting. *J Mol Diagn*. 2010;12(3):368-76.
- 108.** Khan TA, Kalsoom K, Iqbal A, Asif H, Rahman H, Farooq SO, et al. A novel missense mutation in the NADPH binding domain of CYBB abolishes the NADPH oxidase activity in a male patient with increased susceptibility to infections. *Microb Pathog*. 2016;100:163-9.
- 109.** Teimourian S, Rezvani Z, Badalzadeh M, Kannengiesser C, Mansouri D, Movahedi M, et al. Molecular diagnosis of X-linked chronic granulomatous disease in Iran. *Int J Hematol*. 2008;87(4):398-404.
- 110.** de Boer M, van Leeuwen K, Geissler J, Belohradsky BH, Kuijpers TW, Roos D. Mutation in an exonic splicing enhancer site causing chronic granulomatous disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2017;66:50-7.
- 111.** Rae J, Newburger PE, Dinauer MC, Noack D, Hopkins PJ, Kuruto R, et al. X-Linked chronic granulomatous disease: mutations in the CYBB gene encoding the gp91-phox component of respiratory-burst oxidase. *Am J Hum Genet*. 1998;62(6):1320-31.
- 112.** Gennery A. Recent advances in understanding and treating chronic granulomatous disease. *F1000Res*. 2017;6:1427.
- 113.** Marsh RA, Leiding JW, Logan BR, Griffith LM, Arnold DE, Haddad E, et al. Chronic Granulomatous Disease-Associated IBD Resolves and Does Not Adversely Impact Survival Following Allogeneic HCT. *J Clin Immunol*. 2019;39(7):653-67.
- 114.** Gungor T, Teira P, Slatter M, Stussi G, Stepensky P, Moshous D, et al. Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. *Lancet*. 2014;383(9915):436-48.



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Poliposis adenomatosa familiar de inicio inusual y abordaje laparoscópico exitoso: reporte de dos casos.

Familial adenomatous polyposis with unusual onset and successful
laparoscopic approach: case report.

Oliver-García Edgar
Fernando¹,
Barraza-Tinajero Alfa
Guadalupe²,
Hernández-Meza Daniela³,
Brenes-Guzmán Sofia³,
Calderón-Urrieta Adriana.⁴

Autor correspondiente:

Dra. Brenes-Guzmán Sofia.

Dirección postal:

UMAE Hospital de
Pediatria "Dr. Silvestre
Frenk Freund" del Centro
Médico Nacional Siglo
XXI, Instituto Mexicano
del Seguro Social.

Teléfono:

(55) 5724 5900.

Ext. 23478.

Correo:

sofxped@gmail.com

RESUMEN

Antecedentes: La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es un cáncer sindrómico hereditario. Está caracterizada por la presencia de múltiples pólipos en el tracto gastrointestinal con un riesgo del cien por ciento de desarrollar cáncer colorrectal en edades tempranas. En este contexto, presentamos dos casos clínicos de poliposis adenomatosa familiar en pacientes pediátricos con presentaciones atípicas que tuvieron una evolución exitosa tras la intervención laparoscópica.

Casos clínicos: El primer caso de PAF inició a los 5 años de edad con hematoquecia y dolor abdominal. Se realizó con éxito una proctocolectomía con reservorio ileal laparoscópico a los 13 años. El segundo caso también inició con síntomas a los 5 años, y tras una colonoscopia se diagnosticó poliposis adenomatosa familiar. La paciente experimentó una mejoría parcial durante cuatro años, exacerbándose a los 9 años y finalmente, se sometió al procedimiento laparoscópico. Ambos pacientes tenían antecedentes heredofamiliares positivos para poliposis intestinal.

Conclusión: Estos casos clínicos resaltan la relevancia de sospechar la PAF en pacientes pediátricos con síntomas gastrointestinales, especialmente, cuando hay antecedentes familiares. Ambos pacientes recibieron un manejo integral y un abordaje quirúrgico laparoscópico que demostró ser seguro y efectivo mejorando su calidad de vida. Es indispensable continuar investigando y perfeccionando el abordaje diagnóstico y terapéutico de la poliposis adenomatosa familiar con la finalidad de evitar secuelas y sobre todo de prevenir el desarrollo de cáncer en la edad adulta.

Palabras claves: Niños; poliposis; colectomía; cirugía de mínima invasión.

ABSTRACT

Background: Familial adenomatous polyposis (FAP) is an inherited syndromic cancer. It is characterized by the presence of multiple polyps in the gastrointestinal tract with a one hundred percent risk of developing colorectal cancer at early ages. In this context, we present two clinical cases of familial adenomatous polyposis in pediatric patients with atypical presentations who had a successful evolution after laparoscopic intervention.

Clinical case: The first case of FAP started at 5 years of age with hematochezia and abdominal pain. A successful laparoscopic ileal reservoir proctocolectomy was performed at 13 years of age. The second case also started with symptoms at 5 years of age, and after colonoscopy, familial adenomatous polyposis was diagnosed. The patient experienced partial improvement for four years, exacerbating at age 9, and finally underwent the laparoscopic procedure. Both patients had a positive family history for intestinal polyposis.

Conclusion: These clinical cases highlight the relevance of suspecting FAP in pediatric patients with gastrointestinal symptoms, especially, when there is a family history present. Both patients received comprehensive management and a laparoscopic surgical approach that proved to be safe and effective, improving their quality of life. On the other hand, it is essential to continue investigating and improving the diagnostic and therapeutic approach to familial adenomatous polyposis in order to avoid the complications and for preventing the development of cancer in the adult age.

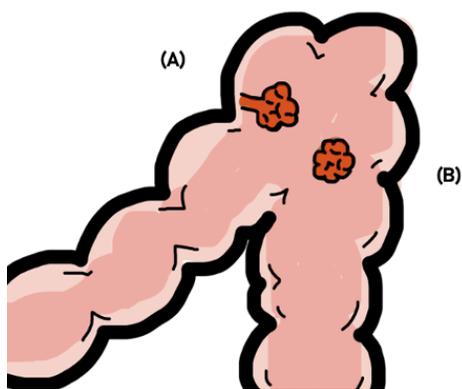
Keywords: Children; polyposis; colectomy; minimally invasive surgery.

¹Jefe del Servicio de Cirugía de Alta Especialidad Pediátrica. UMAE Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. ²Jefa de Quirófano y Médico Adscrito al servicio de Cirugía Oncológica Pediátrica. UMAE Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. ³Residente de Cirugía Pediátrica. UMAE Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. ⁴Médico Adscrito al Servicio de Cirugía Oncológica Pediátrica. UMAE Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

ANTECEDENTES

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es un síndrome hereditario bien conocido que afecta todo el tracto gastrointestinal, con un riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (CCR) del 100% en individuos de 35 a 40 años de edad. Esta enfermedad presenta un patrón de herencia autosómico dominante, con una prevalencia estimada de 1 en 5000-7500 personas y una incidencia de 1-3 casos por cada 10,000 nacimientos. La PAF es causada por una mutación germinal deletérea en el gen supresor de tumores APC (adenomatous polyposis coli), localizado en el cromosoma 5q21. Además, se han observado mutaciones esporádicas en aproximadamente el 15-20% de los casos. Cuando se detectan adenomas colónicos (Fig. 1) en pacientes pediátricos que presentan sangrado rectal, se debe considerar la posibilidad de PAF extracolónico.¹

Figura 1. Esquema de pólipos colónicos. (A) Ejemplo de pólipo pediculado. (B) Ejemplo de pólipo sésil. Ilustración del autor.



La proctocolectomía profiláctica ha demostrado ser una medida efectiva para prevenir el desarrollo de CCR y ofrece una expectativa de vida similar a la de la población general, incluso más de 18 años después de la cirugía. En contraste, aquellos pacientes que no reciben tratamiento desarrollan cientos a miles de pólipos adenomatosos colorectales durante la infancia o adolescencia, entre los 10 y 14 años, lo que conlleva importantes implicaciones clínicas y morbilidades, con progresión al CCR aproximadamente a los 39 años.²

Ante la presencia de síntomas activos o al momento del diagnóstico, se sugiere realizar pruebas genéticas y comenzar un seguimiento profiláctico con endoscopia a la edad de 10-12 años, continuando cada 1 a 2 años según las características de los pólipos.^{3,4} Actualmente, la cirugía sigue siendo el estándar de tratamiento para la poliposis colorectal, ya que no se ha demostrado mejoría con la quimioprevención³ y se ha observado que sin la colectomía profiláctica, el riesgo de desarrollar CCR en la adultez es del 100%. Por lo tanto, la cirugía continúa siendo el pilar fundamental en el manejo de esta condición.⁴

CASOS CLÍNICOS

Se presentan dos casos clínicos de pacientes pediátricos con antecedentes heredofamiliares positivos de PAF.

Caso 1

Se trata de un paciente masculino de 13 años con una historia familiar significativa, incluyendo su padre, abuelo paterno, tíos y tías segundos paternos, todos afectados por PAF. Su padre fue sometido a colostomía a los 20 años y posteriormente a ileostomía debido a un tumor fibroso a los 30 años, mientras que su abuelo paterno tuvo PAF y fue sometido a colectomía debido a cáncer colorrectal a los 33 años.

Caso 2

Paciente femenino de 9 años de edad con antecedentes familiares similares, incluyendo a su madre, quien es portadora de PAF y fue sometida a colectomía a los 18 años. Además, la abuela materna falleció a los 48 años debido a cáncer colorrectal, y dos tíos abuelos maternos también son portadores de PAF.

Ambos pacientes presentaron síntomas a los 5 años, manifestándose inicialmente con hematoquezia (sangre en las heces) y posteriormente se agregó diarrea y dolor abdominal intermitente. Se les realizó colo-

noscofia, que reveló la presencia de múltiples pólipos adenomatosos, lo que llevó al diagnóstico de PAF, que fue confirmado mediante pruebas genéticas. Ambos pacientes han estado en vigilancia con endoscopias regulares y tratamiento sintomático. El primer paciente presentó un episodio recurrente de hematoquezia y dolor abdominal tipo cólico en la región del abdomen inferior y náuseas de 3 meses de duración, con evacuaciones semilíquidas con sangre fresca en días alternos. El segundo paciente ha experimentado una mejoría parcial durante 4 años.

En una endoscopia posterior, se encontraron múltiples pólipos sésiles con cambios en la mucosa sugestivos de displasia, la mayoría de ellos de tamaño menor a 10 mm, ubicados en el colon derecho e izquierdo. El análisis histopatológico confirmó la presencia de pólipos adenomatosos con displasia leve. Debido a la progresión de la enfermedad en el primer paciente y la persistencia de síntomas en el segundo, se optó por realizar un manejo multidisciplinario y llevar a cabo una proctocolectomía laparoscópica con ileostomía y reservorio ileal en ambos pacientes (Fig.2).

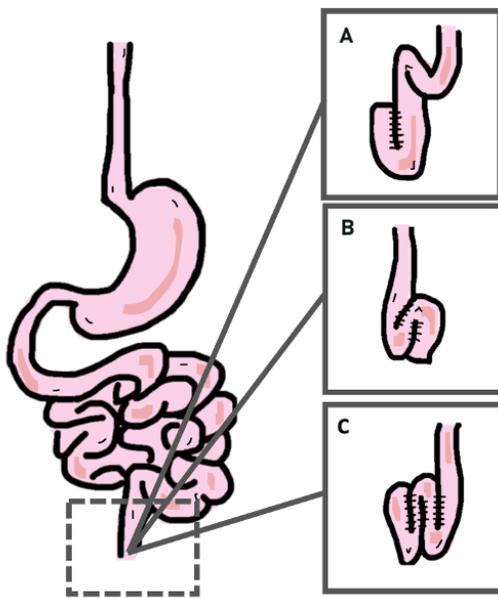


Figura 2. Esquema de reservorios ileales. (A) Ejemplo de reservorio ileal en "J". (B) Ejemplo de reservorio ileal en "S". (C) Ejemplo de reservorio ileal en "W". Ilustración por autor.

El primer paciente fue intervenido a los 13 años y el segundo a los 9 años, evolucionando de manera satisfactoria con una estancia intrahospitalaria de 72 horas (Fig 3 y 4).

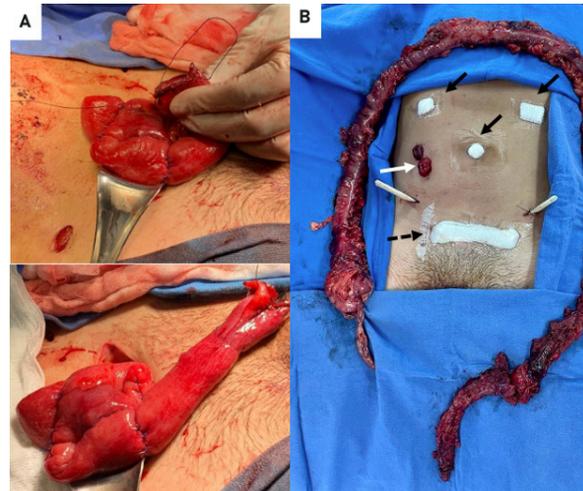


Figura 3. (A) Realización video asistida de reservorio ileal. (B) Imagen al final de la cirugía, heridas realizadas para introducción de trócares umbilical y derecho e izquierdo supraumbilicales a nivel medio clavicular (flechas negras), ileostomía (fleca blanca), incisión para realizar reservorio "S" ileal (flecha punteada) y pieza quirúrgica de proctocolectomía.



Figura 4. Pieza quirúrgica de proctocolectomía.

Se realizó la restitución intestinal en ambos pacientes de forma programada a los 3 y 10 meses después de la cirugía, respectivamente (Fig. 5).

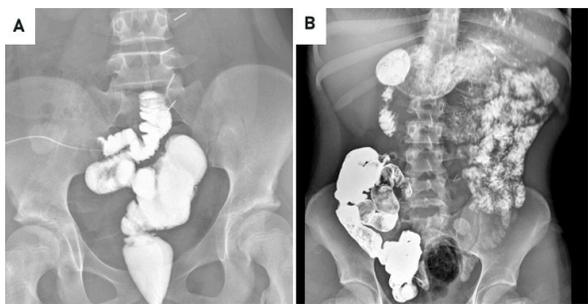


Figura 5. Estudios radiográficos con contraste. (A) Estudio previo a restitución intestinal. Estudio contrastado de ileostomía hacia reservorio ileal. (B) Tránsito intestinal posterior a restitución intestinal con su reservorio ileal.

DISCUSIÓN

En este trabajo, presentamos dos casos clínicos de pacientes pediátricos con PAF, una enfermedad hereditaria caracterizada por la presencia de múltiples pólipos en el revestimiento del colon y el recto, con un alto riesgo de desarrollar CCR. Abordaremos varios aspectos relevantes sobre el manejo y las consideraciones clínicas asociadas a esta condición.

Las indicaciones absolutas para la proctocolectomía profiláctica incluyen la presencia de CCR o síntomas colorrectales significativos. Por otro lado, las indicaciones relativas incluyen el aumento de pólipos en exámenes seriados o cambios en las características de los mismos. En el caso de nuestros pacientes, ambos presentaron síntomas desde los 5 años, como hematoquezia, diarrea y dolor abdominal intermitente, lo que llevó a realizar colonoscopias que revelaron múltiples pólipos adenomatosos, confirmando el diagnóstico de PAF.⁵ El tiempo óptimo para la colectomía profiláctica en pacientes con PAF es un tema controvertido. Las recomendaciones actuales se basan en consensos internacionales y sugieren considerarla a finales de la adolescencia o principios de los veintes, con una edad sugerida de 14 años y un rango de 2-21 años.⁵

El momento ideal es antes de desarrollar CCR, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad y minimizando el impacto en la calidad de vida del paciente,

que incluye aspectos psicosociales, económicos y físicos. En pacientes asintomáticos, la decisión del tiempo de cirugía debe ser individualizada.⁶

Además del riesgo de CCR, la PAF puede asociarse con manifestaciones extracolónicas, que varían según el fenotipo del paciente. Algunas de estas manifestaciones incluyen afectación duodenal y gástrica, tumores desmoides intrabdominales,⁷⁻¹¹ riesgo de cáncer tiroideo y hepatoblastoma. Es fundamental tener en cuenta estas asociaciones para un seguimiento adecuado y un manejo multidisciplinario.^{12,13}

El manejo quirúrgico de la PAF puede incluir la colectomía con anastomosis ileorectal (CAI) o la proctocolectomía con reservorio ileal y anastomosis ileoanal (IRAA).¹⁴ La elección del procedimiento dependerá del genotipo del paciente, la experiencia del cirujano y las preferencias del paciente.¹⁵ La CAI tiene ventajas en términos de menor tiempo quirúrgico y menor repercusión en la fertilidad y función urinaria, mientras que el IRAA se ha establecido como el procedimiento estándar debido a una menor recurrencia de poliposis.¹⁶ Además, el abordaje laparoscópico ha demostrado ser seguro en pacientes pediátricos con PAF, con ventajas como una estancia intrahospitalaria más corta y menor riesgo de complicaciones.¹⁷⁻¹⁹

El seguimiento endoscópico posterior a la cirugía es esencial, ya que los pacientes con PAF están en riesgo de desarrollar adenomas en áreas como la anastomosis ileoanal o el reservorio ileal. El manejo de estos pacientes debe realizarse en centros especializados con experiencia y equipos multidisciplinarios.²⁰

En conclusión, la poliposis adenomatosa familiar es una enfermedad compleja y hereditaria que requiere un enfoque multidisciplinario para su manejo adecuado. La cirugía profiláctica, el seguimiento endoscópico y la consideración de las manifestaciones extracolónicas son fundamentales para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados por esta condición.

Gracias a los avances en el conocimiento y el manejo de la PAF, la principal causa de muerte en estos pacientes, que era el cáncer colorrectal, ha sido reducida significativamente. Sin embargo, es importante continuar investigando y desarrollando estrategias para mejorar aún más el cuidado y la sobrevida de los pacientes con PAF.

CONCLUSIÓN

En conclusión, los casos presentados de poliposis adenomatosa familiar (PAF) en pacientes pediátricos resaltan la importancia de un enfoque multidisciplinario para el manejo de esta compleja enfermedad hereditaria. Estos casos ilustran cómo la PAF puede manifestarse de manera atípica en la infancia, lo que subraya la necesidad de considerar esta afección en el diagnóstico diferencial de síntomas gastrointestinales en niños.

La detección temprana y la confirmación del diagnóstico mediante pruebas genéticas permitieron brindar un tratamiento oportuno y adecuado. La proctocolectomía con reservorio ileal laparoscópico demostró ser una opción segura y efectiva en estos pacientes pediátricos, logrando el principal objetivo de profilaxis y prevención del cáncer colorrectal.

El éxito de los procedimientos quirúrgicos laparoscópicos resalta la importancia de la cirugía mínimamente invasiva en el manejo de la PAF, con sus ventajas adicionales de una estancia hospitalaria más corta y un menor riesgo de complicaciones. Es fundamental considerar las manifestaciones extracolónicas asociadas con la PAF, lo que requiere un enfoque multidisciplinario y un seguimiento adecuado para un manejo integral y óptimo de los pacientes.

Si bien la PAF es una enfermedad hereditaria con implicaciones significativas, los avances en su diagnóstico y tratamiento han permitido mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados.

La detección temprana y el manejo quirúrgico adecuado han sido cruciales para prevenir la progresión a cáncer colorrectal y reducir la morbilidad asociada con la enfermedad.

Continuar investigando y mejorando nuestro conocimiento sobre la PAF es esencial para seguir avanzando en su diagnóstico y tratamiento, buscando siempre proporcionar un cuidado óptimo y una mejor calidad de vida a los pacientes y sus familias.

La colaboración entre diferentes especialidades médicas y el enfoque multidisciplinario son fundamentales para enfrentar los desafíos clínicos y brindar el mejor cuidado posible a los pacientes pediátricos con PAF.

En última instancia, estos casos nos recuerdan la importancia de la atención integral y personalizada para cada paciente con PAF, buscando siempre ofrecer las mejores opciones de manejo y tratamiento para mejorar su bienestar y calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:7–33.
2. Hyer W, Cohen S, Attard T, Vila-Miravet V, Pienar C, Auth M, Septer S, Hawkins J, Durno C, Latchford A. Management of Familial Adenomatous Polyposis in Children and Adolescents: Position Paper from the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Mar;68(3):428-441. doi: 10.1097/MPG.0000000000002247. PMID: 30585891.
3. Kemp Bohan PM, Mankaney G, Vreeland TJ, Chick RC, Hale DF, Cindass JL, et al. Chemoprevention in familial adenomatous polyposis: past, present and future. *Fam Cancer* 2021; 20:23-33.
- 4.- Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/ Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut* 2020;69(3):411–44.
5. Flahive CB, Onwuka A, Bass LM, MacFarland SP, Minnici PC, Erdman SH. Characterizing Pediatric Familial Adenomatous Polyposis in Patients Undergoing Colectomy in the United States. *J Pediatr*. 2022 Jun; 245:117-122. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.09.021. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34560095.
6. Weiss JM, Gupta S, Burke CA, Axell L, Chen LM, Chung DC, Clayback KM, Dallas S, Felder S, Gbolahan O, Giardiello FM, Grady W, Hall MJ, Hampel H, Hodan R, Idos G, Kanth P, Katona

B, Lamps L, Llor X, Lynch PM, Markowitz AJ, Pirzadeh-Miller S, Samadder NJ, Shibata D, Swanson BJ, Szymaniak BM, Wiesner GL, Wolf A, Yurgelun MB, Zakhour M, Darlow SD, Dwyer MA, Campbell M. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Oct 15;19(10):1122-1132. doi: 10.1164/jnccn.2021.0048. PMID: 34666312.

7. Roos VH, Bastiaansen BA, Kallenberg FGJ, et al. Endoscopic management of duodenal adenomas in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2021;93(2):457-66.

8. Huneburg R, Heling D, Kaczmarek DJ, et al. Dye chromoendoscopy leads to a higher adenoma detection in the duodenum and stomach in patients with familial adenomatous polyposis. *Endosc Int Open* 2020;8(10): E1308-14.

9. Leone PJ, Mankaney G, Sarvapelli S, et al. Endoscopic and histologic features associated with gastric cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2019;89(5):961-8.

10. Martin I, Roos VH, Anele C, et al. Gastric adenomas and their management in familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 2020; 53:795-801.

11. Somavilla J, Liska D, Kalady M, et al. Ileal pouch-anal anastomosis is more “desmoidogenic” than ileorectal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2021. in press.

12. Chenbhanich J, Atsawarungruangkit A, Korpaisarn S, et al. Prevalence of thyroid diseases in familial adenomatous polyposis: a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer* 2019; 18:53-62. <https://doi.org/10.1007/s10689-018-0085-3>

13. Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, et al. Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020; 158:1131-1153.e5.

14. Ferrantella A, Saberi RA, Willabee BA, Quiroz HJ, Langshaw AH, Pandya S, Thorson CM, Sola JE, Perez EA. Prophylactic colectomy for children with familial adenomatous polyposis: resource utilization and outcomes for open and laparoscopic surgery. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jul 25; 6:40. doi: 10.21037/tgh-20-190. PMID: 34423161; PMCID: PMC8343412.

15. Huang CC, Rescorla FJ, Landman MP. Clinical Outcomes After Ileal Pouch-Anal Anastomosis in Pediatric Patients. *J Surg Res* 2019; 234:72-6.

16. Stanich PP, Sullivan B, Kim AC, Kalady MF. Endoscopic Management and Surgical Considerations for Familial Adenomatous Polyposis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022 Jan;32(1):113-130. doi: 10.1016/j.giec.2021.08.007. PMID: 34798980.

17. McKenna NP, Potter DD, Bews KA, et al. Ileal-pouch anal anastomosis in pediatric NSQIP: Does a laparoscopic approach reduce complications and length of stay? *J Pediatr Surg* 2019; 54:112-7.

18. Kauffman JD, Snyder CW, Danielson PD, et al. 30- Day Outcomes of Laparoscopic Versus Open Total Proctocolectomy with Ileoanal Anastomosis in Children and Young Adults: A Combined Analysis of the National Surgical Quality Improvement Project Pediatric and Adult Databases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2019; 29:402-8.

19. Yang J, Gurudu SR, Koptiuch C, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy

in familial adenomatous polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc* 2020;91(5):963-82. e2.

20. Mankaney GN, Cruise M, Sarvapelli S, et al. Surveillance for pathology associated with cancer on endoscopy (SPACE): criteria to identify high-risk gastric polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2020;92(3): 755-62.



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Endocarditis de Libman Sacks secundaria a lupus eritematoso sistémico. Reporte de un caso.

Secondary Libman Sacks endocarditis systemic lupus
erythematosus. Report of a case.

López-Espinoza Graciano¹,
Varela-Robles Luz Esthela.²

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria, multisistémica y episódica, caracterizada por la inflamación vascular generalizada del tejido conectivo, y por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), especialmente los anticuerpos anti ADN de doble cadena. El LES en la infancia puede aparecer a cualquier edad, con un pico de incidencia a los 12 años, siendo infrecuente antes de los cinco años de edad. La endocarditis de Libman-Sacks (ELS) es una manifestación cardíaca bien reconocida del lupus eritematoso sistémico en la que se observan vegetaciones valvulares estériles, con predominio en el lado izquierdo del corazón, especialmente en la válvula mitral, en su presentación clínica la forma aguda puede imitar a la de una endocarditis infecciosa y complicar tanto el diagnóstico diferencial como el tratamiento. Se presenta el caso de paciente femenino de 17 años de edad, diagnosticada a los 9 años de edad con LES, ingresa con un cuadro súbito que se presentó al estar ingiriendo alimentos, con sensación de ahogamiento y pérdida del estado de alerta. Presentó Glasgow de 10, con afasia y hemiparesia de lado derecho, soplo cardíaco sistólico II/VI mitral, ecocardiograma mostró insuficiencia valvular leve a moderada de la válvula mitral, con derrame pericárdico leve, la angioresonancia mostró infarto agudo de la arteria cerebral media en el segmento distal. Manejo con pulsos de metilprednisolona, hidroxiclороquina y anticoagulantes.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, endocarditis de Libman-Sacks, ecocardiograma.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an episodic, multisystemic, autoimmune disease characterized by generalized vascular inflammation of the connective tissue and the presence of antinuclear antibodies (ANA), especially anti-double-stranded DNA antibodies. SLE in childhood can appear at any age, with a peak incidence at 12 years of age, being uncommon before five years of age. Libman-Sacks endocarditis (LSE) is a well-recognized cardiac manifestation of systemic lupus erythematosus in which sterile valvular vegetations are observed, predominantly on the left side of the heart, especially the mitral valve, in its clinical presentation the acute form. It can mimic infective endocarditis and complicate both differential diagnosis and treatment. The case of a 17-year-old female patient is presented, diagnosed at 9 years of age with SLE, admitted with a sudden onset that occurred while eating food, with a sensation of drowning and loss of alertness. She presented a Glasgow score of 10, with aphasia and right-sided hemiparesis, systolic heart murmur II/VI mitral, echocardiogram showed mild to moderate valvular insufficiency of the mitral valve, with mild pericardial effusion, angioresonance showed acute infarction of the middle cerebral artery in the distal segment. Management with pulses of methylprednisolone, hydroxychloroquine and anticoagulants.

Keywords: systemic lupus erythematosus, Libman-Sacks endocarditis, echocardiogram.

Autor correspondiente:

López-Espinoza Graciano.

Correo:

gralop11@hotmail.com

¹Médico Pediatra, Tijuana Baja California.

²Médico Reumatóloga. Hospital Fray Junípero Serra ISSSTE, Tijuana, Baja California.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria, multisistémica y episódica, caracterizada por la inflamación vascular generalizada del tejido conectivo, y por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), especialmente los anticuerpos anti ADN de doble cadena.¹

El LES en la infancia puede aparecer a cualquier edad, con un pico de incidencia a los 12 años, siendo infrecuente antes de los cinco años de edad.¹ El lupus que se inicia en la infancia tiende a ser más grave en la presentación y evolución clínica. Anteriormente, se pensaba que el pronóstico era más pobre para el paciente pediátrico; ahora se sabe que uno de los mayores riesgos de morbilidad y mortalidad es el retraso en el diagnóstico debido a la falta de reconocimiento combinado con una mayor gravedad de la enfermedad.² Con las mejoras en el reconocimiento de la enfermedad y el tratamiento agresivo, el pronóstico para el lupus pediátrico está mejorando, en la serie de casos registrados por Sotelo y cols. en el 2006 en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, la mortalidad fue casi del 20%.³

La endocarditis de Libman-Sacks (ELS) es una manifestación cardíaca bien reconocida del lupus eritematoso sistémico en la que se observan vegetaciones valvulares estériles, con predominio en el lado izquierdo del corazón, especialmente en la válvula mitral. La mayoría de los pacientes son asintomáticos; sin embargo, en la presentación clínica la forma aguda puede imitar a la de una endocarditis infecciosa (endocarditis pseudoinfecciosa) y complicar tanto el diagnóstico diferencial como el tratamiento.⁴

La descripción inicial fue hecha por Emanuel Libman y Benjamin Sacks en 1923, quienes reportaron lesiones valvulares en cuatro pacientes con lupus eritematoso sistémico con compromiso de la válvula tricúspide.⁵ La prevalencia actual de la ELS ha disminuido desde la introducción del tratamiento esteroide; se encuentra en uno de cada 10 pacientes con lupus, si bien esta prevalencia es generalmente en los adultos.

El reporte de esta patología cardíaca en la edad pediátrica es escaso. La mayoría de los pacientes con lesiones de Libman-Sacks son asintomáticos, sin embargo, la presentación clínica puede imitar a la de una endocarditis infecciosa con signos y síntomas que incluyen fiebre, artritis, nuevo soplo de regurgitación valvular con evidencia de vegetación, hemorragias en astilla, hipocomplementemia, niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos y hemocultivos negativos.⁶

Las vegetaciones generalmente son pequeñas (1-4 mm de diámetro), inmóviles, en forma de guisante, aplanadas o levantadas; más frecuentemente afectan las válvulas del lado izquierdo, en especial la valva posterior de la válvula mitral hacia la superficie auricular, pero pueden comprometer cualesquiera de las cuatro válvulas cardíacas, o múltiples válvulas simultáneamente. Adicionalmente, las lesiones verrucosas se pueden encontrar en las cuerdas tendinosas, la superficie endocárdica y los músculos papilares. El compromiso valvular del lado derecho es menos común.⁷

En un estudio realizado durante 6 años en 30 pacientes adultos con LES, se encontró la relación directa de las lesiones de Libman Sacks con mayor incidencia de microembolismo cerebral 2.5 veces de eventos por hora, 60% con disfunción neurocognitiva e infartos cerebrales en un 47% mas que los pacientes que no presentaban dicha endocarditis.⁸

CASO CLINICO

Paciente femenino de 17 años de edad, diagnosticada a los 9 años de edad LES. Manejada previamente con esteroides y actualmente con cloroquinas. Control en la consulta externa en forma adecuada. La paciente ingresa con un cuadro súbito que se presentó al estar ingiriendo alimentos, con sensación de ahogamiento y pérdida del estado de alerta, así como presencia de hemiparesia de hemicuerpo derecho. A su ingreso con Glasgow de 10, con afasia y la hemiparesia de lado derecho.

El día de su ingreso se solicita TAC simple de cráneo la cual se reporta normal. Durante la exploración física a las 24 horas de hospitalización se detectó un soplo cardiaco sistólico II/VI mitral por lo que se solicitó interconsulta al servicio de cardiología, indicando un ecocardiograma ante la sospecha de endocarditis. En dicho ecocardiograma se detectó insuficiencia valvular leve a moderada de la válvula mitral, con derrame pericárdico leve. Ante la persistencia de la sintomatología se solicitó dos días después un estudio de angi resonancia la cual mostró un infarto agudo de arteria cerebral media en el segmento distal.

Cinco días después se efectúa un ecocardiograma transesofágico que muestra lesiones nodulares móviles compatibles con vegetaciones en la válvula mitral, con insuficiencia valvular de la misma en forma leve. Se confirma el derrame pericárdico leve y se muestra una función sistólica del ventrículo izquierdo normal, con FEVI 57% por Simpson. Se tomaron algunos exámenes incluyendo BH; PFH, QS, Electrolitos, hemocultivo el cual fue negativo, anticoagulante lúpico presente, anticuerpos anti fosfolípidos IgM, Anticuerpos anti fosfolípidos IgG, IgM, Complemento C3, Complemento C4, Complemento hemolítico 50%, Anticuerpos Anti DNA doble cadena. Anticuerpos Anti Beta 2 glicoproteína 1 IgA (Tabla 1).

La evolución de la paciente fue lenta, sin recuperarla hemiparesia derecha, solo emitiendo algunas palabras y con problemas en la integración del pensamiento. Se inició manejo con pulsos de metilprednisolona durante tres días, se continuó con hidroxiclороquina y se anticoaguló con cumarínicos, egresando a los 14 días de hospitalización.

DISCUSIÓN

La ELS es una patología potencial en un paciente con LES, especialmente en los adultos. La presencia de esta manifestación clínica de LES en los niños no es frecuente, la mayoría de pacientes pediátricos se diagnostican entre 12 a 14 años y el evento de ELS lo presentan durante la evolución del LES en edad de adultos jóvenes. Esta paciente se diagnosticó a los nueve años de edad, ya con ocho años de evolución de la enfermedad, aunado a un síndrome antifosfolípidos, secundario a la enfermedad inicial que pudo haber precipitado la endocarditis.

Tabla 1.

EXAMEN	RESULTADO	VALORES NORMALES
Rel. LA1/LA2 Anticoagulante lúpico	2.07	0.8-1.2 >2 altamente positivo
Acs. Antifosfolipidos IgG	4.91	<10
Acs. Antifosfolipidos IgM	20.50	<10
Inmunoglobulina G	2516mg/dl	700-1600 mg/dl
Inmunoglobulina m	297.7 mg/dl	40-230 mg/dl
Complemento c3	146.9 mg/dl	90-180 mg/dl
Complemento c4	8.8 mg/dl	10-40 mg/dl
Complemento hemolitico 50%	29.47 caeU	63-145 caeU
Acs ANTI DNA doble cadena	2.5	<0.9
Acs AWhat is it BETA 2 GLICOPROTEINA 1 Iga	133.12 SAU	<20 SAU

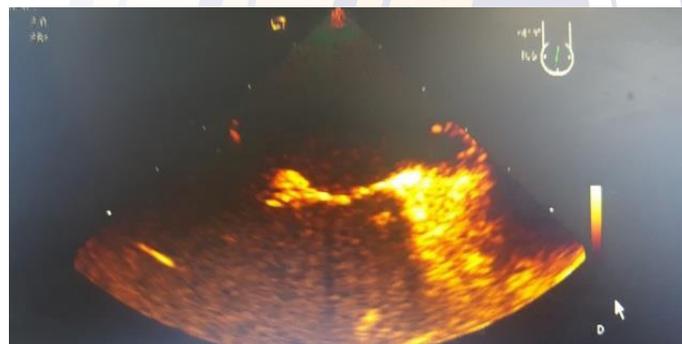
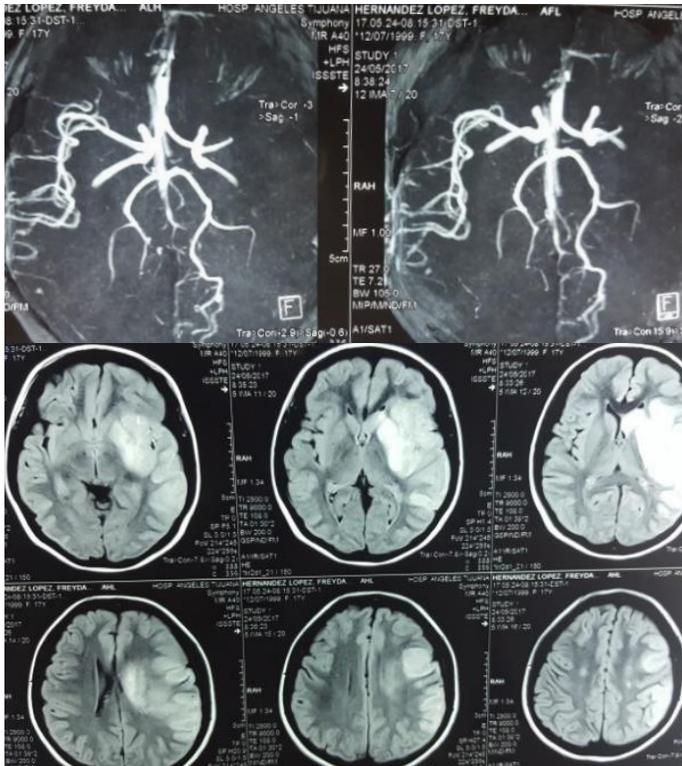


Imagen de ecocardiograma transesofágico mostrando las vegetaciones en la válvula mitral.



Angiorresonancia con trombosis de arteria cerebral.

Imagen mostrando la lesión cerebral braal media izquierda isquémica del hemisferio izquierdo.

REFERENCIAS

1. Bethencourt Baute JJ. Lupus eritematoso sistémico. *Protopediatri*. 2014; 1:71-7.
2. Olmos-García FX, Suarez-Larios LM, Velazquez-Contreras CA, Sotelo-Cruz N, Manjarrez-Orduño N. *Bol Clin Hosp Infantil. Edo. Sonora*. 2014; 31(2); 101-106.
3. Sotelo N, Ibarra-Silva R, Monge L, Hurtado-Valenzuela J. Veintiocho años de experiencias en el manejo de niños con lupus eritematoso sistémico. Revisión de 26 casos. *RevMexPediatri*. 2006; 73(2): 60-5.
4. Saldarriaga C, Múnera AG, Duque M. *Revista Colombiana de Cardiología*, vol. 22-13 mayo-junio 2015. 144-148.
5. Libman E, Sacks AB. Hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Intern Med.*, 33 (1924), pp. 701-737.
6. Tektonidou MM. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med.*, 2007. (120): 636-642.
7. Galve E, Candell-Riera J, Pigrau C, Permanyer-Miralda G, Garcia-Del-Castillo H, Soler-Soler J. Prevalence, morphologic types, and evolution of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.*, 319 (1988), pp. 817-823.
8. Roldan C, Sibbit WL Jr, Qualls CR. Libman-Sacks Endocarditis and Embolic Cerebrovascular Disease. *JACC Cardiovascular Imaging*. Vol. 6-9, Sept. 2013 973-98.



ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Afección neurológica como manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico en edad pediátrica.

Neurological condition as initial manifestation of systemic lupus erythematosus in pediatric age.

Bruni-Guerrero Carla
Renata¹, Espinoza-Esquerria
Sandra², Peralez-Peralta
Cinthya Arely²,
Jiménez-González
Guillermo Arturo.²

El lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad autoinmunitaria crónica, multisistémica, multifactorial, de curso variable y potencialmente mortal. Se presenta a razón de mujeres 9:1 hombres. 15-20% se manifiestan en la infancia, 50-80% de ellos presentarán afectación renal y 25-30% afectación neurológica.¹⁻⁹

Las imágenes que se muestran son de paciente femenina de 9 años que presenta dificultad en el desempeño escolar, alteración en memoria, fatiga y fiebre de 39°C, malestar general, disminución del apetito y cefalea. Se agregan crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas y deterioro del estado neurológico, sin recuperación. T: 38.3°C, FC:130 lpm, TA:100/70 mmHg, Peso: 23.7 kg, Talla:132 cm. Pálida, orientada, soplo holosistólico, hepatomegalia, sin datos de irritación peritoneal. Sin úlceras orales o alteraciones cutáneas. Anticuerpos antinucleares, anti DNA, anti SSA, anticardiolipinas, anti beta 2 glicoproteína y anticoagulante lúpico, positivos. Integrándose diagnóstico de LES.

La resonancia magnética de cerebro mostró múltiples zonas de comportamiento hiperintenso en T2/FLAIR, hipointensas en T1 sugerentes de gliosis y encefalomalacia secundarias a eventos vasculares isquémicos subagudos tardíos en regiones cortico-subcorticales de ambos hemisferios cerebrales y en ambos extremos tentoriales.

La tomografía axial computarizada con contraste mostró escaso derrame pleural izquierdo de 5 mm y atelectasias basales lineales en ambas bases pulmonares. Derrame pericárdico leve y hepatomegalia.

Se administró tratamiento con anticonvulsivos, pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida. Presentó mejoría general, se inició rehabilitación y fue egresada con corticoide oral y ácido micofenólico. Actualmente sin exacerbaciones.

Autor correspondiente:

Bruni-Guerrero Carla
Renata.

Dirección postal:

Monterrey, Nuevo León.

Teléfono móvil:

44 2680 0210.

Correo:

dra.renatabruni@gmail.
com

¹Hospital Regional ISSSTE Monterrey, N.L., Residente del Servicio de Pediatría.

²Hospital Regional ISSSTE Monterrey, N.L., Médicos Adscritos.

Las manifestaciones neurológicas de LES, van desde cefalea y alteraciones del ánimo hasta trastornos cognitivos y convulsiones. Un 25% de los pacientes presenta lesión neurológica permanente. La presencia de anti beta 2 glicoproteína y anticoagulante lúpico, se asocian a una mayor prevalencia de convulsiones, disfunciones focales y déficit cognitivo, en particular el anticoagulante lúpico. Estos inhiben la proliferación de astrocitos y aumentan la despolarización de sinaptoneurosomas.^{9, 11}

La resonancia magnética es el estudio de elección para detectar daño en neurolupus. La enfermedad cerebrovascular y crisis convulsivas se asocian a la presencia

de anticuerpos antinucleares. Estos inhiben la proliferación de astrocitos y aumentan la despolarización de sinaptoneurosomas. Los pacientes requerirán de corticoide e inmunosupresor a largo plazo.⁹⁻¹¹

CONCLUSIÓN

Ante un paciente con cuadro multisistémico, variable, sospechar autoinmunidad. La resonancia magnética es el estudio de elección y detecta lesiones focales subcorticales o periventriculares (15-60%), hiperintensidades en la sustancia gris (24-30%), atrofia, datos de isquemia, aunque hasta un 40% pueden presentar una resonancia normal.^{1, 7, 8}

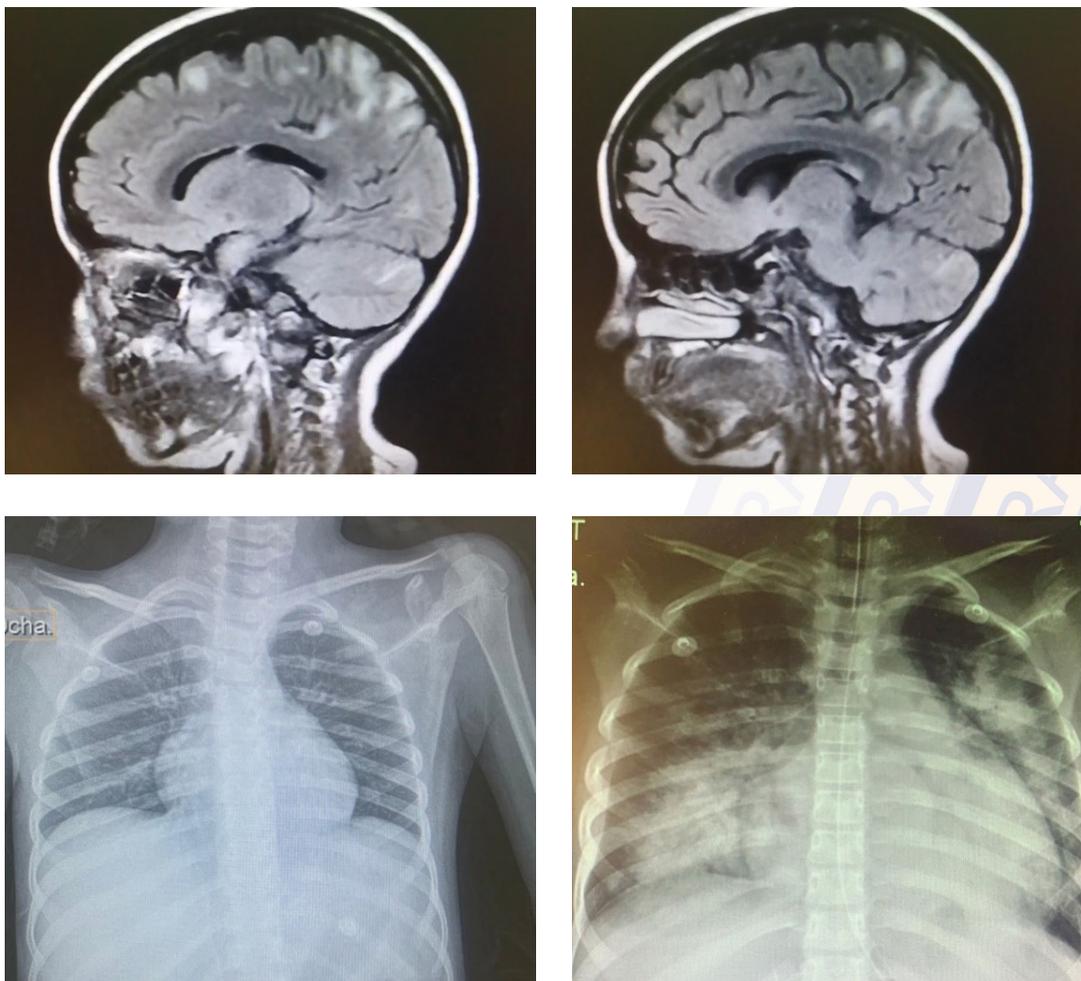


Figura 1. En imágenes superiores IRM con hiperintensidad corticosubcortical. En imágenes inferiores se muestra radiografía de tórax al ingreso (izquierda) y posteriormente con datos sugerentes de hemorragia alveolar difusa (derecha).

REFERENCIAS

1. Cavalcanti V, Carneiro M, Bonfa E, Silva C. An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatric Drugs* 2021; 23:331-347.
2. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *The Lancet* 2019; 393(10188):2332-43.
3. Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallarés L, Ramos-Casals M, Jiménez S, García-Carrasco M, Seisdedos L, Ingelmo M. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: análisis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 1998; 57(8): 456-9.
4. Olowu W. Childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Natl Med Assoc* 2007; 99(7): 777-784.
5. Levy D, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2013; 59(2): 345-364.
6. Zucchi D, Elefante E, Schiliro D, Signorini V, Trentin F, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40: 4-14.
7. Boteanu A. Lupus Eritematoso Sistémico pediátrico. *Protoc Diagn Ter Pediatr Sociedad Española de Reumatología Pediátrica* 2020; 2:115-128.
8. Aguilera G, Abud C. Manifestaciones neuropsiquiátricas en lupus eritematoso generalizado: bases fisiopatogénicas y terapéuticas. *Reumatología Clínica* 2013; 9(6): 331-333.
9. Pranzatelli M, McGee N, Wang Z, Agrawal B. Characteristics and pharmacodynamics of severe neuroinflammation in a child with neurolupus. *Neurology* 2017; 4(2):1-2.
10. Borchers A, Aoki C, Naguwa S, Keen C, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Neuropsychiatric features of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews* 2005; 4(6): 329-344.
11. Khahezadeh M, Zamami G, Moazzami B, Nagahi Z, Mousavi M, Ziaee V. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Neurology Research International* 2018; 2548142:1-7.





ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Mala conducta de los investigadores en las publicaciones médicas.

Misconduct of researchers in medical publication.

Belmont-Martínez Leticia¹,
Martínez-Aguilar Nora²,
Cuestas Eduardo³.

RESUMEN

El artículo aborda la problemática de la mala conducta de los investigadores en las publicaciones médicas, específicamente discute el plagio, el fraude y la deshonestidad intelectual describiendo sus posibles causas, luego analiza los medios disponibles para detectar estas inconductas y finalmente trata la irrupción de la inteligencia artificial en la autoría de trabajos científicos considerando sus potenciales ventajas e inconvenientes.

Palabras clave: Publicaciones médicas, plagio, fraude, deshonestidad intelectual.

ABSTRACT

The article addresses the problem of misconduct by researchers in medical publications, specifically discussing plagiarism, fraud and intellectual dishonesty, describing their possible causes, then analyzes the means available to detect these misconducts and finally discusses the irruption of artificial intelligence in the authorship of scientific articles, considering its potential advantages and disadvantages.

Key words: Medical publications, plagiarism, fraud, intellectual dishonesty.

Autor correspondiente:

Dra. Belmont-Martínez
Leticia.

Dirección:

Laboratorio de Errores
Innatos del Metabolismo y
Tamiz, Instituto Nacional
de Pediatría.

Correo:

leticia.belmont@gmail.com

¹Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México. ²Centro Médico Coyoacán, Servicio de Pediatría, Inmunología Clínica y Alergia. Ciudad de México, México. ³Instituto de Investigaciones Clínicas y Epidemiológicas. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Cátedra de Clínica Pediátrica, Hospital Nuestra Señora de la Misericordia. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad de Córdoba, Argentina.

La publicación médica cumple dos funciones fundamentales a saber, por un lado, amplía la base de conocimientos en las disciplinas de la medicina y por otro, renueva estas disciplinas en sus principios y en sus métodos. Este cometido se logra mediante la publicación de artículos primarios, que comunican información en forma original y reproducible por los pares, artículos secundarios, que agrupan analizan y sintetizan la información disponible y textos terciarios, que recogen en libros lo que se ha transformado en conocimiento consolidado. En sentido estricto la publicación de un artículo científico expresa el reconocimiento por parte de la comunidad médica al equipo investigador que ha diseñado y ejecutado el estudio.¹

Si bien existe la obligación ética de comunicar los resultados de la investigación a la comunidad médica, en la idea de que el conocimiento novedoso y útil debe ser compartido para que los resultados puedan ser discutidos, analizados y valorados por las sociedades médicas e incorporados a la práctica clínica, también existe recíprocamente la obligación de los investigadores y de la comunidad médica de hacerlo con honestidad. Por esto, la veracidad y corrección de las investigaciones y publicaciones médicas deben basarse en tres pilares básicos, primero, en el cumplimiento de las normas y compromisos éticos internacionalmente aceptados por parte de los investigadores, segundo, en las acciones de control y resguardo para la aprobación de los proyectos por parte de los comités de ética de la investigación y tercero, mediante la evaluación cualitativa y cuantitativa atenta y vigilante para su publicación por parte de los editores y pares revisores de las revistas médicas serias.^{2,3}

Lamentablemente, hoy en día observamos un número creciente de malas conductas en las publicaciones médicas, que podemos resumir fundamentalmente en tres: a) plagio, cuando se envía a publicar, totalmente o en parte, el trabajo realizado previamente por otros o por uno mismo, en este último caso, incurriendo en lo que se denomina autoplagio, b) fraude, cuando se fa-

brica o inventa un artículo, en parte o en su totalidad y c) deshonestidad intelectual, (Figura 1) cuando se alteran de cualquier forma los datos de la investigación para que estén de acuerdo con la hipótesis planteada por los investigadores.^{4,5}

Figura 1. Malas conductas en publicaciones médicas.



El aumento de estas malas conductas se debe a la necesidad imperiosa de publicar, sintetizada en la frase “publicar o perecer” que a su vez tiene origen en un sistema de malentendida meritocracia basada en una visión meramente cuantitativa y productivista de la ciencia. El desarrollo fenomenal de las tecnologías de la información y la comunicación actúan como un factor sinérgico en este frenesí de producción científica (Cuadro 1).

Cuadro 1. Factores de mala conducta en publicaciones médicas.

Generales	Propiciantes
Incapacidad académica	Publicar o perecer
Falta de tecnología	Mal uso de tecnologías de información y comunicación
Influencia de la aceptación cultural del comportamiento poco ético	Aumento de revistas médicas
Falta de educación formal en ética de la investigación	Índices bibliométricos basados solo en número de artículos
Medidas regulatorias inadecuadas	Factor de impacto de las revistas
Escasez de recursos	Sistemas de inteligencia artificial

El aumento exponencial del número de revistas médicas también ha contribuido a la necesidad incesante de publicar, en algunos casos sin reparar en la necesidad ni en la modo de su obtención.

Los índices bibliométricos basados sólo en el número de artículos publicados, factor de impacto de las revistas e índice h de los autores, son una prueba palpante de la presión que sufren los investigadores y de la valoración a que son sometidos a la hora de concursar por cargos, proyectos de investigación o fondos de financiamiento, sin que la originalidad, la calidad y la solidez de la producción científica publicada se mida de la misma manera.⁴ Afortunadamente en la actualidad se cuenta con potentes herramientas informáticas que permiten hacer comprobaciones en busca de plagios, pero desgraciadamente estas herramientas no son infalibles y además, no detectan el fraude y la deshonestidad intelectual, que sólo pueden ser detectados por el conocimiento, el análisis pormenorizado y la perspicacia de los editores y los pares revisores, garantizando la originalidad de los trabajos y evitando publicaciones redundantes o duplicadas.^{6,7}

Los sistemas generativos de textos mediante inteligencia artificial (IA) plantean en estos días el desafío de que su uso parece estar reñido con los criterios que hasta hoy definen la autoría y las responsabilidades de los autores sobre el contenido de los artículos publicados. Revistas tan prestigiosas como *Nature* y *JAMA* han decidido no aceptar a la IA como autor argumentando que incumplen los criterios de autoría actualmente vigentes según la Asociación Internacional de Editores de Revistas Médicas que son: **1)** haber contribuido sustancialmente a la concepción o diseño del trabajo, o a la adquisición, análisis o interpretación de los datos, **2)** haber redactado el artículo o haberlo revisado críticamente, añadiendo contenido intelectual importante, **3)** haber dado aprobación final a la versión que se publicará, y **4)** haber aceptado responsabilizarse de todos los aspectos del trabajo, garantizando que las cuestiones relativas a la exactitud o integridad de cualquier parte del trabajo se investiguen y resuelvan adecuadamente. Otras publicaciones han decidido permitir la autoría mediante IA mientras que las secciones creadas con esta tecnología estén adecuadamente especificadas y la metodología utili-

zada para generarlas se expliquen en el propio artículo incluyendo el nombre y la versión del programa utilizado, desaconsejando la presentación de trabajos elaborados íntegramente mediante IA, sobre todo si se trata de revisiones sistemáticas e imágenes, debido a la inmadurez estos sistemas y su tendencia a perpetuar los sesgos estadísticos y de selección presentes en las instrucciones y entrenamiento por parte del creador del sistema.⁸⁻¹¹

Por otra parte, se sabe de la influencia que tiene la industria farmacéutica para la elaboración de proyectos de investigación y elaboración de textos científicos por lo que las *Recomendaciones del Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria*, entre otras, debe ser: “Advertir en las revistas científicas el sesgo posible de estudios clínicos financiados por la industria, como una posible limitante en la información que puede desvirtuar el genuino interés médico-científico.”¹²

Como lo menciona North en su artículo en el que explica que fue sujeto de plagio, que la facilitación de la tecnología ha alterado la motivación detrás de la deshonestidad, que se ha visto reforzada por la aplicación de métodos numéricos simplistas para evaluar la calidad y/o el impacto del trabajo científico de un individuo, como el índice h .¹³

Rodrigues F y cols. 2023, hicieron una revisión con el fin de examinar los factores que contribuyen a la mala conducta en la investigación con énfasis en el plagio en algunas regiones de Asia. Encontraron que los principales factores son la incapacidad académica, falta de tecnología, influencia de la aceptación cultural del comportamiento poco ético, falta de educación formal en ética de la investigación, medidas regulatorias inadecuadas y escasez de recursos.¹⁴

En este sentido, Heitman y Leitewka consideran la importancia de ofrecer a los estudiantes de diferentes naciones, normas de práctica en los entornos de investiga-

ción y del lenguaje para formar un criterio ético y una verdadera comunidad de investigación internacional.¹⁵ Cabe añadir que, cuando se escribe un artículo, el sustento metodológico e introductorio tiene por lo general como base, resultados de otros trabajos, no todo es “descubrir el hilo negro”, solo que la información vertida, utilizada de otros autores debe ser interpretada adecuadamente y con la referencia original debidamente documentada.

Finalmente, la revisión continua de las prácticas de publicación médica es de tal importancia social que independientemente de lo que los investigadores y editores digamos o hagamos, lo que realmente vale al fin y al cabo es lo que queda publicado. Este acervo escrito sobre la piel de la humanidad constituye un espejo fiel en el que indiscutiblemente se refleja el rostro moral de la disciplina médica contemporánea.



REFERENCIAS

1. León-Correa F. (2006). Investigación en salud. Dimensión ética. *Acta bioethica*, 12 (2), 257-258. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2006000200015>.
2. Moratalla AD. (2018). *Actividad Investigadora y ética profesional. Ética de la investigación* (pp 30 a 95). Herder Editorial. Alemania.

3. Emanuel EJ, Grady CC, Crouch RA. (2011). *Clinical Investigator Behavior. The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics.* (pp 747-804). Reino Unido:Oxford University Press, USA.
4. Elali FR, Rachid LN. AI generated research paper fabrication and plagiarism in the scientific community. *Patterns* (NY). 2023 Mar 10;4(3):100706.
5. Winsett RP. The Importance of Self-Plagiarism in Publication. *Prog Transplant.* 2017 Dec;27(4):327-328.
6. Radiké M, Camm CF. Plagiarism in medical publishing: each of us can do something about it. *Eur Heart J Case Rep.* 2022 Mar 28;6(4): ytac137.
7. Solís-Sánchez G, Cano-Garcinuño A, Antón-Gamero M, Alsina-Manrique de Lara L, Rey-Galán C. Plagio y ética en las publicaciones científicas. *An Pediatr.* 2019 Jan;90(1):1-2.
8. Tomáš Zima, David Weisstub. (2023). The place of digital and artificial intelligence in medical research. *Medical Research Ethics: Challenges in the 21st Century.* (pp 473 a 484). Springer International Publishing. Alemania.
9. Otero P. Will artificial intelligence shift the paradigm in pediatrics? *Arch Argent Pediatr.* 2023 Dec 1;121(6):e202310090.
10. Cuestas E. El razonamiento clínico y la inteligencia artificial [[Clinical reasoning and artificial intelligence]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2023 Dec 26;80(4):306-310.
11. Taylor DB. Plagiarism in Manuscripts Submitted to the AJR: Development of an Optimal Screening Algorithm and Management Pathways. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Jul;209(1): W56.
12. Celis MÁ, Halabe J, Arrieta O, Burgos R, Campillo C, De la Llata M, Domínguez J, Islas S, Jasso L, Lifshitz A, Moreno M, Plancarte R, Reyes-Sánchez A, Ruiz-Argüelles GJ, Soda A, Verástegui E, Sotelo J. Conflictos de intereses en medicina. Recomendaciones del CETREMI. *Gac Med Mex.* 2019;155(5):563-564. doi: 10.24875/GMM.19005256. PMID: 31695240.
13. North RA. Plagiarism Reimagined. *Function* (Oxf). 2023 Mar 23;4(3): zqad014. doi: 10.1093/function/zqad014. PMID: 37168491; PMCID: PMC10165543.
14. Rodrigues F, Gupta P, Khan AP, Chatterjee T, Sandhu NK, Gupta L. The Cultural Context of Plagiarism and Research Misconduct in the Asian Region. *J Korean Med Sci.* 2023 Mar 27;38(12):e88. doi: 10.3346/jkms.2023.38.e88. PMID: 36974397; PMCID: PMC10042729.
15. Heitman E, Litewka S. International perspectives on plagiarism and considerations for teaching international trainees. *Urol Oncol.* 2011 Jan-Feb;29(1):104-8. doi: 10.1016/j.urolonc.2010.09.014. PMID: 21194646; PMCID: PMC3038591.



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, debe incluir mínimo 20 citas bibliográficas.

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 (ABSTRACT AND KEY WORDS)

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 ARCHIVOS DE INVESTIGACION PEDIATRICA DE MEXICO. 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.