ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO

Vol. 16 No. 3
julio
septiembre
2024

ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO

DIRECTOR GENERAL *Dra. Ana Beatriz Rosas Sumano*

EDITOR EN JEFE *Dra. Leticia Belmont Martínez*

EDITOR DE REDACCIÓN *Dra. Nora Ernestina Martínez Aguilar*

EDITOR GRÁFICO *Dr. Miguel Varela Cardoso*

ASISTENTE EDITORIAL *M en C. María Isabel Patiño López*

CO EDITOR *Dr. Mauricio Pierdant Pérez*

EDITOR FUNDADOR *Dr. Edmundo Víctor de la Rosa Morales*

COMITÉ EDITORIAL

Dr. Mauro de la O Vizcarra
Dra. Victorial Lima Rangel
Dr. Giordano Pérez Gaxiola
Dra. María de la Cruz Ruiz Jaramillo
Dr. José Honold
Dra. Leticia Abundis Castro

COMITÉ DIRECTIVO

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

Archivos de Investigación Pediátrica de México, Vol. 16, Num 3, julio-septiembre 2024, es una Publicación trimestral editada por la Confederación Nacional de Pediatría de México, calle San Juan de Letran número 4577, Col. Lomas del Seminarios, Municipio Zapopan, Estado Jalisco, C.P. 45038, página oficial de la CONAPEME https://archivospediatria.com. Editor responsable: Dra. Leticia Belmont Martínez. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo especie revista 04-2024-092012040400, especie difusión vía red de cómputo 04-2024-090613151600. ISSN electrónico en trámite, otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título y Contenido en trámite. Proceso fotomecánico, impresión y distribución por Graphimedic, S.A. de C.V., Coquimbo 936, Col. Lindavista, C.P. 07300, Alcaldía Gustavo A. Madero, Ciudad de México, México. Tels. 5585898527 al 32. Correo electrónico: graphimedic@medigraphic.com Este número se terminó de imprimir el 29 de septiembre de 2024 con un tiraje de 500 ejemplares. El contenido de los artículos es responsabilidad de los autores y no refleja necesariamente el punto de vista de los revisores ni del editor.

Ninguna parte de ésta revista puede ser reproducida por ningún medio incluso electrónico, ni traducido a otros idiomas sin autorización escrita de sus editores.

ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

Índice

EDITORIAL

¿Cuándo es momento de referir a tu paciente al alergólogo pediatra? 4
González-Serrano María Edith.

ARTÍCULO ORIGINAL

Tamiz de cadera por ultrasonido con técnica estática en recién nacidos. 6
Avila-Reyes Ricardo, Garza-López Marisol.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Leucemia pediátrica, microbiota oral y su abordaje desde la metataxonómica. 14
Mercado-Celis Gabriela E, Cervantes-Garduño Alejandra, De la O-García Milca, Gutiérrez-Barrera Carlo.

CASO CLÍNICO

Características clínicas de un paciente femenino con Síndrome de Marfan de inicio temprano. 25
Rodríguez-García Roberto, Vargas-Alvarez Jesús Enrique, Rodríguez-Guzmán Leoncio Miguel, Roberto Rodríguez-Silva.

Teratoma sacrococcígeo altamente diferenciado. 31
Álvarez-Solís Rubén Martin, Quero-Hernández Armando, Gómez-Delgadillo Silvia Susana, Pacheco-Farid Adán, Montalvo-Marin Arturo, Mendizábal-David Bulnes.

IMAGEN CLÍNICA

La rosácea infantil como primera manifestación de una enfermedad congénita de la inmunidad. 38
Blancas-Galicia Lizbeth.

HERRAMIENTAS DE LECTURA CRÍTICA

Medicina personalizada de precisión en pediatría. 40
Caceres-Guido Paulo, De la O-Vizcarra Mauro, Varela-Cardoso Miguel.

GUÍA PARA AUTORES

Guía para autores. 46

Información para autores. 48

Presentación y estructura de los trabajos. 49

ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO

¿Cuándo es momento de referir a tu paciente al alergólogo pediatra?

González-Serrano María Edith[1]

Las infecciones de vías aéreas constituyen el principal motivo de atención en la población menor de 5 años, de acuerdo con el anuario de morbilidad 2022 del Gobierno de México.[1]

La rinitis alérgica es una enfermedad con una incidencia estimada de 2-3 % y prevalencia de 20%. Los pacientes con rinitis alérgica persistente tienen un riesgo de desarrollar asma.[2]

Los síntomas característicos de la rinitis son epífora, rinorrea hialina, obstrucción nasal, estornudos, prurito nasal, ocular u ótico, la intensidad y frecuencia de los síntomas son variables dependiendo de los alergenos implicados, de la época del año así como el nivel de respuesta alérgica del paciente.

Debido a la naturaleza de los síntomas, éstos pueden confundirse con cuadros infecciosos de la vía aérea, y dar lugar al uso injustificado de antibióticos. Una manera práctica de poder diferenciarlos es la presencia o ausencia de fiebre, ataque al estado general, ánimo y apetito del paciente. Cuando el paciente cursa con síntomas alérgicos "puros", presentará síntomas respiratorios como rinorrea, tos, etc, pero estará de buen ánimo, apetito, y realizará sus actividades lúdicas normalmente; a la exploración física se podrán encontrar datos característicos como ojeras, línea de Dennie Morgan, los cornetes lucirán pálidos e hipertróficos, con presencia de puentes hialinos, el paladar elevado reflejará la respiración oral crónica.

Otro punto importante a tener en cuenta para el médico de primer contacto es que las exacerbaciones de la enfermedad alérgica pueden ser secundarias tanto a infecciones como a la exposición a alergenos y contaminación ambiental. Por lo que será muy frecuente que se enfrente a pacientes con cuadros de rinitis alérgica con o sin infecciones concomitantes.

Autor correspondiente:

González-Serrano María Edith.
Correo:
megpetite@gmail.com

[1]Laboratorio de Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

La sospecha de rinitis alérgica requiere de una historia clínica detallada, en la que se deberá investigar: frecuencia e intensidad de los síntomas, eventos desencadenantes, época del año en la cual predominan o se exacerban los síntomas, presencia de fiebre.

El manejo inicial de la rinitis alérgica incluye:

a. Medidas de control ambiental, siendo el ácaro el alergeno más prevalente en nuestro medio las medidas se encaminan a su reducción: uso de cubre colchón el cual tiene una parte ahulada lo que constituye una barrera física entre el ácaro y el paciente, disminuyendo el contacto, lavar la ropa de cama con agua caliente (el calor recomendado es de al menos 55º C), en caso de usar aspiradora son preferibles aquellas con filtro HEPA y/o filtro de agua, planchar el colchón una vez por semana, ventilar la habitación, evitar el humo de tabaco.
b. Los lavados nasales con solución salina isotónica, hipertónica (en casos de congestión nasal) o agua de mar son útiles para aliviar la congestión y realizar un barrido mecánico de los alergenos.
c. Uso de antihistamínicos de efecto no sedante es recomendable para disminuir la rinorrea y el prurito nasal u ocular.
d. Cuando las medidas mencionadas no son suficientes para el control de los síntomas se requerirá el uso de un medicamento con efecto antiinflamatorio como los esteroides nasales.
e. Los inhibidores de anti-leucotrienos son un grupo de medicamentos con efecto antiinflamatorio, que comparado con los esteroides son de menor potencia, por lo que han resultado atractivos para médicos de primer contacto que pueden mostrarse renuentes en cuanto al inicio de tratamiento con esteroides. Deberá considerarse que el uso de antileucotrienos se ha relacionado con síntomas neuropsiquiátricos que incluyen alteraciones en el ciclo de sueño-vigilia, irritabilidad, agresión, depresión, e ideas suicidas, por lo que estos efectos secundarios, así como su menor potencia antiinflamatoria deberán de tenerse en cuenta en la decisión de la prescripción.

La mayoría de los pacientes presentarán una adecuada respuesta al manejo establecido, sin embargo, un grupo de ellos su mejoría no será satisfactoria y requerirán la valoración por un alergólogo:

1. Pacientes cuyos síntomas mejoran parcialmente,
2. Pacientes que muestran satisfactoria, sin embargo, al suspender los medicamentos existe recidiva de los mismos.
3. Co-existen enfermedades alérgicas: alergia alimentaria, dermatitis atópica, conjuntivitis, asma.
4. El paciente ha cursado con diversas infecciones intercurrentes (Otitis media, neumonía, sinusitis).

Tales pacientes requieren una valoración de la respuesta inmune humoral para descartar un error innato de la inmunidad, realización de pruebas de alergia y considerar el uso de inmunoterapia alergeno específica.

La inmunoterapia alergeno específica tiene como objetivo la desensibilización alérgica del paciente para conseguir un mejor control de la enfermedad, disminuir el uso de medicamentos, modificar la historia natural de la enfermedad, disminuir nuevas sensibilizaciones, prevenir el desarrollo del asma, con lo cual la calidad de vida del paciente mejorará sustancialmente.

REFERENCIAS

1. Anuario de Morbilidad 1984 - 2022 [Internet]. 2022. Available from: https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/principales_nacional.html.
2. Scadding GK, Smith PK, Blaiss M, Roberts G, Hellings PW, Gevaert P, et al. Allergic Rhinitis in Childhood and the New EUFOREA Algorithm. Front Allergy. 2021;2:706589.

ARTÍCULO ORIGINAL

ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO

Tamiz de cadera por ultrasonido con técnica estática en recién nacidos.

Ultrasound hip screening with static technique in newborns.

Avila-Reyes Ricardo[1],
Garza-López Marisol.[1]

RESUMEN

Introducción: El tamizaje de cadera mediante ultrasonido es una herramienta que detecta caderas normales, inmaduras y displásicas.
Material y métodos: Estudio prospectivo, en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales que se les realizó tamiz de cadera con ultrasonido mediante la técnica estática de Graf.
Resultados: 116 pacientes se captaron en 24 meses, se obtuvieron 80 caderas tipo l en lado derecho (68.9%), 34 tipo IIa (29.3%) y 2 tipo IIc (1.7%), de lado izquierdo se tuvo 75 caderas tipo l (64.6%), 37 tipo lla (31.8%) y 4 casos (3.4%) de cadera tipo llc. Hubo mayor afectación en caderas de lado izquierdo, el factor macrosomía influyó en los casos tipo llc, hubo predominio en sexo masculino la displasia de cadera, las caderas inmaduras lla resolvieron a tipo l de Graf en tres meses, las caderas displásicas llc tuvieron intervención por ortopedista y en tres meses progresaron a tipo l de Graf. La prevalencia de displasia fue de 2.5% en el presente estudio.
Discusión: El tamizaje de cadera por ultrasonido debe ser universal y no selectivo. Se considera iniciar desde la primera semana de vida el tamizaje ya que la detección temprana de caderas inmaduras o con displasia se intervienen tempranamente.

Palabras clave: Tamiz de cadera, ultrasonido de cadera, Técnica estática de Graf.

ABSTRACT

Introduction. Hip screening by ultrasound is a tool that detects normal, immature and dysplastic hips.
Material and methods. Prospective study, in patients admitted to the neonatal intensive care unit who underwent hip screening with ultrasound using the static Graf technique.
Results. 116 patients were recruited in 24 months, 80 type I hips were obtained on the right side (68.9%), 34 type IIa (29.3%) and 2 type IIc (1.7%), on the left side there were 75 type I hips (64.6%), 37 type IIa (31.8%) and 4 cases (3.4%) of type IIc hip. There was a greater involvement of the left hips, the macrosomia factor influenced the type llc cases, there was a predominance in males in hip dysplasia, the immature hips lla resolved to type 1 of Graf in three months, the dysplastic llc hips had intervention by an orthopedist and in three months they progressed to type 1 of Graf. The prevalence of dysplasia was 2.5% in the present study.
Discussion. Hip screening by ultrasound should be universal and not selective. It is considered to start screening from the first week of life since the early detection of immature hips or those with dysplasia allows early intervention.

Keywords: Hip screening, Hip ultrasound, Static Graf technique.

Autor correspondiente:

Ávila-Reyes Ricardo.
Dirección postal:
Hospital Infantil de Tamaulipas
Calzada General Luis Caballero y
Av. del Maestro S/N, Cd.
Victoria, Tam. CP 87060.
Correo:
avilareyesr@gmail.com

[1]Hospital Infantil de Tamaulipas. Calzada Luis Caballero y Av. del Maestro S/N, Cd. Victoria, Tam.

INTRODUCCIÓN

La displasia de cadera tiene la incidencia entre 1 y 10%.[1] La presentación varía de acuerdo a predisposición genética y a las prácticas etnias como los nativos americanos que practican el "swaddling" o fajado en forma prolongada con las extremidades en extensión. México reporta incidencia de 2-6 casos por cada 1,000 nacidos vivos.[2] La etiología, aunque múltiple tiene factores de riesgo como la presentación de nalgas, el antecedente de un familiar con displasia de cadera, sexo femenino, oligohidramnios, ser primer producto de la gestación, gestación múltiple, o sea aquel factor que mantenga restringido al feto. La presentación cefálica en occipital anterior izquierda que es la presentación más común hace que la extremidad izquierda del feto limite su movimiento en abducción por lo que es mayor la afectación de displasia de cadera izquierda.[1-3] El abordaje para la detección de displasia de cadera inicia desde el nacimiento con las maniobras de Ortolani y Barlow que en un explorador experimentado debe de hacer detecciones tempranas.[3-4] La ecografía de la cadera agrega un valor al escrutinio en el tamizaje de la cadera debido a que el ultrasonido distingue los componentes cartilaginosos del acetábulo y cabeza femoral además del labrum y los ligamentos.

La ultrasonografía en tiempo real permite exploraciones multiplanares que determina la posición de la cabeza del fémur respecto al acetábulo, el ultrasonido de cadera tiene un costo menor a la artrografía, resonancia magnética y tomografía computada, ofrece ventajas sobre estos últimos estudios y finalmente en la ecosonografía no se requiere de sedación del paciente, no emite radiaciones ionizantes y durante el estudio sonográfico se observa los cambios en la posición de la cadera en movimiento.[4] Existen dos técnicas de evaluación ultrasonográfica, la estática de la morfología acetabular propuesta por Graf y la evaluación dinámica propuesta por Harcke. Graf propone un abordaje morfológico con valores mundialmente aceptados. El método de Graf utiliza cortes coronales de la articulación de la cadera y se clasifica en grados del I al IV según los valores del ángulo alfa, que evalúa el techo óseo del acetábulo y ángulo beta que examina la posición del labrum. Así mismo la clasificación de Graf establece edades <3 meses y mayor a esta edad para determinar el estado de la cadera de acuerdo con los grados alfa y beta en donde se acepta como normal un ángulo alfa mayor a 60 grados y ángulo beta menor de 55grados. El método de Terjesen evalúa la cobertura porcentual de la cabeza femoral en ambas técnicas la estática y la dinámica y complementa el estudio sonográfico de la cadera, finalmente la distancia pubio femoral es otro método ultrasonográfico dentro el tamizaje de cadera.[3-6] El presente estudio se realizó con el propósito de hacer tamizaje de cadera en los neonatos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Como centro terciario de referencia no se tienen nacimientos, así que se realizó dicho tamizaje en los pacientes que ingresaron por distintas causas. Previo a su alta y con igual o mayor a una semana de vida se les realizó el ultrasonido de cadera, empleando técnica y escala de Graf. Con la hipótesis de que la incidencia sería similar a la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo de tamizaje de cadera en los neonatos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y/o por consulta externa. Los criterios de inclusión fueron recién nacidos con más de una semana de vida, con 32 semanas de gestación o más, sin soporte ventilatorio y excluyendo los que presentaran rasgos de genopatía, malformaciones esqueléticas, asfixia/hipoxia. La ecografía de la cadera se realizó con equipo de ultrasonido marca Fujifilm SonoSite Inc.™ con sonda lineal de 10MHz. A los sujetos estudiados se le colocó en decúbito lateral con flexión a 30º de la extremidad ipsilateral a la cadera a estudiar y rotación interna de 10º. La ecografía se hizo con técnica estática, localizando el trocánter mayor sitio donde se colocó la sonda lineal paralelo al hueso fémur de ahí hasta obtener la imagen de la cadera hasta visualizar ocho

sitios anatómicos a saber: borde externo del trocanter mayor, cabeza femoral, cápsula articular, labrum acetabular, pliegue sinovial, hueso íleon, techo óseo y promontorio, que son los puntos indispensables de acuerdo con la técnica de Graf. Una vez identificado los ocho puntos se procedió a identificar tres puntos anatómicos, el hueso iliaco que se observa en una línea hiperecoica horizontal, el techo acetabular óseo que parte del promontorio en dirección al cartílago triradiado, y el labrum. Se realizó las mediciones trazando la línea base que parte del hueso iliaco en situación paralela y sobre el mismo hasta la porción más alta del techo del cartílago hialino, una segunda línea trazada desde el borde inferior del hueso iliaco a nivel del promotorio y sobre el techo óseo en dirección al cartílago triradiado, y otra línea que va desde el borde óseo pasando por el centro del labrum acetabular.[6-7]

Ambas líneas forman dos ángulos, en la primer línea que pasa por el techo óseo con la línea base forma el ángulo alfa (α) y la segunda linea que pasa por el labrum acetabular, partiendo de la línea base forma el ángulo beta (β).[1] Se procedió a tomar lectura en tres ocasiones para evitar sesgo del observador obteniendo el puntaje más alto en ambos ángulos y se comparó el resultado con la escala de Graf para obtener el grado de cadera. Posteriormente se identificó la circunferencia de la cabeza del fémur dividida en dos partes por la linea base, se midió el diámetro de la cabeza del fémur (línea D) y una segunda línea que parte de la línea base hasta la periferia de la cabeza del fémur en dirección inferior de la línea base (línea d), y se obtuvo el cociente de d/D x 100 cuyo resultado fue el porcentaje de cobertura de cabeza femoral. Esta cobertura porcentual es la proporción de la cabeza femoral que se encuentra dentro del acetábulo óseo debajo de la línea base del ilion,[5] el cual se considera normal con resultado porcentual igual o mayor a 50 de cobertura de cabeza femoral.[3,5] Cabe mencionar que el ultrasonido de gabinete empleado tiene el software de cadera el cual identifica la cadera derecha e izquierda con sus respectivos ángulos alfa y beta así como la cobertura porcentual de la cabeza femoral, dando las mediciones en automático. Terminando de medir el lado derecho se procede a colocar al paciente en decúbito lateral izquierdo con su respectiva flexión y rotación de extremidad pélvica izquierda y se procedió a medir la cadera izquierda. El examinador fue un neonatólogo con estudio universitario en ultrasonografía clínica pediátrica. Los resultados obtenidos de acuerdo con su puntaje en la escala de Graf se procedieron conforme lo marca dicha escala. Para las caderas tipo la y lb no se procedió a realizar algún abordaje, para las caderas ll+ y ll- en <3 meses de edad se evaluaron nuevamente en tres meses. Caderas llb con edad >3 meses se envió en turno a Ortopedista Pediatra para su re-evaluación y de forma urgente los que tuvieran cadera llc, D, llla y lllb, IV. El tratamiento dictado por el Ortopedista Pediatra quedo a su elección de manejo, retroalimentando en 3 meses su evolución. Las recomendaciones para los pacientes con cadera ll+ y ll- con <3 meses de edad se indicó higiene de cadera que es evitar la extensión de las extremidades inferiores al estilo de la etnia Navajo o "taquito", por el contrario, se alentó a adoptar posición en abducción y flexión de la cadera y empleo de foulard, mochila cangurera, porteo o manduca a elección del familiar, se les evaluó con nuevo ultrasonido en 3 meses. Se anotaron los datos generales como sexo, peso, estatura, edad gestacional, semana de vida al momento del ultrasonido de cadera sus mediciones obtenidas de ambas caderas, así como si fue primogénito o no, unigénito o múltiple, macrosomía (peso igual o mayor de 3,800grs) antecedente de oligohidramnios, vía de nacimiento, posición fetal al momento del nacimiento y se anotó en una hoja de cálculo de Excel™.

Para posteriormente hacer los análisis poblacionales de las distintas mediciones en el programa estadístico SPSS versión 14. Obteniendo medidas de tendencia central, pruebas de T simple y pareada para comparación de grupos con su significancia estadística $p \leq 0.05$, y Chi cuadrada para variables categóricas y razón de momios.

RESULTADOS

Durante el periodo de dos años Marzo del 2022 a abril del 2024 se realizó el tamizaje de cadera en los recién nacidos que ingresaban a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de Tamaulipas y en aquellos que por consulta de seguimiento de neonatología que se lograron captar. En dicho tiempo se tuvieron 116 pacientes. 61 masculinos (53%) y 55 femeninos (47%). El peso promedio al nacer fue de 3041.9g ±1,00 – 5,470g, estatura de 49cm promedio al nacer ±32-62cm., edad gestacional al nacer promedio de 49 semanas ± 32- 42 semanas de gestación. Y edad al momento del estudio promedio de 3.81 semanas de vida ±1 – 24 semanas.

Para el tipo de presentación, se tuvo que 110 casos (94.8%) venían cefálicos, en las presentaciones podálico, transverso y sentado, con dos casos en cada uno (1.7% respectivamente en cada presentación). De acuerdo al orden de nacimiento en 56 casos (48.3%) eran productos de primera gestación, 38 casos eran productos de segunda gesta (32.8%), producto de la 3a. concepción fueron 8 casos (6.9%), de cuarta gesta 10 casos (8.6%) y de quinta gestación 4 casos (3.4%). El oligohidramnios se presentó en 16 casos de los 116 (13.8%), sin oligohidramnios 78 casos (67.2%) e ignoraban esta morbilidad en 22 casos (19%). El 13.8% (16 casos) fueron productos de gestación múltiple, los unigénitos fueron 100 casos (86.2%), finalmente los nacimientos por cesárea fueron 93 casos (80.2%) y por parto 23 casos (19.8%).

Las medidas de los ángulos α y β en cadera derecha fueron: α 62.69grados DE 5.92, β promedio de 41.38, DE 6.21. Las medidas en grados de la cadera izquierda fueron: α 61.19 DE 5.85 y β promedio de 43.13 DE 7.59. Promedio de cobertura de cabeza femoral derecha 55.61% DE 7.26 y cabeza izquierda promedio 54.53% DE 9.04. Al contrastar los ángulos α de cadera derecha e izquierda tuvieron diferencias significativas en los promedios poblacionales: ángulo α derecha – ángulo α izquierda (p= 0.02) y los ángulos β de ambas caderas igualmente hubo diferencias significativas ángulo β derecha – ángulo β izquierda (p= 0.02), la cobertura de cabeza derecha izquierda en prueba de T tuvo significancia estadística p= 0.001 (Tabla 1).

Tabla 1. Promedio de ángulos alfa, beta y cobertura porcentual de la cabeza femoral de todos los pacientes.

	Promedio	DE	p*
α derecha	62.69	5.92	0.02
α izquierda	61.19	5.85	
β derecha	41.38	6.21	0.02
β izquierda	43.13	7.59	
Co derecha	55.61	7.26	0.001**
Co izquierda	54.53	0.04	

*T pareada dos colas.
** Prueba de T simple.

Tocante a los tipos de cadera según la clasificación de Graf se obtuvieron 80 caderas tipo l en lado derecho (68.9%), tipo IIa 34 (29.3%) y tipo IIc 2 (1.7%), de lado izquierdo se tuvieron 75 caderas tipo l (64.6%), tipo lla 37 casos (31.8%) y 4 casos (3.4%) de cadera tipo llc. Las 6 caderas tipo llc se presentaron en masculinos; 2 de lado derecho y 4 de lado izquierdo. Los tipos de cadera normal tanto de lado derecho como izquierdo fueron predominantemente mayores 155 de 232 mediciones (66.8%). Las caderas inmaduras es decir caderas llb 75/232 (32.3%) y el 2.5% (6/232) de caderas fueron tipo llc. Al contrastar el número de caderas tipo l (normal) con las caderas inmaduras (lla) por sexo se obtuvo menos caderas tipo l (normales) en el sexo femenino (33 tipo l/38 tipo lla), (47 tipo l y 33 lla en masculinos) sin relevancia en la razón de momios (OR 0.60 95% IC 0.32-1.16p= N.S.).

Las caderas inmaduras lla por lado de afección derecho o izquierdo y por sexo masculino y femenino tuvo razón de momios de 2.4 95% IC 0.92 – 6.2 p= 0.07. En las caderas tipo lla más las tipo llc del lado derecho e

Tabla 2. Tipos de cadera identificados, ambos lados y por sexo.

	Cadera derecha			Cadera izquierda		
Tipo de cadera	I	IIa	IIc	I	IIa	IIc
Masculino	47	12	2	36	21	4
Femenino	33	22	0	39	16	0
Total	80	34	2	75	37	4

izquierdo respectivamente y por sexo, se tuvo Chi cuadrada p= 0.05 y OR= 0.40 95% IC 0.16 – 1.02. Con respecto a los pacientes con displasia de cadera y factores de riesgo, de 12 pacientes macrosómicos (promedio 4,208g Min 3,820 – Max 5,470g DE 597) 4 tuvieron cadera tipo IIc (OR 25.5 95% CI 4.03 – 161.14, p= 0.001), (Tabla 3). Ser primer producto de la gestación con cadera tipo IIc solo un caso. Dos casos de cadera IIc venían en posición podálica, cuatro casos de cadera tipo IIc en posición cefálica (OR 8.83 95% CI 1.33 – 58.2, p= 0.02), el oligohidramnios, producto múltiple, posición, de nalgas completa (2 casos) o transverso (2 casos) ninguno presentó displasia de cadera.

Tabla 3. Desarrollo de cadera IIc y su asociación en pacientes macrosómicos.

	Tipo IIc	Tipo I
Macrosomia	4	8
No macrosomía	2	102

OR 25.5 95% CI 4.03 – 161.14
p= 0.001

Los pacientes con caderas IIa es decir ángulos alfa menores de 60grados (entre 50-59) pero menores de tres meses de edad y ángulo beta arriba de 55 grados (55-70) que precisa vigilancia y examen de cadera en tres meses, se les evaluó y se obtuvieron resultados favorables. El promedio de ángulo alfa fue para las caderas IIa de 56.05 (DE 3.4) y en tres meses su promedio subió a 64 (DE 2.81), el promedio de ángulo beta al primer examen fue de 51.58 (DE 4.4) y a tres meses de 40.5 (DE 6.1). Ambos ángulos entre la primera y segunda medición tuvieron significancia estadística de dos colas (p=0.001) (Tabla 4 Figura 1).

Tabla 4. Comparativo de ecografía de cadera inicial y a tres meses después, promedios de ángulos alfa y beta.

	Ángulo*	
	alfa	beta
Inicial	56.05	51.5
> 3 meses	64	49.5

*promedio
T pareada
Alfa1-alfa2= -7.09 DE 3.9
Beta1-beta2= 11.03 DE 6.3
Sig.dos colas =0.001

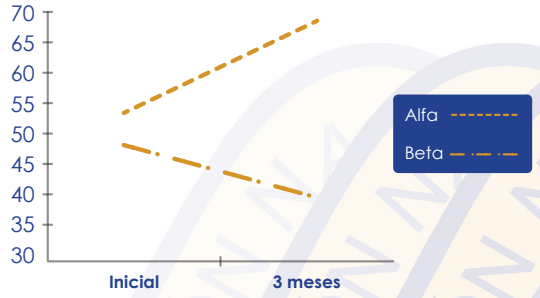

Figura 1. Incremento del ángulo alfa y decremento del ángulo beta (promedio global) al inicio y a los tres meses.

DISCUSIÓN

La displasia de cadera se reporta en México del 2-6 casos por 1,000 nacidos vivos y en otras casuísticas hasta 10% o más dependiendo de la raza y etnia[1-2], el tamizaje de cadera al nacer en manos expertas criba el 50% de las caderas luxadas y 28% de las caderas displásicas.[2] El ultrasonido de cadera es una herramienta útil que para dicho estudio se debe contar con una sonda lineal con 7.5 MHz o mayor y conocer la anatomía de la cadera.[1-8] La ventaja de la ecografía de la cadera es que visualiza partes anatómicas en edades tempranas que la radiografía simple no es capaz de mostrar como la cabeza femoral (cartílago hialino de la epífisis proximal del fémur) que es cartilaginosa, acetábulo, permite evaluar la profundidad de acetábulo y e inclinación

del techo acetabular, la forma y posición del labrum, espacio articular coxofemoral, glúteos menor y mayor. Las dos principales indicaciones de la ecografía de la cadera en niños es la evaluación de la displasia de cadera y detección de derrames articulares.[1-9] Además que es un estudio libre de radiaciones ionizantes y su costo es bajo comparado con resonancia magnética, tomografía computarizada y artrografía[4]. El examen físico tiene sensibilidad del 37%, la radiografía de 66% de sensibilidad y el ultrasonido sensibilidad de 89% para diagnóstico en menores de 4 meses de edad.[10]

En el presente estudio realizado en un Hospital de referencia donde no hay nacimientos es imposible tasar prevalencia en base a nacidos vivos. Se hizo el cribaje en los ingresos al Hospital y del total de 232 mediciones de caderas (116 pacientes) obtuvimos 6 caderas tipo llc de la clasificación de Graf (displásicas), da un 2.5% de displasia en la población estudiada. Podemos considerar estar en lo que la literatura redacta la prevalencia. El porcentaje de masculinos en el estudio fue poco mayor al femenino. El peso y talla fue promedio a un niño de término y la edad promedio de realizar la ecografía fue a la tercera semana de vida. Existen recomendaciones que la sonografía de cadera debe ser abajo de los 4 meses, específicamente al tercer mes de vida.[1] Sin embargo, se menciona que el diagnóstico al nacimiento o a las pocas semanas,[2] permite que se de tratamiento inicial de inmediato y durante los primeros doce meses de vida, siendo la ecografía el método más recomendado para la detección temprana de displasia de cadera. En nuestro estudio tenemos la limitante que somos hospital de referencia como ya se hizo el comentario, nos basamos en los pacientes que ingresan y que pueden permanecer menos de una semana de vida o bien hasta 3 meses. De ahí que los pacientes cumplidos una semana se les realizó si es que su estancia fuera breve. Los pacientes que permanecieron más tiempo se les realizó el estudio previo a su alta para ganar más edad. Unos pacientes vistos por la consulta con edad de vida de más de una semana, pero por ser foráneo y ante la incertidumbre que regrese se les practicó el estudio en ese momento siempre y cuando tuviera una semana o más de vida. En México por Ley,[11] se modificaron los artículos 61 y 64 de la Ley General de Salud en materia de diagnóstico oportuno de displasia de cadera entre el primer y cuarto mes de vida, La ecografía ha sido de mucha ayuda y se emplea desde el momento del nacimiento en aquellos pacientes con factores de riesgo, o bien en las primeras semanas de vida en la población general,[2] razón que justificó el presente estudio y se decidió emplear la técnica de Graf la cual está estandarizada.

Cabe hacer mención que aún existe discrepancia en quien hacer la ecografía de cadera,[3-7] es decir si en todo niño debe realizarse (universal) o selectivo en quienes tienen factores de riesgo y presentan inestabilidad de cadera y el momento óptimo para el estudio aún no está claro. Países europeos como Austria y Alemania consideran realizar la ecografía universal basado en que ellos han demostrado disminuir las tasas de complicaciones, cirugías y altos costos, empero estudios comparativos en ultrasonido selectivo (aquellos con factores de riesgo) y universal la tasa baja de re-evaluación y tratamientos mostró manejos innecesarios en 1.8% y 3.4% respectivamente en ambos grupos.[3] En un estudio amplio concluyen en que la ecografía de cadera debe realizarse lo antes posible, pero no más allá de las seis semanas de vida, es decir cuando la cadera aún está dentro de la curva de maduración. Esto permite que el tratamiento comience temprano y por lo tanto, tenga más éxito. Similar a los protocolos de detección en Austria o Suiza, de escanear la cadera del bebé dos veces: la primera ecografía poco después del nacimiento y otra a las seis u ocho semanas de vida, incluso también para caderas normales.[11]

En tal estudio se encontró que el sexo femenino, la presentación de nalgas, el peso alto al nacer y los antecedentes familiares positivos son factores de riesgo y se presentan significativamente para el desarrollo de la displasia de cadera en los recién nacidos con caderas patológicas. Además, la importancia de las com-

binaciones de factores de riesgo y protección tiene un valor limitado y puede no conducir a una selección más convincente para el protocolo de detección selectiva, hallazgo que arroja luz sobre la importancia de la detección universal, dicho estudio tuvo baja incidencia de displasia de cadera (6/1,000 NV), concluyen los autores que la baja incidencia no conduce necesariamente a una sobre estimación y un tratamiento excesivo de la displasia de cadera y el cribaje por tanto se debe realizar en la primer semana de vida de forma universal la ecografía de cadera,[11] a lo cual estamos de acuerdo en realizar tempranamente la ecografía con su respectivo control y ser de forma universal como menciona Ziegler y cols. Que, en base a la alta sensibilidad de la ecografía en la detección de la displasia del desarrollo de la cadera, recomiendan sustituir las actuales directrices alemanas de detección de alto riesgo por una detección general de recién nacidos para todos los neonatos mediante ecografía de Graf en la primera semana de vida (tercer y décimo día de vida).[12] Respecto de los factores de riesgo en nuestro estudio esta la discrepancia del sexo femenino,[1-12] donde hasta 6 veces es más frecuente el desarrollo de displasia de cadera. En nuestro estudio se presentaron los seis casos de cadera tipo Ilc en masculinos. Cabe mencionar que esta discrepancia puede deberse a que mayormente tuvimos pacientes de sexo masculino.

Como factor agregado se conoce que la macrosomía está ligada en los masculinos y consideramos tuvo influencia a presentarse la cadera llc en masculinos, ya que un tercio de los macrosómicos presentaron cadera llc con factor de exposición relevante a desarrollar este tipo de cadera por ser macrosómico. La presencia de cadera displásica se desarrolló mayormente en la cadera izquierda, esto ya comentado por la posición más común que es dorso a la izquierda y anterior. Lo que conlleva a limitación de la cadera izquierda del producto, pues bien, en este estudio, la cadera tipo llc se presentaron cuatro en lado izquierdo y solo dos de lado derecho. O sea, el doble de afectación izquierda lo cual va acorde a la literatura. De las caderas tipo lla o sea inmaduras igualmente fueron poco más de lado izquierdo (37) que de lado derecho (32) en forma global, empero por sexo predominó la afección mayor izquierda en masculinos y lado derecho en femeninos con una asociación mayor por el sexo masculino (OR 2) sin embargo no hubo significancia estadística, quizá se necesitan más casos para consolidar tal asociación. Aunque no pudimos constatar la posición en que venía el feto, solamente la situación cefálica o no, tuvimos una razón de asociación de displasia de cadera o sea tipo llc muy sólida para los que no vienen en posición cefálica respecto a los cefálicos, lo cual hace semejanza a lo referido en los factores de riesgo de desarrollar displasia de cadera en los fetos que no vienen en posición cefálica.[1-9]

Respecto a las caderas inmaduras, es decir aquellas cuya medición de ángulo alfa era menor a 60 grados pero por ser menor de tres meses se consideran inmaduras o bien se acompaña de ángulo beta entre 55 a 70 grados, en dichos pacientes se les hizo énfasis en la higiene de cadera que consiste en evitar envolver al menor en forma de "taquito", con extremidades en extensión, por el contrario se recomendó siempre con piernas en abducción y flexionadas y de igual forma uso de cangureras, foulard o en porteo a fin de evitar progrese la cadera a inestabilidad o displasia. En dichos pacientes al control posterior de tres meses acudieron y sus ángulos mejoraron es decir, el valor de alfa se vió incrementado en promedio y el de beta, disminuyó en promedio con significancia estadística, lo que supone que la intervención de la higiene de cadera fue benéfica.

Por el otro lado de las caderas con tipo llc que se enviaron al Ortopedista Pediatra quienes recibieron manejo y seguimiento, del cual se desconoció el tipo, solo se tuvo reporte que en tres meses de los seis pacientes que sus caderas estaban en grado l de la clasificación de Graf. Lo cual significa que el manejo fue a tiempo y se evitó progresión de la displasia. La prevalencia en este estudio de 116 casos fue de 2.5% o sea seis caderas

displásicas (tipo llc) en 232 mediciones, lo cual nos ubica dentro de la prevalencia nacional, haciendo hincapié que no es con base a los recién nacidos vivos en el presente estudio, sino a los pacientes tasados. Concluimos que el tamizaje de cadera debe ser universal o no solamente selectivo y teniendo como base este estudio, hacerse a partir de la primera semana de vida, empleando la técnica de Graf siempre y cuando se identifiquen los hitos anatómicos ya que la obtención de un único plano anatómico para el análisis de los ángulos alfa y beta disminuye la variabilidad inter e intra observador. Por último, los pacientes con cadera llc se les practicó el examen dentro de las 2 y 4 semana de vida, con esto reforzamos que la ecografía o tamizaje de cadera puede detectar tempranamente las caderas inmaduras o displásicas y dar manejo a tiempo.

CONCLUSIONES

1. La detección de displasia de cadera fue del 2.5%
2. La edad de detección de la displasia fue entre la segunda y cuarta semana de vida
3. Los pacientes con caderas inmaduras corrigieron en tres meses a Grado 1 de Graf con la intervención de higiene de cadera.
4. Los pacientes con caderas tipo llc con intervención del Ortopedista Pediatra en tres meses tuvieron caderas tipo l de Graf.
5. La detección e intervención oportunas, evitan la progresión a caderas patológicas.
6. Se sugiere realizar de forma universal el tamizaje de cadera y en la primera semana de vida.

REFERENCIAS

1. Valencia-Guampe JS, Orozco-Venegas DC, González-Gómez MA, González-Hurtado MJ, Villarraga-Estupiñan PC. Una mirada actualizada a la displasia de cadera en niños y adultos. Scientific & Educational Medical Journal 2021; 2 (1): 29-43

2. Modiano-Gritzewsky E, Loyo-Soriano LE, Flores-Flores PM, Chonay-Simón JA, Lara-Villca R y Ruiz-Godoy MG. Validez del uso de cribaje de displasa de cadera en niños de 0 a 6 meses de edad mediante ultrasonografía en un Hospital de tercer nivel. Revista Latinoamericana de Cirugía Ortopédica. 2023; 5 (2): Abril - Junio

3. Kilsdonk I, Witbreuk M, Van Der Woude H-J: Ultrasound of the neonatal hip as screening tool for DDH: how screen and differences is screening programs between European countries. J Ultrason 2021; 21: e147 – e153.

4. Castañeda-Leeder P. Guía práctica para realizar ultrasonografía de cadera en neonatos. Revista Mexicana de Ortopedia Pediátrica. 2016; 18 (2): 110-117.

5. Villanueva-Martínez S, Hermida-Ochoa EH, Benavidez-Rodríguez D, Hermida-Ochoa JC. Aplicación del método de Graf para el diagnóstico y tratamiento oportuno de displasia de cadera. Acta Ortopédica Mexicana 2022; 36 (1): 2-7

6. Tréguier C, Chapuis M, Branger B, Bruneau B, Grellier A, Chouklati y cols. Pubo-femoral distance: an easy sonographic screening test to avoida late diagnosis of developmental dysplasia of the hip. Eur Radiol 2013: 23: 836-844.

7. Raimann R. Aguirre D. Displasia del desarrollo de la cadera: tamizaje y manejo en el lactante. Rev Med Clin Condes 2021; 32 (3) 263-270

8. Venegas-Medellín M, Castillo-Vázquez FC, Sánchez-Rowold R, Camacho-Galindo J, Vidal-Ruiz CA. Implementación de in programa de tamizaje pediátrico para displasia del desarrollo de cadera con método ultrasonográfico en las Clínicas Brimex-Amistad del Centro Médico ABC. An Med ABC 2022; 67 (2): 89-93

9. Ahumada-Mendoza H, Santana-Montero BL, Abbud-Neme Y, Espinosa-Peralta KE, Casares-Cruz KG, Rodríguez-Ribero DA y cols. Ultrasonido ortopédico de la cadera infantil. Bol Med Hosp Infant Mex 2009; 66: 92-98

10. Herrero Ch, jejurikar N, Kanakamedala A, Iban Y y Castañeda P. Point of Care Ultrasound as Performed by the Clinician for the Enhancement of Physical Examination: A Technique Guide for Developmental Hip Dusplasia. Indian Journal of Orthopaedics 2020: 55: 1597-1600

11. Diario Oficial de la Federación 16-12-2016. Decreto por el que se reforman y adicionan los artículos 61 y 64 de la Ley General de Salud.

12. Ziegler CH M, Ertl KM, Delius M, Foerster KM, Crispin A, Wagner F, y cols. Clinical Examination and patiens´ history are not suitable for neonatal hip screening. Journal of Children´s Orthopaedics 2022; 16 (1): 19-26.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO

Leucemia pediátrica, microbiota oral y su abordaje desde la metataxonómica.

Pediatric leukemia, oral microbiota and its approach from metataxonomics.

Cervantes-Garduño Alejandra[1], Mercado-Celis Gabriela E[1], De la O-García Milca, Gutiérrez-Barrera Carlo.

RESUMEN

En México, el cáncer en niños es considera una de las causas principales de muerte. Las leucemias representan el 50% de todos los casos de cáncer en niños. Las leucemias, como todos los tipos de cáncer, se consideran una enfermedad multifactorial. Estudios recientes han identificado a la microbiota como otro factor que contribuye al desarrollo de cáncer. En el presente artículo revisamos las alteraciones identificadas en la microbiota oral por medio de estudios metataxonómicos así como su participación para modular la efectividad del tratamiento y para contribuir al desarrollo de complicaciones infecciosas en pacientes inmunodeprimidos y neutropénicos.

Palabras clave: leucemia, microbiota oral, metataxonómica diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT

In Mexico, cancer in children is considered one of the leading causes of death, and leukemia represents 50% of all cancer cases in children. Leukemias, like all types of cancer, are considered a multifactorial disease. Recent studies have identified the microbiota as another factor that contributes to the development of cancer. This article reviews the alterations identified in the oral microbiota through metataxonomic studies, as well as their role in modulating the effectiveness of treatment and contributing to the development of infectious complications in immunocompromised and neutropenic patients.

Key words: leukemia, oral microbiota, diagnostic, treatment.

Autor correspondiente:

Mercado-Celis Gabriela E.
Dirección postal:
Laboratorio de Genómica Clínica Investigación Científica 1853, C.U., Coyoacán, 04510 Ciudad de México, CDMX
Correo:
gemercadoc@unam.mx

[1]División de Estudios de Posgrado e Investigación en Odontología, UNAM, Laboratorio de Genómica Clínica, Investigación Científica 1853, C.U., Coyoacán, 04510 Ciudad de México, CDMX.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias, se pueden definir como una enfermedad maligna de la sangre en la que se produce una proliferación incontrolada de células sanguíneas inmaduras, que se originan gracias a mutaciones en las células madre hematopoyéticas.[1] Estas mutaciones se caracterizan por anomalías cromosómicas y trastornos genéticos que interfieren con la diferenciación y proliferación de las células precursoras linfoides.[2]

EPIDEMIOLOGÍA

En México, el cáncer en niños de 5 a 14 años es la primera causa de muerte por enfermedad y la segunda en menores de cinco años. En el periodo del 2007 al 2015 se registraron un total de 24,039 niños con cáncer y cada año se ha producido un incremento en el registro, solo en 2015, se reportaron 3.433 nuevos pacientes lo que representó una incidencia de 150,1/millones.[3]

La leucemia fue la enfermedad más común en todos estos años, representando, sobre una base anual, aproximadamente el 50% de todas las enfermedades malignas en este grupo de edad. La incidencia para todos los tipos de leucemia reportó un aumento en 2015 de 89,5/millón y en el caso de la leucemia linfoblástica aguda, la incidencia fue de 79,8/millón, que es extremadamente alta, cuando se compara con otros países. En población hispana que vive en E.U, la incidencia por 100,000 habitantes de leucemia en población pediátrica hispana es de 7.0 en hombres y de 5.2 en mujeres siendo de las más altas comparadas con otras razas, como es el caso de no-hispanos negros reportando 3.4 y 2.8 y en no hispanos blancos de 4.8 y 3.9 respectivamente.[4]

Por otra parte, en un estudio que analiza la mortalidad de leucemia linfoblástica aguda en México, reportó qué en el periodo de 1998 a 2018 las tasas de mortalidad aumentaron de 1.6 a 1.7 por 100,000 habitantes. La supervivencia en E.U. en el periodo de 2013-2019 se reporta en 85.8%[4], para México, la supervivencia es aproximadamente del 60%.[5] De tal manera que la detección, el tratamiento y el seguimiento de los niños que padecen cáncer representan una enorme tarea para nuestro país.[6]

CLASIFICACIÓN DE LEUCEMIAS

Las leucemias se clasifican, en termino generales, en función del fenotipo de la célula de origen: linfoide o mieloide y de la rapidez del curso clínico de la enfermedad: crónica o aguda. En base a esta clasificación, encontramos 4 tipos: Leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica crónica (LLC) y leucemia mieloide crónica (LMC).[7] El tipo más frecuente es la leucemia agua linfoblástica (83%) seguida de la leucemia mieloide aguda (13.1%), y la leucemia mieloide crónica (2,8%).[5] A continuación, se describen las características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de los diferentes tipos leucemias y se resumen en la tabla 1.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)

La leucemia linfoblástica aguda es un trastorno maligno de las células de linaje linfoide. A***ú***n, son desconocidos los acontecimientos patogénicos precisos que producen el desarrollo de LLA. Solo unos pocos casos (<5%) se han asociado a síndromes genéticos hereditarios predisponentes, como el síndrome de Down, el síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia y el síndrome de rotura de Nijmen, o también a la radiación ionizante o la exposición a algunos fármacos quimioterapéuticos.[8] El inicio clínico de la LLA suele ser agudo. Los síntomas y signos que se presentan están relacionados con la carga celular leucémica y el grado de sustitución de la medula, lo que ocasiona citopenias.[7-9]

LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA)

La LMA representa aproximadamente el 20% de las leucemias agudas en niños.[10] Esta es difícil de tratar

Tabla 1. Características epidemiológicas, clínicas, diagnóstico y tratamiento de los diferentes tipos de leucemia.

	Epidemiología	Clínica	Diagnóstico	Tratamiento	Referencias
LLA	La mayoría de los casos se produce en niños.	Los síntomas comunes incluyen: Fiebre Fatiga Dolor óseo y articular.	Análisis morfológico, molecular y citogenético del aspirado de la médula ósea.		1, 2
LLC	Se presenta en su mayoría en personas de edad avanzada.	Pueden presentar: Pérdida de peso (>10% en el último medio año) Fiebre sin evidencia de infección (>38°C) Sudores nocturnos profundos.	La presencia de al menos 5×109 linfocitos B/L en sangre periférica. Un perfil inmunofenotípico peculiar detectado por citometría de flujo.	**Inducción:** para destruir las células leucémicas de sangre y MO. **Consolidación:** para reducir aún más los blastos leucémicos .	3, 4
LMA	Representa aproximadamente el 20% de las leucemias agudas en niños.	Algunos casos de la enfermedad se descubrirán en los análisis de sangre rutinarios. Otros pueden presentarse con síntomas como infección, hemorragia o coagulación intravascular diseminada.	La presencia de ≥20% de blastos en la sangre periférica o en la médula ósea, o por la presencia de anomalías genéticas únicas encontradas en la médula ósea independientemente del recuento de blastos.	**Mantenimiento:** para permitir la recuperación normal de la médula ósea. Intensificación retardada: para tratar las células leucémicas resistentes. **Mantenimiento:** para prolongar la remisión de la enfermedad.	5
LMC	Afecta a los adultos mayores.	Los síntomas son inespecíficos y pueden incluir fiebre, fatiga y pérdida de peso. Aunque la mayoría son asintomáticos y sólo pueden ser diagnosticados tras un análisis de sangre rutinario.	Un recuento absoluto de monocitos superior a 1109/L. Evaluación cuidadosa citomorfológica del porcentaje de blastos en la sangre periférica y en los frotis de aspirado de médula ósea.		6

y tiene un pronóstico desalentador.[11] Constituye un grupo de neoplasias hematológicas con diferentes connotaciones biológicas y clínicas, caracterizadas por una situación de bloqueo en la maduración y la proliferación de células mieloides precursoras.[10]

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC)

Este tipo de leucemia se define como un trastorno linfoproliferativo, compuesto por linfocitos B redondos monomórficos que comprenden tanto sangre periférica, médula ósea y órganos linfoides.[12]

El estado de enfermedad de pacientes con LLC clasifica los pacientes como riesgo bajo, intermedio o alto mediante síntomas como inflamación de ganglios linfáticos, presencia de esplenomegalia o hepatomegalia, linfocitosis y anemia.

La estadificación sirve para determinar el manejo terapéutico, solo los pacientes con enfermedad activa o sintomática reciben tratamiento. Los pacientes asintomáticos se mantienen en observación.[12,13]

LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA CRÓNICA (LMC)

La LMC es un trastorno mieloide maligno y se caracteriza por monocitosis en sangre periférica y riesgo de progresión a leucemia aguda. La única terapia que tiene el potencial de alterar la historia natural de la LMC es el trasplante alogénico de sangre o médula ósea (TMO).[14] Otros tratamientos disponibles están destinados a atenuar los síntomas o a disminuir la carga de la enfermedad y, posiblemente, a servir de puente para el TMO alogénico.[14]

MANIFESTACIONES ORALES DE LEUCEMIA

En la cavidad bucal se pueden manifestar muchas enfermedades sistémicas, incluyendo las enfermedades hematológicas. Aunque no son signos patognomónicos, las manifestaciones muchas veces pueden representar el signo inicial de la enfermedad.[15]

Los diferentes tipos de leucemias agudas y crónicas pueden manifestar lesiones orales, sin embargo, se ha observado que son más frecuentes en estadios agudos

y con linaje mieloide.[16] Se estima que el 10% de los casos presenta signos orales de infiltración leucémica.[17] Las manifestaciones orales de la leucemia incluyen hipertrofia y sangrado de encías, ulceraciones orales, petequias, palidez de las mucosas y hemorragias.[16]

Sin embargo se han clasificado las diferentes manifestaciones orales dependiendo del tipo de leucemia, como se muestra en la tabla 2.[18]

Tabla 2. Manifestaciones orales de cada tipo de leucemia.[7]

Tipo de leucemia	Manifestaciones Orales
LLA	Palidez en la mucosa. Sangrado gingival o equimosis. Linfadenopatía de la región de la cabeza y el cuello. Pericoronitis. Trismo. Infecciones en mucosas orales. Ulceras.
LMA	Palidez de la mucosa relacionada con la anemia. Sangrado espontáneo. Hemorragias petequiales. de encía, paladar, lengua o labios derivados de trombocitopenia. Hiperplasia gingival causada por infiltración. leucémica. Ulceraciones orales. Infecciones virales, bacterianas y fúngicas recurrentes.
LMC	Agrandamientos del tejido gingival y de mucosas. Se han reportado casos de sarcoma granulocítico oral.

A pesar de que las manifestaciones orales al momento del diagnóstico de leucemia son frecuentes, no hay información reportada en población pediátrica mexicana, la mayoría de los estudios están enfocados en las alteraciones bucales que se presentan cuando los pacientes son sometidos a alguna terapia antineoplásica. En niños mexicanos con LLA bajo quimioterapia se ha encontrado con mayor prevalencia: mucositis, gingivitis y candidiasis.[19,20]

MICROBIOTA ORAL Y CÁNCER

La microbiota se refiere al conjunto de microorganismos vivos que se encuentran en una comunidad especifica. En el cuerpo humano existen diferentes tipos de microbiotas, como son: la microbiota intestinal, pulmonar, vaginal, oral. Esta última es la segunda comunidad más grande en el cuerpo, solo después de la microbiota intestinal.[21] Los microorganismos que viven en el cuerpo humano afectan un gran conjunto de procesos fisiológicos, así como procesos patológicos. Los cambios en la composición y la proporción de la microbiota se han asociado con enfermedades metabólicas[22], enfermedades psiquiátricas[23] y al cáncer.

El cáncer es una enfermedad multifactorial, esto quiere decir que para que se desarrolle cualquier tipo de cáncer, entre estos leucemia, se necesitan diferentes factores como predisposición genética y exposición ambiental.[24] Estudios recientes han identificado a la microbiota como otro factor que contribuye al desarrollo de cáncer siendo considerada como un nuevo componente del microambiente tumoral.[25-27]

El microambiente tumoral (MAT) se refiere a las interacciones entre células malignas y reclutadas no transformadas. Las células no malignas incluyen células inmunes, células de la vasculatura y el sistema linfático, fibroblastos, pericitos y adipocitos asociados con el cáncer y la microbiota.[28]

El papel de las células no malignas en el MAT es apoyar el crecimiento del cáncer, tienen una función dinámica promotora de tumores en todas las etapas de la carcinogénesis. La comunicación entre los miembros del MAT es impulsada por una red extremadamente compleja de citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, otros mediadores inflamatorios y enzimas de remodelación de la matriz.[29] El metabolismo de las células cancerosas está estrictamente regulado por el microambiente tumoral. La microbiota altera el metabolismo de las células tumorales al mantener

una barrera saludable, inducir inflamación y producir genotoxinas y metabolitos bacterianos con diferentes características.[27]

LEUCEMIAS Y MICROBIOTA ORAL

Las alteraciones que se han descrito previamente en la cavidad oral en pacientes con leucemia influyen en la composición de la microbiota oral. La LLA es el tipo de leucemia de la cual existe más evidencia de las alteraciones en las bacterias que forman parte de la cavidad oral, además de ser la más frecuente en población pediátrica.[8,30] Las manifestaciones orales con mayor prevalencia en pacientes con leucemia incluyen sangrado gingival, ulceración oral, agrandamiento gingival, candidiasis y periodontitis. La microbiota oral está involucrada en las complicaciones locales y sistémicas, puede contribuir en la septicemia en pacientes que reciben tratamiento.[30-32] El estudio de las alteraciones en la microbiota oral en cuanto a su diversidad se realiza mediante las estrategias de secuenciación masiva de nueva generación. La secuenciación masiva en paralelo es un método de alta productividad que nos permite determinar el orden de la secuencia de los nucleótidos de múltiples muestras.

Una de las metodologías más empleadas a la fecha, es secuenciar los amplicones de las regiones hipervariables del gen ribosomal 16s bacteriano para caracterizar la diversidad de bacterias, mediante la asignación taxonómica, esta metodología es conocida como metataxonómica. La secuencia de pasos para el análisis de secuenciación en metataxonómica se muestra en la figura 1.

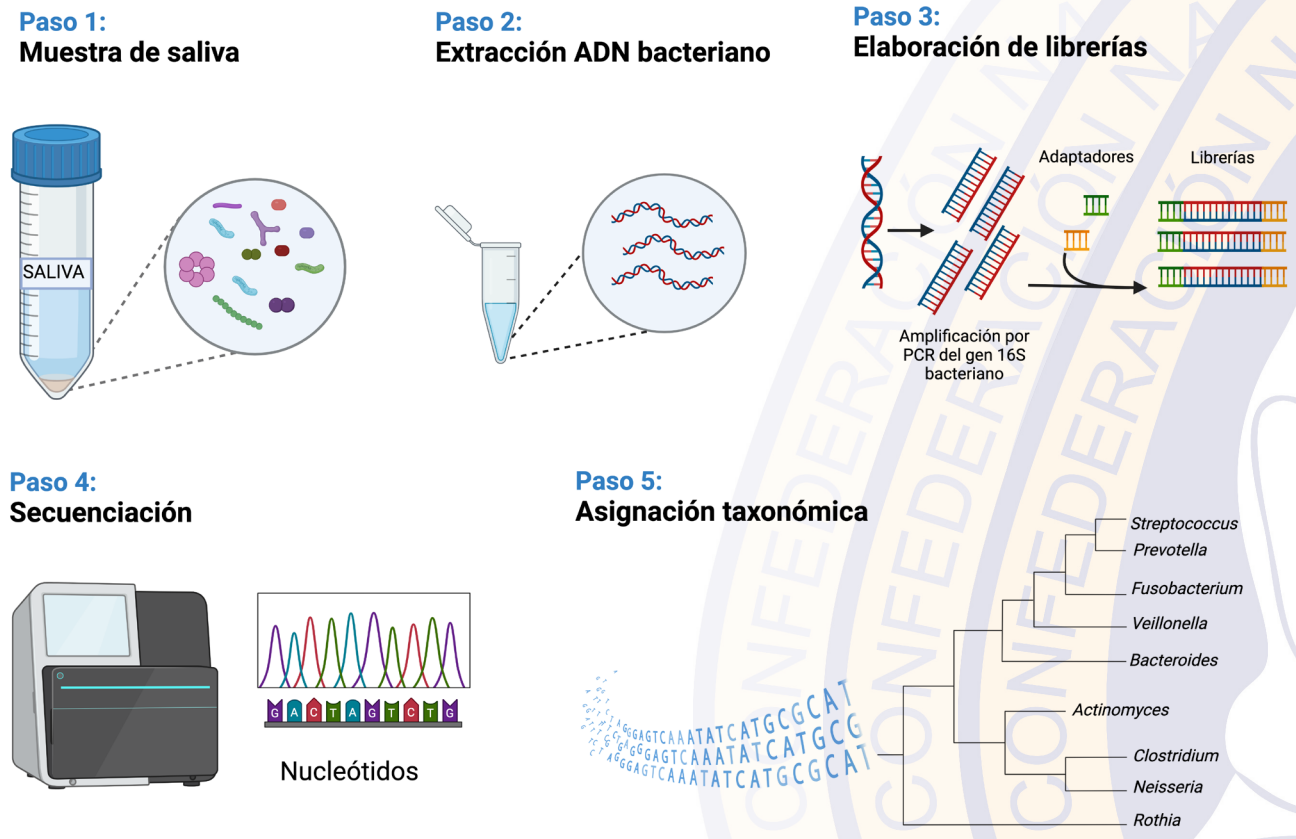

Figura1. Procedimiento para un análisis metataxonómico en saliva.

Paso 1: La muestra de saliva total es procesada para obtener la fase donde se encuentran las bacterias, llamada pellet con la que se trabajara en todo el proceso. **Paso 2:** Posteriormente se realiza la extracción del ADN bacteriano, al cual se le realizaran pruebas de integridad y concentración para verificar su calidad. **Paso 3:** Se amplificará por medio de PCR el gen ribosomal 16S bacteriano para poder elaborar las librerías. **Paso 4.** Estas librerías serán secuenciadas para obtener lecturas de los nucleótidos. **Paso 5:** Por medio de estas secuencias de nucleótidos se realizará una asignación taxonómica para identificar géneros y especies. Created with BioRender.com

Los análisis metataxonómicos han permitido demostrar las alteraciones de la diversidad bacteriana en niños con LLA. Recientemente, diferentes estudios han relacionado cambios significativos de la microbiota oral, como Wang y cols., que compararon el estado de la microbiota oral entre niños con reciente diagnóstico de LLA y niños sanos, reportando un desequilibrio notable en la microbiota oral de los pacientes con LLA[30], encontraron una mayor abundancia de los géneros *Abiotrophia* y *Granullicatella*[30], estas bacterias se asocian a complicaciones como bacteremia y endocarditis entre otras.[33,34] Por otra parte, se ha reportado una disminución en la diversidad alfa en pacientes pediátricos con LLA posterior al tratamiento con quimioterapia comparado con los niños sanos.[2,30] Los autores realizaron la comparación del estado de la cavidad oral y la microbiota oral en niños con LLA que habían sido sometidos a 1 año de quimioterapia y niños sanos, observando una salud oral comprometida, con alto riesgo de caries y disbiosis en la microbiota oral en niños bajo tratamiento, estableciendo una clara y estrecha relación de la leucemia, la microbiota y el estado de la cavidad oral.[2]

MICROBIOTA Y TRATAMIENTO

Los tratamientos antineoplásicos tienen un papel importante en la enfermedad y la respuesta al tratamiento se puede asociar a la composición de la microbiota.[35] La microbiota puede modular la eficacia de la quimioterapia y la radioterapia. Las bacterias pueden inactivar o activar medicamentos quimioterapéuticos, alterar las respuestas inmunes o interferir con los efectos secundarios de la terapia. La relación es recíproca, ya que la terapia tumoral puede influir en la composición y función de la microbiota.[35] La quimioterapia cambia la proporción y diversidad de la microbiota. Después de la quimioterapia, tanto la diversidad alfa, que representa la riqueza de especies como la diversidad beta, que se refiere a la diversidad en la comunidad microbiana entre diferentes entornos, se alteran en comparación con las muestras sin quimioterapia. Estos cambios son independientes de las covariables (edad, sexo, consumo previo de antibióticos y tratamiento quimioterapéutico previo) y muestran aumentos en las especies *Citrobacter, Enterococcus, Klebsiella, Megasphaera* y *Parabacteroides sp*, al tiempo que muestran una disminución en la abundancia de las especies *Adlercreutzia, Anaerostipes, Bifidobacterium, Blautia, Clostridium, Collinsella, Coprococcus, Dorea, Lachnospira, Roseburia* y *Ruminococcus*. Algunas bacterias mostraron resistencia a la quimioterapia.[36]

La radioterapia como tratamiento es genotóxica, lo que resulta en la muerte de las células cancerosas. Sin embargo, la radiación también puede abolir las células no objetivo por la activación del sistema inmune como resultado de la inflamación inducida por la radiación. Se sabe, que la microbiota está involucrada en estos efectos fuera del objetivo de la radioterapia, debido al daño y la toxicidad de la mucosa intestinal, siendo esta población microbiana la más estudiada. La radioterapia disminuye tanto la diversidad como la cantidad total de bacterias intestinales, particularmente *Bacteroidetes, Enterobacteriaceae, Firmicutes y Lactobacillus*, mientras que enriquece *Fusobacterium y Proteobacteria*, que están asociadas con una mayor producción de citocinas proinflamatorias.[37]

Hasta la fecha, la única evidencia de la participación de la microbiota oral en la respuesta al tratamiento, es un modelo murino de cáncer colorectal en el que se demostró por secuenciación del gen ribosomal 16s que las alteraciones en la microbiota oral cambian la composición de la microbiota intestinal en el tumor. Específicamente, *Fusobacterium nucleatum* oral se translada de la cavidad oral al sitio tumoral y afecta la eficacia de la radioterapia.[38]

MICROBIOTA Y EVENTOS ADVERSOS (INFECCIOSOS) DURANTE EL TRATAMIENTO

Las complicaciones orales resultantes del cáncer y los tratamientos oncológicos causan toxicidad aguda y

tardía, las cuales son poco reconocidas, reportadas y tratadas.[39] Durante el tratamiento oncológico la revisión oral y protocolos preventivos pueden reducir la morbilidad asociada con las terapias. En febrero del 2023, la Organización Panamericana de la Salud publicó el manual de cuidados orales para pacientes pediátricos con cáncer, donde se describen las alteraciones mas frecuentes, medidas de prevención y tratamiento.[40]

Aproximadamente el 40% de los pacientes que reciben quimioterapia manifiestan efectos secundarios que afectan la boca; esta tasa aumenta a más del 90% entre los niños menores de 12 años.[41-43] Las complicaciones agudas incluyen mucositis, infecciones, cambios en la viscosidad y volumen de saliva, así como cambios neuro-sensoriales, que incluyen alteración o pérdida del gusto y dolor neuropático.[44]

La microbiota oral puede contribuir a complicaciones en pacientes inmunodeprimidos y neutropénicos.[45-47] La cavidad oral está estrechamente relacionada con la faringe, esófago, el oído, la tráquea, los pulmones y los senos paranasales, los microorganismos que colonizan esta cavidad pueden migrar a las superficies epiteliales contiguas de estos sitios.[48] Además, los microorganismos y los productos inflamatorios pueden trasladarse a la circulación a través de las bolsas periodontales ulceradas y por el revestimiento epitelial dañado de las membranas de las mucosas y diseminarse sistémicamente.[49, 50]

MUCOSITIS Y MICROBIOTA ORAL

Como se indicó previamente, el tratamiento del cáncer puede causar varios efectos secundarios, dentro de los más frecuentes se encuentra la mucositis oral severa. La mucositis es una inflamación de la mucosa oral que causa dolor, ulceración y sangrado.[51] Se sabe que los niños y adolescentes son más propensos a desarrollar mucositis. La incidencia de mucositis se ha asociado con los diferentes regímenes de quimioterapia, así como la dosis y el tiempo de administración de los agentes antineoplásicos.[52] Dependiendo de su severidad, la mucositis puede convertirse en una condición discapacitante, ya que dificulta la nutrición, requiere la administración de analgésicos potentes, aumenta la duración de la estancia hospitalaria y los costos del tratamiento, y perjudica la calidad de vida de los pacientes.[53, 54] Además, la mucositis puede ser una razón para la interrupción parcial o definitiva del tratamiento del cáncer[41], lo que compromete la efectividad de la quimioterapia y resulta en un mayor riesgo de proliferación de células cancerosas y un peor control de la enfermedad. En un estudio realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se evaluaron 402 niños donde encontraron que el 72% de los pacientes desarrollaron mucositis principalmente grado 2 y 3. El 46% solo toleraba dieta líquida y un 13% requirió hospitalización por dolor intenso e intolerable, concluyendo que la mucositis oral tiene una gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes y de su apego al tratamiento.[55]

Existen pocos estudios sobre la microbiota oral y el desarrollo de mucositis en pacientes pediátricos con cáncer. Carlsson y cols., estudiaron 37 casos y 38 controles sanos.[56] Se tomaron muestras de bacterias orales al diagnóstico, durante tratamiento y si ocurrían eventos de mucositis oral. La microbiota oral se evaluó utilizando secuenciación del gen 16S ribosomal.

Interesantemente, los pacientes que desarrollaron mucositis durante el tratamiento mostraron una mayor diversidad microbiana ($p < 0.05$) y una mayor variabilidad interindividual ($p < 0.001$). También los pacientes con mucositis mostraron un mayor cambio en la composición bacteriana durante el tratamiento ($p < 0.01$). En otro estudio publicado recientemente, los autores evaluaron un grupo de pacientes con neoplasias hematológicas y encontraron que los pacientes que desarrollaron mucositis oral muestran un perfil característico de bacterias antes del inicio de la quimioterapia, con mayor abundancia de *Veillonella*

y una menor abundancia de *Streptococcus*, lo cual ha sido reportado por otros estudios.[57-60]

DISCUSIÓN

En este trabajo abordamos el estado del arte de la leucemia pediátrica y el papel de la microbiota en la enfermedad, el tratamiento y la respuesta al mismo. En la homeostasis de la cavidad bucal están involucrados diferentes factores, entre estos, uno de los más importantes es la microbiota, que es el conjunto de microorganismos que interactúan en una zona en particular. La microbiota oral se ve afectada por muchas situaciones, entre ellas por enfermedades a nivel local y a nivel sistémico. La leucemia es una enfermedad sistémica, en los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia de esta afección, reportándose como el cáncer hematológico más común en niños mexicanos. Presenta múltiples manifestaciones en todo el cuerpo y la cavidad oral no está exenta de estas, aunque las manifestaciones orales que se pueden llegar a presentar no son signos patognomónicos de la enfermedad, es de gran importancia para el odontólogo poder identificarlas para un adecuado manejo de los pacientes con leucemia.

La población pediátrica con algún tipo de leucemia, además de tener desequilibrio de la microbiota oral, por el tratamiento antineoplásico, presentan una salud oral comprometida, con una alta probabilidad de desarrollar diferentes patologías bucales como caries, mucositis, y candidiasis. El estudio a través de la secuenciación masiva paralela de la comunidad microbiana de cavidad oral ha mostrado la importancia de caracterizar las bacterias orales y la abundancia de estas para conocer su papel durante el desarrollo del cáncer, su participación en la respuesta al tratamiento y en el desarrollo de complicaciones infecciosas. En cáncer pediátrico hay pocos estudios que reporten la participación de géneros o especies de bacterias que participen durante el desarrollo de la enfermedad. El tipo de cáncer en que se ha documentado la participación específica de bacterias de cavidad oral es LLA reportando una mayor abundancia de los géneros *Abiotrophia* y *Granullicatella* en los pacientes al diagnóstico.[30]

La evidencia de la participación de la microbiota oral en la respuesta al tratamiento antineoplásico no se ha documentado a la fecha, la mayoría de los estudios reporta los cambios en la composición de la microbiota intestinal. Se ha reportado únicamente la participación de la microbiota oral en un estudio con un modelo murino, en el que demostraron que las alteraciones en la microbiota de la cavidad oral tienen un efecto negativo en la radioterapia para el cáncer rectal primario y las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (CCR), reportaron específicamente la participación de *Fusobacterium nucleatum* oral que se traslada al sitio del CCR y afecta la eficacia terapéutica y el pronóstico de la radioterapia.[38]

Finalmente, en cuanto a complicaciones infecciosas en mucosistis se ha encontrado mayor abundancia de *Veillonella* y una menor abundancia de *Streptococcus*, al inicio de la quimioterapia y predicen el desarrollo de mucositis severa.[57-60]

Durante el desarrollo del presente trabajo pudimos observar que son pocas las publicaciones que comprenden los temas de microbiota oral, leucemia, respuesta al tratamiento y las complicaciones infecciosas. Sin embargo, encontramos en los pocos estudios reportados que existe una notable conexión de los diferentes tipos de leucemias, la disbiosis en la microbiota oral, y sus posibles manifestaciones orales, así como las complicaciones infecciosas durante el tratamiento. El estudio de la microbiota oral en pacientes con cáncer tienen gran importancia clínica. Los importantes avances en las ciencias ómicas como lo es la metataxonómica, permitirán en un futuro se pueda identificar bacterias que no se pueden cultivar con técnicas microbiológicas convencionales y que están directamente relacionadas con enfermedades para que se puedan

establecer estrategias en el manejo oral, principalmente preventivo y mejorar la calidad de vida y supervivencia de cada paciente.[30,61,62]

CONCLUSIONES

Las disbiosis de la microbiota oral tiene implicaciones importantes en el desarrollo de la LLA, el tratamiento y la respuesta a este. LLA pediátrica al tener la mayor prevalencia en esta población representa un reto importante en el ámbito clínico ya que la probabilidad de desarrollar diferentes patologías bucales durante el tratamiento requiere de un mayor estudio y conocimiento de las poblaciones bacterianas implicadas en estos procesos. El uso de las estrategias omicas, como la secuenciación masiva en paralelo ha mostrado un potencial para caracterizar los cambios de la diversidad bacteriana en diferentes procesos de la enfermedad y su tratamiento. Sin embargo, hasta el momento existe información limitada de los cambios en la microbiota oral y población pediátrica con LLA, por lo cual es imperativo realizar estudios para conocer, las características de esta población, efectos de aspectos ambientales como la dieta, la participación en respuesta al tratamiento y sus complicaciones, para de esta manera, ofrecer alternativas de prevención y tratamiento y aumentar la calidad de vida y sobrevida de los pacientes con cáncer.

REFERENCIAS

1. Zimmermann C, Meurer MI, Grando LJ, Gonzaga Del Moral JA, da Silva Rath IB, Schaefer Tavares S. Dental treatment in patients with leukemia. J Oncol. 2015;2015:571739.
2. Wang Y, Zeng X, Yang X, Que J, Du Q, Zhang Q, et al. Oral Health, Caries Risk Profiles, and Oral Microbiome of Pediatric Patients with Leukemia Submitted to Chemotherapy. Biomed Res Int. 2021;2021:6637503.
3. Rivera-Luna R, Velasco-Hidalgo L, Zapata-Tarres M, Cardenas-Cardos R, Aguilar-Ortiz MR. Current outlook of childhood cancer epidemiology in a middle-income country under a public health insurance program. Pediatr Hematol Oncol. 2017;34(1):43-50.
4. Cancer Stat Facts: CHildhood Leukemia (0-19): Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEERS); 2023 [Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/childleuk.html.
5. Rivera-Luna R, Shalkow-Klincovstein J, Velasco-Hidalgo L, Cárdenas-Cardós R, Zapata-Tarrés M, Olaya-Vargas A, et al. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. BMC Cancer. 2014;14(1):790.
6. Gupta S, Rivera-Luna R, Ribeiro RC, Howard SC. Pediatric Oncology as the Next Global Child Health Priority: The Need for National Childhood Cancer Strategies in Low- and Middle-Income Countries. PLoS Medicine. 2014;11(6):e1001656.
1. McKenna SJ. Leukemia. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, & Endodontics. 2000;89(2):137-9.
7. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2008;371(9617):1030-43.
8. Schafer ES, Margolin J, Poplack DG, Rabin KR. 26 - Molecular Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. The Molecular Basis of Cancer. 2015:395-406.
9. Buga Corbu V, Glűck A, Arion C. Actual biological diagnosis of acute myeloblastic leukemia in children. J Med Life. 2014;7(2):291-5.
10. Molina CA, Rodríguez MJ, de Marcos NS, Font P. Acute myeloblastic leukemia. Adv Ther. 2011;28 Suppl 3:10-6.
11. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. Critical Reviews in Oncology / Hematology. 2016;104:169-82.
12. Kaur P. Chronic lymphocytic leukemia : pathobiology, B cell receptors, novel mutations, clonal evolution: Humana Press; 2018.
13. Elmariah H, DeZern AE. Chronic Myelomonocytic Leukemia: 2018 Update to Prognosis and Treatment. Curr Hematol Malig Rep. 2019;14(3):154-63.
14. Titilope AA, Wasiu LA, Adewumi A, Abd Jaleel AA, Alani SA. Orofacial manifestation of hematological disorders: Hemato-oncologic and immuno-deficiency disorders. Indian Journal of Dental Research. 2011;22(5):688-97.
15. Schlosser BJ, Pirigyi M, Mirowski GW. Oral Manifestations of Hematologic and Nutritional Diseases. Otolaryngologic Clinics of North America. 2011;44(1):183-203.
16. Napeñas JJ, Brennan MT, Elad S. Oral Manifestations of Systemic Diseases. Dermatologic Clinics. 2020;38(4):495-505.
17. Francisconi CF, Caldas RJ, Martins LJO, Rubira CMF, da Silva Santos PS. Leukemic Oral Manifestations and their Management. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2016;17(3):911-5.
18. Juárez-López MLA, Solano-Silva MN, Fragoso-Ríos R, Murrieta-Pruneda F. [Oral diseases in children with acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy treatment]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2018;56(2):132-5.
19. Cuevas-Gonzalez MaE-y-PEaD-ACaC-GJ. Tratamiento de la Mucositis Oral en Pacientes Oncológicos: Revisión de la Literatura y Experiencia en el Hospital General de México. International journal of odontostomatology. 2015;9:289-94.
20. Gabriele B, Daria R, Doreen F, Tomislav C, Marie-Christine Champomier V, Trevor C, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges.
21. Fulbright LE, Ellermann M, Arthur JC. The microbiome and

the hallmarks of cancer. PLoS Pathog. 2017;13(9):e1006480.
22. Kundu P, Blacher E, Elinav E, Pettersson S. Our Gut Microbiome: The Evolving Inner Self. Cell. 2017;171(7):1481-93.
23. Jin MW, Xu SM, An Q, Wang P. A review of risk factors for childhood leukemia. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(18):3760-4.
24. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discov. 2022;12(1):31-46.
25. Plottel CS, Blaser MJ. Microbiome and malignancy. Cell Host Microbe. 2011;10(4):324-35.
26. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. Nat Rev Cancer. 2013;13(11):800-12.
27. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
28. Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance. J Cell Sci. 2012;125(Pt 23):5591-6.
29. Wang Y, Xue J, Zhou X, You M, Du Q, Yang X, et al. Oral Microbiota Distinguishes Acute Lymphoblastic Leukemia Pediatric Hosts from Healthy Populations. PLoS ONE. 2014;9(7):e102116.
30. Khan SA, Wingard JR. Infection and mucosal injury in cancer treatment. J Natl Cancer Inst Monogr. 2001(29):31-6.
31. Greenberg MS, Cohen SG, McKitrick JC, Cassileth PA. The oral flora as a source of septicemia in patients with acute leukemia. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. 1982;53(1):32-6.
32. Senn L, Entenza JM, Greub G, Jaton K, Wenger A, Bille J, et al. Bloodstream and endovascular infections due to Abiotrophia defectiva and Granulicatellaspecies. BMC Infectious Diseases. 2006;6(1):9.
33. Phulpin-Weibel A, Gaspar N, Emirian A, Chachaty E, Valteau-Couanet D, Gachot B. Intravascular catheter-related bloodstream infection caused by Abiotrophia defectiva in a neutropenic child. J Med Microbiol. 2013;62(Pt 5):789-91.
34. Miko E, Kovacs T, Sebo E, Toth J, Csonka T, Ujlaki G, et al. Microbiome-Microbial Metabolome-Cancer Cell Interactions in Breast Cancer-Familiar, but Unexplored. Cells. 2019;8(4).
35. Montassier E, Gastinne T, Vangay P, Al-Ghalith GA, Bruley des Varannes S, Massart S, et al. Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(5):515-28.
36. Buchta Rosean C, Feng TY, Azar FN, Rutkowski MR. Impact of the microbiome on cancer progression and response to anti-cancer therapies. Adv Cancer Res. 2019;143:255-94.
37. Dong J, Li Y, Xiao H, Zhang S, Wang B, Wang H, et al. Oral microbiota affects the efficacy and prognosis of radiotherapy for colorectal cancer in mouse models. Cell Rep. 2021;37(4):109886.
38. Leggott PJ. Oral complications of cancer therapies. Oral complications in the pediatric population. NCI Monogr. 1990(9):129-32.
39. Salud OPdl. Manual de cuidados orales para pacientes pediátricos con cáncer. Washington, DC: OPS; 2023.
40. Qutob AF, Gue S, Revesz T, Logan RM, Keefe D. Prevention of oral mucositis in children receiving cancer therapy: a systematic review and evidence-based analysis. Oral Oncol. 2013;49(2):102-7.
41. Mendonça RM, Araújo M, Levy CE, Morari J, Silva RA, Yunes JA, et al. Oral Mucositis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Evaluation of Microbiological and Hematological Factors. Pediatr Hematol Oncol. 2015;32(5):322-30.
42. Miller MM, Donald DV, Hagemann TM. Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer. J Pediatr Pharmacol Ther. 2012;17(4):340-50.
43. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. CA Cancer J Clin. 2012;62(6):400-22.
44. Laine PO, Lindqvist JC, Pyrhönen SO, Strand-Pettinen IM, Teerenhovi LM, Meurman JH. Oral infection as a reason for febrile episodes in lymphoma patients receiving cytostatic drugs. Eur J Cancer B Oral Oncol. 1992;28b(2):103-7.
45. Bergmann OJ, Kilian M, Ellegaard J. Potentially pathogenic microorganisms in the oral cavity during febrile episodes in immunocompromised patients with haematologic malignancies. Scand J Infect Dis. 1989;21(1):43-51.
46. Graber CJ, de Almeida KN, Atkinson JC, Javaheri D, Fukuda CD, Gill VJ, et al. Dental health and viridans streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2001;27(5):537-42.
47. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, et al. The human oral microbiome. J Bacteriol. 2010;192(19):5002-17.
48. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. Circulation. 2008;117(24):3118-25.
49. Papapanou PN. Systemic effects of periodontitis: lessons learned from research on atherosclerotic vascular disease and adverse pregnancy outcomes. Int Dent J. 2015;65(6):283-91.
50. Ye Y, Carlsson G, Agholme MB, Wilson JA, Roos A, Henriques-Normark B, et al. Oral bacterial community dynamics in paediatric patients with malignancies in relation to chemotherapy-related oral mucositis: a prospective study. Clin Microbiol Infect. 2013;19(12):E559-67.
51. Murshid EZ, Azizalrahman TA, AlJohar AJ. Oral mucositis in leukemic Saudi children following chemotherapy. The Saudi Journal for Dental Research. 2017;8(1):79-85.
52. Vitale KM, Violago L, Cofnas P, Bishop J, Jin Z, Bhatia M, et al. Impact of palifermin on incidence of oral mucositis and healthcare utilization in children undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation for malignant diseases. Pediatr Transplant. 2014;18(2):211-6.
53. Yavuz B, Bal Yılmaz H. Investigation of the effects of planned mouth care education on the degree of oral mucositis in pediatric oncology patients. J Pediatr Oncol Nurs. 2015;32(1):47-56.
54. Palomo-Colli1 MÁ, Soltero-Becerril DC, Villegas1 LEJ, Cicero-Oneto1 C, Gaytán-Morales1 JF, Castorena-Villa I, et al. Mucositis oral en niños con cáncer y su relación con limitación de actividades. Gaceta Mexicana de Oncología. 2018;17(2):87-92.
55. Ye Y, Carlsson G, Barr Agholme M, Wilson JAL, Roos A, Henriques-Normark B, et al. Oral bacterial community dynamics in paediatric patients with malignancies in relation to chemotherapy-related oral mucositis: a prospective study. Clinical Microbiology and Infection. 2013;19(12):E559-E67.

56. Omori M, Kato-Kogoe N, Sakaguchi S, Komori E, Inoue K, Yamamoto K, et al. Characterization of Oral Microbiota Following Chemotherapy in Patients With Hematopoietic Malignancies. Integr Cancer Ther. 2023;22:15347354231159309.
57. Hong BY, Sobue T, Choquette L, Dupuy AK, Thompson A, Burleson JA, et al. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. Microbiome. 2019;7(1):66.
58. Lee A, Hong J, Shin DY, Koh Y, Yoon SS, Kim PJ, et al. Association of HSV-1 and Reduced Oral Bacteriota Diversity with Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. J Clin Med. 2020;9(4).
59. Laheij A, Raber-Durlacher JE, Koppelmans RGA, Huysmans M, Potting C, van Leeuwen SJM, et al. Microbial changes in relation to oral mucositis in autologous hematopoietic stem cell transplantation recipients. Sci Rep. 2019;9(1):16929.
60. Whon TW, Shin NR, Kim JY, Roh SW. Omics in gut microbiome analysis. J Microbiol. 2021;59(3):292-7.
61. Yang J, Pu J, Lu S, Bai X, Wu Y, Jin D, et al. Species-Level Analysis of Human Gut Microbiota With Metataxonomics. Front Microbiol. 2020;11:2029.
62. Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. Rhode Island medical journal (2013). 2020;103(3):38-40.
63. Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. Cells. 2021;10(1).

CASO CLÍNICO

ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO

Características clínicas de un paciente femenino con Síndrome de Marfan de inicio temprano.

Clinical characteristics of a female patient with early-onset Marfan Syndrome.

Rodríguez-García Roberto[1], Vargas-Alvarez Jesús Enrique[2], Rodríguez-Guzmán Leoncio Miguel[3], Roberto Rodríguez-Silva.[4]

RESUMEN

El síndrome de Marfan es una enfermedad genética, de herencia autosómica dominante que se caracteriza por alteraciones estructurales importantes en el aparato respiratorio, cardiovascular y musculoesquelético. El diagnóstico de estos pacientes normalmente se realiza en la segunda década de la vida y puede hacerse a partir de la clínica que los individuos afectados manifiesten, siempre y cuando exista el antecedente de la enfermedad en la familia. Diversos artículos señalan que las manifestaciones tempranas de la enfermedad se relacionan a formas más graves de la misma. El tratamiento es multidisciplinario, y el principal objetivo es la detección temprana de las alteraciones cardiovasculares y la corrección de estas. Corresponde informar del caso de una paciente del sexo femenino que manifestó alteraciones estructurales a nivel esquelético desde el año de vida y en la cual se confirmó el diagnóstico antes de los 5 años.

Palabras Clave: *Síndrome de Marfan, Nosología de Ghent, Herencia Autosómica Dominante.*

ABSTRACT

Marfan syndrome is a genetic disease, of autosomal dominant inheritance that is characterized by important structural alterations in the respiratory, cardiovascular and musculoskeletal systems. The diagnosis of these patients is normally made in the second decade of life and can be made based on the symptoms that the affected individuals manifest, as long as there is a history of the disease in the family. Various articles point out that the early manifestations of the disease are related to more serious forms of it. The treatment is multidisciplinary, and the main objective is the early detection of cardiovascular alterations and their correction. It is appropriate to report the case of a female patient who manifested structural alterations at the skeletal level from one year of age and in whom the diagnosis was confirmed before the age of 5 years.

Keywords: *Marfan Syndrome, Ghent Nosology, Autosomal Dominant Inheritance.*

Autor correspondiente:

Vargas-Alvarez Jesús Enrique.
Dirección postal:
Callejón Cuitlahuac s/n, Col. Insurgentes Norte, C.P. 96710, Minatitlán, Veracruz, México.
Correo:
varalv_98@outlook.com

[1]Socio titular de la Academia Mexicana de Pediatría. Minatitlán, Veracruz, México. ORCID: 0000-0002-8654-0766. [2]Médico Cirujano. Facultad de Medicina de la Universidad Veracruzana, Campus Minatitlán. ORCID: 0000-0003-4601-4283. [3]Coordinación de Investigación. Facultad de Medicina de la Universidad Veracruzana, Campus Minatitlán ORCID: 0000-0002-2197-3499. [4]Médico Familiar. Unidad de Medicina Familiar No. 15, Instituto Mexicano del Seguro Social. 0000-0002-0236-2721.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Marfan (SM) es una enfermedad del tejido conectivo, originada por mutaciones en la Fibrilina 1, y cuyo gen codificante se encuentra localizado en el cromosoma 15q-21.1. Se caracteriza por alteraciones en el sistema cardiovascular, musculoesquelético y respiratorio principalmente, partiendo de un mecanismo de herencia autosómica dominante y no se encuentra ligada al sexo.[1-3] Su ocurrencia oscila entre 2.27 y hasta 6.5 casos por cada 100 000 personas a nivel mundial y presenta una incidencia anual estimada de 0.19 por cada 100 000 nacimientos, diagnosticándose alrededor del final de la segunda década de la vida. En México se ha reportado una incidencia de un caso por cada 2 000 nacimientos.[4-6]

Las principales manifestaciones clínicas de esta enfermedad conforman la llamada Nosología de Ghent (Tabla 1),[7] la cual permite realizar un diagnóstico clínico, mediante una correcta historia familiar. Se ha demostrado que, si las manifestaciones de la enfermedad aparecen a una edad temprana, esta se comporta de una manera más agresiva.[8] La principal causa de mortalidad en estos pacientes es la disección aórtica, sin embargo, la detección oportuna de riesgos y el abordaje quirúrgico de los mismos, ha permitido aumentar la esperanza de vida de estos pacientes hasta 30 años más de lo que se estimaba con anterioridad.[1,9] El objetivo es presentar el caso de una mujer que manifestó el fenotipo clásico del SM desde el primer año de vida, quien cuenta hasta el momento con cinco años de vida.

CASO CLÍNICO

Femenino de 4 años y 6 meses de edad, producto de la cuarta gesta y antecedentes de madre de 33 años de edad, obtenida por cesárea a las 37 semanas de gestación debido a oligohidramnios, con peso al nacimiento de 2 600 gramos y adecuada adaptación a la vida extrauterina

Tabla 1. Nosología de Ghent 2010.[7]

En ausencia de historia familiar de SM	En presencia de historia familiar (HF) de SM	Condiciones relacionadas
Ao(Z≥0) + EL = SM	EL + HF = SM	EL con o sin puntaje sistémico, con FBN1 no relacionado o sin mutación FBN1, y Ao = SEL
Ao(Z≥0) + FBN1 = SM	Puntaje sistémico (Z ≥7 puntos) + HF = SM	Ao (Z<2) y puntaje sistémico (≥ 5 puntos con al menos 1 característica esquéletica) sin EL = MASS
Ao(Z≥0) + puntaje sistémico (≥7 puntos) = SM	Ao (Z ≥2 por encima de los 20 años, Z ≥3 si menor de 20 años) + HF = SM	PVM y Ao (Z<2) y puntaje sistémico (Z<5 puntos) sin EL = SPVM

Ao: Puntaje del diámetro de la aorta. FBN1: Fibrilina 1. EL: Ectopia Lentis. HF: Historia Familiar. SM: Síndrome de Marfan. SPVM: Síndrome del PVM: Prolapso de la Válvula Mitral. SEL: Síndrome de Ectopia Lentis.

Entre los antecedentes heredofamiliares de la paciente se destaca ausencia de consanguineidad en progenitores, la madre con diagnóstico de asma bronquial sin otro dato de importancia, sin embargo, existe por la línea paterna historia clínica del SM, diagnosticado en la adolescencia en todos los casos (Figura 1).

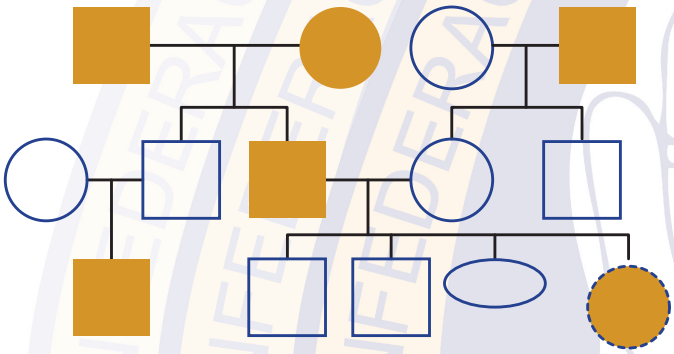

Figura 1. Árbol Genealógico de la paciente. Los familiares resaltados, son aquellos que clínicamente manifiestan Síndrome de Marfan. El símbolo punteado corresponde a la paciente de este caso.

La paciente presento desde los seis meses de edad eventos repetitivos de infecciones de vías aéreas superiores, secundaria a hiperreactividad bronquial, y posteriormente integrando el diagnóstico de asma, la cual

se encuentra en manejo con suspensión de ketotifeno / salbutamol, con aparente control clínico al momento. Al año de vida se manifestó una deformidad pectus carinatum, así como otras alteraciones musculoesqueléticas las cuales persisten hasta la fecha (Figura 2). La exploración oftalmológica descarto ectopia lentis o cualquier otra manifestación estructural.

Figura 2. Alteraciones musculoesqueléticas clásicas del Síndrome de Marfan. Observamos, de izquierda a derecha Pectus Carinatum. Pie plano con deformidad de los ortejos. Y alteraciones en la anatomía propia de la columna. La presencia de los signos del pulgar y de la muñeca son un aspecto para valorar en la nosología de Ghent. Y son una muestra de la hiperflexibilidad aumentada de los pacientes con síndrome de Marfan.

Las radiografías simples de columna lumbar y de miembros inferiores revelaron una escoliosis dorso lumbar, así como asimetría de los miembros inferiores, caracterizada por una protrusión acetabular (Figura 3). Los signos de la muñeca y el pulgar son positivos (Figura 4) con base a las alteraciones estructurales y los antecedentes heredofamiliares, se refiere a unidad médica de tercer nivel de atención, con diagnóstico probable de SM, con una puntuación sistémica de 12/20 en la Nosología de Ghent (Tabla 2), refiriéndose a su institución de salud para realizar protocolo por cardiología pediátrica y genética médica.

Figura 3. Hallazgos radiológicos encontrados en la paciente. Radiografia anterior de pelvis muestra tejidos blando conservados con, huesos pelvicos aún con cartilago de crecimiento acetabulo elongado, femur elungado con disminución del diametro diafisario, cuello Anatómico longitudinal, columa con rectificación de sus curvaturas naturales en vista lateral con angulacion a nivel de l1-l2, en vista anterior con escoliosis Dorsolumbar en S. 6ta lumbar accesoria.

Tabla 2. Valoración Sistémica de Ghent.

Puntuación Sistémica de Ghent 2010.[7]	
Signo/Manifestación	**Puntuación**
Signos de la Muñeca y el Pulgar	3 puntos
Solo Signo de la Muñeca o Signo del Pulgar	1 punto
Pectus Carinatum	2 puntos
Pectus Excavatum	1 punto
Deformidad de retropié	2 puntos
Pie Plano	1 punto
Neumotórax	2 puntos
Ectasia Dural	2 puntos
Protrusión Acetabular	2 puntos
SS/SI reducida y radio brazo/estatura incrementada (sin escoliosis grave):	1 punto
Escoliosis o cifosis toracolumbar	1 punto
Extensión reducida del codo	1 punto
Hallazgos faciales (3/5): (dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral baja, hipoplasia malar, retrognatia)	1 punto
Estrías cutáneas	1 punto
Miopía mayor de 3 dioptrías	1 punto
Prolapso mitral (todos los tipos)	1 punto

El servicio de genética corrobora el diagnóstico de SM. El ecocardiograma no mostró prolapso de ninguna de las válvulas cardíacas, pero si la existencia de comunicación interauricular, así como la dilatación leve de la raíz aortica y un anillo aórtico de 16 mm (Z = 1.7), por lo que se ha realizado valoraciones periódicas por este servicio, sin encontrar algún dato de alarma hasta el momento. Se indico manejo con losartán 12.5 mg cada 24 horas por las mañanas y espironolactona 6.5 mg cada 24 horas. Al momento de redacción de este trabajo, la paciente cuenta con 5 años y 8 meses de edad, quien continúa en atención médica particular e institucional como parte del seguimiento correspondiente.

DISCUSIÓN

El SM es un desorden del tejido conectivo, descrito por primera vez a finales del siglo XIX en Francia, por el médico Antoine Bernard Marfan cuyo principio fisiopatológico se manifiesta debido a mutaciones del gen de la Fibrilina 1, ubicado en el brazo largo del cromosoma 15. Estas variaciones ocasionan daño estructural de los tejidos elásticos y no elásticos de la arquitectura humana, lo que se manifiesta en los pacientes con alteraciones de los aparatos musculoesquelético, cardiovascular, (relacionados a la mortalidad), respiratorio y oftalmológico principalmente.[1,9,10]

Se trasmite principalmente mediante un mecanismo de herencia autosómica dominante, con un 25% de los casos llegan a ser mutaciones de novo.[2] En nuestro escenario, sin embargo, dada la historia familiar de la paciente, el segundo mecanismo queda descartado, puesto que tenemos el antecedente de la enfermedad en su línea paterna. Los datos epidemiológicos del SM nos obligan a clasificarlo como una enfermedad rara, tomando como base la definición de la Unión Europea.[11] En Corea del Sur se ha encontrado una prevalencia de 2.27 por cada 100 000 personas, mientras que en Dinamarca es de 6.5 casos por cada 100 000 personas. En este mismo estudio la incidencia se estimó en 1.9 casos /10 000 personas. Uno estudio realizado en el Hospital Regional Ignacio Zaragoza, demostró una incidencia de un caso por cada 2 000 nacimientos.[4-6]

El SM no ha demostrado alguna predilección por afectar a un sexo en específico.[3-5] Los datos recolectados en diversos estudios revelan que, si bien hay una incidencia levemente mayor en los varones, esta no es estadísticamente significativa, lo anterior no excluye que ciertas manifestaciones clínicas de la enfermedad se presenten en un sexo u otro. Un estudio realizado en los Estados Unidos de Norteamérica demostró que la dilatación de la aorta, así como la regurgitación de esta es significativamente mayor en varones que en pacientes del sexo femenino. En las mujeres, por su parte se demostró que el prolapso de la válvula mitral es más frecuente que en los varones.[3-5]

Para el diagnóstico del SM, la nosología de Ghent, es una metodología que remplazo a los criterios de Berlín, propuestos en 1986 y que permite evitar el sobrediagnóstico del SM que generaba su antecesora. Esta escala también permite realizar un diagnóstico diferencial entre el SM y los llamados Síndromes Similares, como lo son el Síndrome de Loeys-Dietz, el síndrome de Shprintzene-Goldberg entre otros.[7]

En el último consenso sobre el síndrome, realizado da en el año 2010, se establecieron diversos aspectos a valorar para confirmar la sospecha del SM sin necesidad del estudio molecular, ya que hasta el 97% de los pacientes con mutaciones en el gen FBN1 cumplen con los criterios propuestos en esta escala. Esta paciente fue referida al servicio de genética con una puntuación de 12 puntos sobre 20, según la nosología de Ghent, una puntuación mayor a 7 en compañía de la historia familiar del SM es suficiente para aseverar el diagnóstico de esta enfermedad.[1,7,9] Cabe destacar que esta paciente no manifestaba alguna de las alteraciones clínicas patognomónicas del SM, como la Ectopía Lentis o el prolapso de alguna de las válvulas cardiacas.

Las manifestaciones tempranas de la enfermedad en esta paciente son de llamar la atención. Los daños estructurales, comenzaron a presentarse desde el primer año de vida y se ha establecido que pueden ser un indicador de la agresividad de la enfermedad. Por defecto, se ha entendido que el SM manifiesta su pico de diagnóstico en la segunda década de la vida, cuando el desarrollo físico es mayor y las alteraciones musculoesqueléticas se hacen mucho más evidentes[3-5] Incluso en la edad pediátrica, la edad promedio de diagnóstico ocurre en a los 8 años.[3] Esto ha llevado que se generen los conceptos de "Síndrome de Marfan Neonatal" y "Síndrome de Marfan Infantil", que se caracterizan por ser bastante más agresivos y con un peor diagnóstico que el que se manifiesta durante la adolescencia, lo cual debe de ser un factor para considerar en el seguimiento de la paciente de este caso y de todos cuyo diagnóstico de SM se realice durante la primera década de la vida.[7,10]

Algunas de las manifestaciones clínicas con mayor importancia para la calidad de vida de estos pacientes son las que afectan al aparato musculoesquelético; entre las alteraciones reportadas en este caso, tenemos el *Pectus carinatum* que está presente en el 38.8% de los pacientes. La escoliosis de la columna vertebral se presenta de manera mayoritaria en los pacientes adultos, aunque esto no significa que un gran porcentaje de pacientes pediátricos la presenten.[3] Aunque no se presentaba el prolapso de ninguna de las válvulas cardiacas, si existía la dilatación evidente de la raíz aortica, Alrededor del 90% de los pacientes pediátricos presentan algún grado de dilatación de esta arteria al momento de su diagnóstico. Que el asma bronquial sea una comorbilidad de esta paciente, es un punto importante para revalorar en posteriores estudios. Obviando el antecedente heredofamiliar que existe, se ha instaurado que la principal complicación a nivel respiratorio relacionada a SM es el neumotórax.[1,9,10] Sin embargo, es de destacarse que un estudio realizado por Belk, Mallow y Craver entre 2015 y 2017, se demostró que hasta el 11% de los pacientes con SM acuden a los servicios de emergencias debido a una crisis asmática.[12] Esto debe de valorarse ante diversos escenarios, y sugerimos que motive a futuras investigaciones para determinar una probable comorbilidad entre asma y SM. La principal causa de mortalidad de los pacientes con SM se debe a la coartación aortica, esta, anteriormente ocurría en promedio alrededor de los 30 años. La evolución de la medicina ha favorecido a que la esperanza de vida en estos pacientes sea mayor, aumentándose incluso en 30 años en relación con los datos anteriormente mencionados. El uso de losartán es discutido en estos pacientes, puesto que si bien, su empleo se ha relacionado con la disminución del diámetro de la raíz aortica este no se ha considerado significativo en la prevención de eventos fatales o disminución de ingresos a cirugías.[13]

CONCLUSIÓN

El síndrome de Marfan es una enfermedad rara, de herencia autosómica dominante y se caracteriza por alteraciones estructurales graves en los aparatos musculoesquelético, respiratorio y cardiovascular, siendo los daños en este último los que mayor relación presentan en la mortalidad de los pacientes. Su diagnóstico en la edad pediátrica es infrecuente y corresponde que desde el primer nivel de atención se realice una adecuada exploración clínica y buscando las alteraciones anatómicas más significativas de este cuadro, así como un adecuado estudio familiar. El tratamiento es multidisciplinar y debe involucrar asesoramiento genético, apoyo psicológico, así como intervenciones frecuentes por los servicios de cardiología, ortopedia, oftalmología y subsecuentes.

Es necesario atender todas las comorbilidades que estos pacientes puedan presentar. La esperanza de vida de estos pacientes es la adecuada siempre y cuando se lleven a cabos los protocolos necesarios para la prevención de riesgos cardiovasculares. Deben de continuarse los estudios para el manejo farmacológico de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Bitterman AD, Sponseller PD. Marfan Syndrome: A Clinical Update. J Am Acad Orthop Surg. [Serie en Internet]. 2017 [consultado en 2020 febrero 12]; 25 (9): 603-609. DOI: 10.5435/JAAOS-D-16-00143.

2. Barriales-Villa R, García-Giustiniani D, Monserrat L. Genética del síndrome de Marfan. Cardiocore. [Serie en Internet]. 2011 [consultado en 2020 febrero 12] 46(3):101–104. DOI: 10.1016/j.carcor.2011.05.001.

3. Roman JM, Devereux RB, Preiss LR y cols. Associations of Age and Sex with Marfan Phenotype: The NHLBI GenTAC Registry. Circ Cardiovasc Genet. [Serie en Internet] 2017 [consultado en 2020 Febrero 17] 10(3): DOI:10.1161/CIRCGENETICS.116.001647.

4. Jang SY, Seo SR, Park SW, Kim DK. The Prevalence of Marfan Syndrome in Korea. J Korean Med Sci [Serie en Internet] 2017 [Consultado en 2020 febrero 15] 32 (4): 576-580. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.4.576.

5. Groth KA, Hove H, Kyhl K, y cols. Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan Syndrome. OJRD. [Serie en Internet] 2015. [Consultado en 2020 febrero 12] 10 (153): 1-10. DOI: 10.1186/s13023-015-0369-8.

6. Bautista-Villa A, Mora-Ríos FG, Mejía-Rohenes C, López-Marmolejo A, Escalante-Espinosa HM. Anormalidades y síndromes ortopédicos más comunes en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas [Internet]. 2015;20(1):3-10. Disponible en: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=47345916002.

7. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet. [Serie en Internet] 2010 [consultado en 2020 febrero 21];47(7): 476-485. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785.

8. Amado M, Calado MA, Ferreira R, Lourenço T. Neonatal Marfan syndrome: a successful early multidisciplinary approach. BMJ Case Rep [Serie en Internet] 2014; [consultado en 2020 febrero 12] 2014: bcr2013202438. DOI: 10.1136/bcr-2013-202438.

9. Radke R, Baumgartner H. Diagnosis and treatment of Marfan syndrome: an update. Heart. [Serie en Internet] 2014 [Consultado en 2020 Febrero 17] 2014;100(17):1382-1391. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304709.

10. Child AH. Non-cardiac manifestations of Marfan syndrome. Ann Cardiothorac Surg. [Serie en Internet] 2017 [Consultado en 2020 febrero 14] 6 (6):599-609. DOI: 10.21037/acs.2017.10.02.

11. Commission of the European Communities. Rare diseases: Europe's challenges. Brussels, Belgium: Commission of the European Communities, [Consultado en 2020 febrero 29] 2008 Nov. 11 p. (COM(2008) 679final).

12. Belk K, Mallow P, Craver CW. Emergency Care in Marfan Syndrome: A Retrospective Hospital Analysis. [Serie en Internet] 2018 [Consultado en 2020 febrero 18] 21 (S2): 52. DOI: 10.1016/j.jval.2018.04.1704.

13. Elbadawi, A., Omer, M.A., Elgendy, I.Y. et al. Losartan for Preventing Aortic Root Dilatation in Patients with Marfan Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Trials. . [Serie en Internet] 2018 [Consultado en 2020 febrero 18] Cardiol Ther 8, 365–372 (2019). https://doi.org/10.1007/s40119-019-00149-3.

ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO

Teratoma sacrococcígeo altamente diferenciado.

Highly differentiated sacrococcygeal teratoma.

Álvarez-Solís Rubén Martin[1], Quero-Hernández Armando[2], Gómez-Delgadillo Silvia Susana[3], Pacheco-Farid Adán[4], Montalvo-Marin Arturo[5], Mendizábal-David Bulnes.[6]

RESUMEN

Introducción. El teratoma sacrococcigeo es el tumor congénito mas común. El 90% tienen tejidos de las 3 capas germinativas, en diferentes grados de diferenciación.
Objetivo. Describir un caso de Teratoma Sacrococcigeo Maduro bien diferenciado que causó confusión con el diagnostico de Fetus In Fetus. Caso clínico. RN, femenino, segunda gestación de madre de 21 años, control prenatal regular, normoevolutivo. Ultrasonido obstétrico de 34 semanas de gestación no define masa fetal. Parto vaginal distócico. APGAR 8/9, nace presentando en región sacra una masa deformante que parecen extremidades rudimentarias. Se realiza incisión en V invertida en sacro, resección quirúrgica completa del tumor y plastia, sin complicaciones y egresa por mejoría.
Discusión. Se realizó revisión bibliográfica con la finalidad de realizar diagnostico diferencial entre Teratoma y Fetus in fetus. Algunos autores mencionan que Teratoma y Fetus in fetus pueden ser parte de una misma entidad, sin un punto claro de separación.
Conclusión. Los teratomas se han diferenciado de los Fetus in fetus por su falta de notocorda o de eje vertebral, y su tendencia a presentar crecimiento incordiado (criterios de Willis); por lo tanto en este caso se descarta la posibilidad de Fetus in fetus y se confirma teratoma maduro altamente diferenciado.

Palabras clave: *Teratoma sacrococcigeo; teratoma maduro altamente diferenciado; Fetus in Fetus.*

ABSTRACT

Introduction. Sacrococcygeal teratoma is the most common congenital tumor. 90% have tissues from the 3 germ layers, in different degrees of differentiation. The objective is to describe a well differentiated case of Mature Sacrococcygeal Teratoma that caused confusion with the diagnosis of Fetus In Fetus.
Clinical case. Newborn, female, second pregnancy of a 21-year-old mother, regular prenatal control, normal evolution. Obstetric ultrasound at 34 weeks of gestation does not define fetal mass. Dystocic vaginal delivery. APGAR 8/9, was born with a deforming mass in the sacral region that seems to correspond to rudimentary limbs. An inverted V incision is made at the sacral level, complete surgical resection of the tumor and plasty of the sacral region, without complications, continued with medical management and discharged due to improvement.
Discussion. A bibliographic review was carried out with the purpose of making a differential diagnosis between Teratoma and Fetus in fetus. Some authors mention that Teratoma and Fetus in fetus may be part of the same entity, without a clear point of separation between them.
Conclusion. Traditionally, teratomas have been differentiated from Fetus in fetus by their lack of notochord or vertebral axis, and their tendency to present incordate growth (Willis criteria); therefore, in this case the possibility of Fetus in fetus is ruled out and the diagnosis of highly differentiated mature teratoma is confirmed.

Keywords: *Sacrococcygeal teratoma; highly differentiated mature teratoma; Fetus in Fetus.*

Autor correspondiente:

Álvarez-Solís Rubén Martin.
Dirección Postal:
Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón". Villahermosa, Tabasco.
Correo:
alvarezruben824@gmail.com

[1]Cirujano Pediatra adscrito al Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón", Tabasco. [2]Oncólogo Pediatra, adscrito al servicio de escolares del Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" de Oaxaca. [3]Cardióloga Pediatra ICMI Zapopan Jalisco. [4]Hospital Médica Tabasco. Villahermosa, Tabasco. [5]Cirujano Pediatra adscrito al Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón", Tabasco. [6]Servicio de Patología. Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón", Tabasco.

INTRODUCCIÓN

El teratoma sacrococcígeo (TSC), es la neoplasia germinal extra gonadal más común del recién nacido, con una incidencia de 1 en 35 000 nacimientos vivos, con predominio en el sexo femenino (3 a 4:1) y tiene una morbimortalidad baja en el periodo neonatal.[1] El origen embriológico de este tumor surge a partir de células pluripotenciales del nódulo de Hensen de la línea primitiva localizada en el coxis, el cual se diferenciará en teratoma embrionario (maduro e inmaduro) o extra-embrionario (coriocarcinomas y teratomas del saco vitelino). Los teratomas maduros son los benignos y los más comunes.[2] La mayoría de los TSCs son diagnosticados prenatalmente, al extenderse el uso de manera rutinaria del ultrasonido obstétrico. Con las mejoras tecnologicas en los equipos de diagnóstico prenatal, el diagnóstico de TSC es posible, usualmente, usando el ultrasonido en el segundo y tercer trimestre (22 y 34 semanas) hasta en 50% de los casos y es una anomalía aislada con bajo riesgo de anormalidades cromosómicas.[1,2]

Los teratomas predominan en la línea media, siendo la localización sacrococcígea la más común (60%). Otras localizaciones menos frecuentes son las gónadas (20%), el cuello, mediastino anterior, retroperitoneo, cerebro, corazón, faringe, pleura.[3]

Los teratomas se clasifican de acuerdo al punto de vista histopatológico en maduros, inmaduros y malignos. Los de tipo maduro contienen elementos bien diferenciados y de aspecto clínico benigno. Los teratomas inmaduros son reconocidos por la presencia de tejido embrionario con o sin elementos maduros, y sin elementos malignos. La histología se ha informado como el principal factor pronóstico de los teratomas.[2,3]

El antecedente de polihidramnios en ultrasonido prenatal es muy común, debido al incremento en el gasto cardiaco fetal, que en muchos casos lleva a parto pre término y ruptura prematura de membranas. Sin embargo, puede ocurrir oligohidramnios, si la porción intrapélvica del tumor causa una obstrucción importante de la vía urinaria.[4]

Los diagnósticos diferenciales a considerar son: lipo o mielomeningocele, linfangioma, absceso renal, lipoma, quiste pilonidal, prolapso rectal.[5]

Aunque se han descrito cirugía fetal para su abordaje, la forma más adecuada de tratamiento de esta neoplasia es a través de la resección completa y estudio histopatológico de la misma que frecuentemente se realiza al nacimiento. Con la cirugía oportuna es posible evitar complicaciones tardías como coagulopatías, necrosis por compresión, infecciones y hemorragia intratumoral.[6]

El objetivo es describir las características clínicas y anatomopatológicas de un recién nacido operado de un teratoma maduro sacrococcígeo bien diferenciado.

CASO CLÍNICO

Ingresa recién nacido femenino con 10 horas de vida, en buenas condiciones generales, tolerando la vía oral, madre de 21 años, control prenatal regular, normo evolutivo. Se realizó ultrasonido (US) obstétrico prenatal único a las 34 semanas de gestación (SDG) con reporte donde no se define masa fetal. Parto vaginal distócico. Producto de termino de 39 (SDG), con APGAR 8/9, Peso 3,700 gr. Esófago y ano permeable. Tórax con ruidos cardiacos rítmicos sin soplos, campos pulmonares bien ventilados. Abdomen normal. A nivel Perineal se observa genitales femeninos y ano normal desplazado inmediatamente posterior a él por una masa amorfa fija en región sacrococcígea de consistencia sólida, donde se aprecia algunas estructuras como son dos extremidades rudimentarias, dedos y uñas e incluso genitales que aparenta clítoris pequeño en la porción media, sin vagina ni ano. (Figura 1). Se realiza radiografía de tórax, abdomen y sacro donde se observa que la tumoración adyacente presenta hue-

sos donde se identifican iliaco, fémur, tibia y peroné unilateral incluidos. (Figura 2) Se realiza ecocardiograma: CIV pequeña. Resto sin alteraciones. Alfa feto proteína (AFP) dentro del rango normal para la edad, gonadotrofina coriónica normal, antígeno carcinoembrionario negativo.

Figura 1. Se aprecia rudimento de extremidades inferiores incluso con anexos cutáneos.

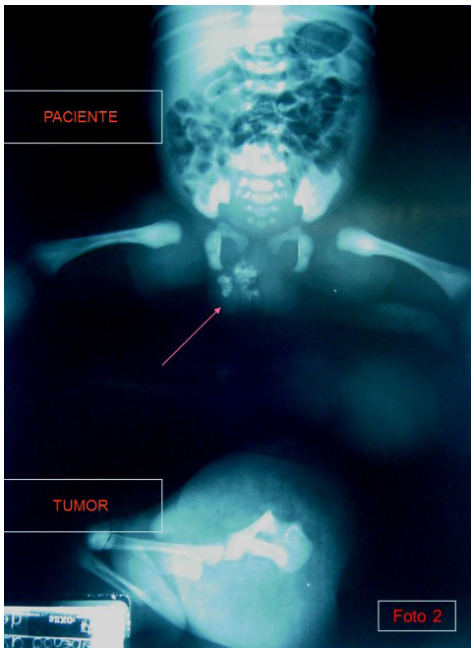

Figura 2. La imagen radiográfica evidencia estructura esquelética madura e incompleta.

Se valora por cirugía pediátrica y se programa resección quirúrgica de la tumoración. Técnica quirúrgica: Bajo anestesia general se coloca en posición prona, con un rollo debajo de las caderas. Se introduce una sonda de nelaton de 14 French en el ano para evitar lesión del recto. Se realiza incisión en la piel en V invertida (tipo chevron), a nivel bajo del sacro. Se continua disección por la fascia hasta 4 cm por arriba del ano. Se localiza la arteria sacra media, se liga y se corta, los vasos pequeños se cauterizan.

El tumor y su base se diseca del musculo con una combinación de disección roma y electrocauterio. Se mantiene los planos de disección de la capsula del tumor. Se reconstruye afrontando tejido celular subcutáneo con sutura absorbible. Se cierra piel con sutura de nylon 4/0. Se remueve la sonda de nelaton y se da por terminada la cirugía. Sangrado mínimo y sin complicaciones. Se envía el tumor resecado a patología quien describe una tumoración de 25 x 13 cm con un peso de 550 gr. unida a la región sacra del producto caracterizado por una masa blanda redondeada de tejido conectivo que se une a una estructura osea parecida a hueso iliaco incompleto, con miembros rudimentarios y dedos con uñas. La masa esta unida a una estructura que semeja región pélvica. Las estructuras anatomicas que sugerían genitales femeninos rudimentarios, tiene una cavidad con tejido de mucosa urinaria y tejido conjuntivo (Figura 3,4 y 5). Patologia lo describe como Teratoma Maduro altamente diferenciado. Sin evidencia de malignidad. El paciente se continúa manejo en cuidados intensivos neonatales, manejo médico y egresa a 7º día tolerando vía oral, evacuaciones normales. Sin recidiva después de 3 años de cirugía control de AFP normales.

DISCUSIÓN

El término "teratoma," deriva de la palabra griega "teraton", que significa monstruo. En 1869 Virchow aplicó este término a un tumor originario de la región sacrococcígea.

Figura 3. Diferentes aspectos de la pieza donde se identifican extremidades rudimentarias.

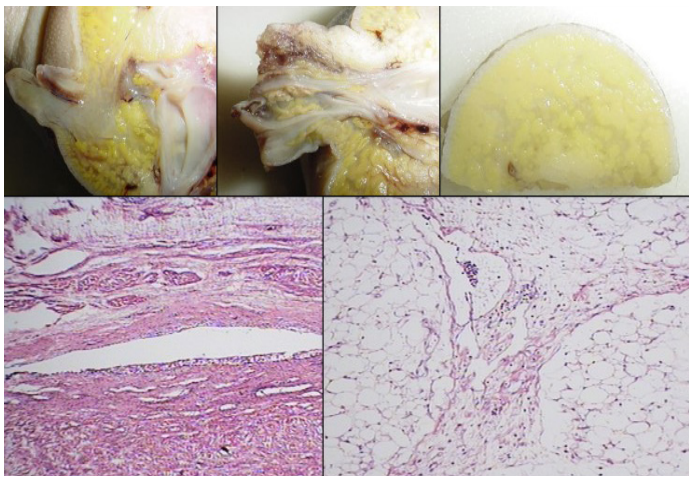

Figura 4. Tejidos conjuntivos con una mucosa urinaria que termina en fondo de saco ciego.

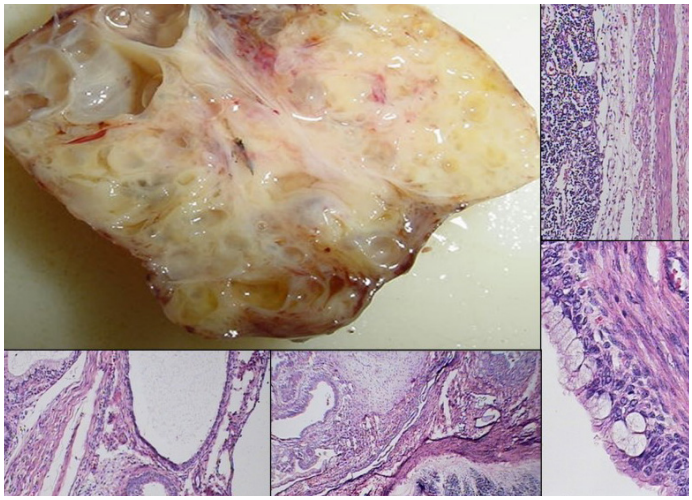

Figura 5. Fragmento unido al sacro del paciente, con componentes típicamente de un teratoma y focos de tejido nervioso.

La clasificación de TSC es debida a la extensión del tumor que se basa el AAPSS (*American Academy of Pediatrics Surgical Section*) para su clasificación:[1]

- **Tipo I:** Principalmente externo, con un componente intrapélvico mínimo.
- **Tipo II:** De predominio externo, pero con un componente intrapélvico significativo.
- **Tipo III:** De predomino intrapélvico con extensión abdominal, con un componente mínimo externo.
- **Tipo IV:** Interno, totalmente entre la pelvis y el abdomen

El TSC después de realizar examen clínico y de gabinete se clasificó como un tumor tipo I, de componente de predominio externo. Aunque son fácilmente diagnosticados prenatalmente, en este caso, no se realizó el diagnostico debido a falta de agudeza o experiencia por ultrasonografía quien no detecto la masa al acudir a control prenatal durante su embarazo. Incluso se atendió parto vaginal, cuando debió hacerse una cesárea programada.

En cuanto a su composición histopatológica, se describen tres tipos histológicos principales:
Maduro: tejidos bien diferenciados como de cerebro, piel y huesos.

Inmaduro: neuroglia, estructuras de tipo tubo neural en adición a componentes maduros. Tienen elevada incidencia de malignidad. Existen cuatro categorías dependientes de la cantidad de tejido inmaduro presente y el grado de actividad mitótica.

Teratoma con componentes malignos: este teratoma contiene uno o más de los tumores malignos de células germinales. Por ejemplo, coriocarcinoma, germinoma, carcinoma embrionario, tumor del seno endodermo; en adición a tejido maduro o inmaduro.[2]

En este caso los hallazgos de anatomía patológica demostraron que se trata de un teratoma maduro altamente diferenciado lo que constituye un teratoma maduro.

La historia natural y fisiopatología de los TSC fetales son diferentes a los casos diagnosticados posnatalmente.[7] La sobrevida de fetos con TSC depende de la anticipación y reconocimiento de los eventos fisiopatológicos y el manejo obstétrico y quirúrgico óptimo. El suministro vascular del TSC usualmente surge de la arteria sacra media, la cual puede aumentar de tamaño similar a la de la arteria iliaca común y causar un síndrome de secuestro vascular. Estos tumores muy vascularizados y de gran tamaño pueden llevar a una falla cardiaca hiperdinámica debido a las comunicaciones arteriovenosas a través del tumor, resultando en crecimiento de la placenta, hidrops y por último muerte fetal.[7,8]

A la mayoría de los recién nacidos con TSC les va muy bien con una cirugía justo después de su nacimiento. La mortalidad debida a TSC se atribuye principalmente a la morfología del tumor; los pequeños TSC quísticos inusualmente causan problemas intraútero. Los tumores de crecimiento rápido pueden ocasionar más complicaciones, pues incrementan las demandas metabólicas, así como el volumen circulante y la anemia resultante por hematopoyesis extramedular.[4,7] El crecimiento rápido de tumores muy vascularizados, puede provocar rotura y causar hemorragia durante el parto, con un desenlace fatal.[4]

El parto vía vaginal no se recomienda ya que puede ocasionar hemorragia traumática, la cual puede ser letal si no se maneja de forma adecuada. Los TSC pueden causar distocia, debido a su tamaño y/o configuración como ocurrió en nuestro paciente, al realizar parto vaginal distócico. Se recomienda que el modo de la interrupción del embarazo en estos niños con TSC dependerá del tamaño del tumor, con un límite no mayor a 5 cm o un volumen menor a 750 ml de diámetro, puede efectuarse nacimiento por vía vaginal. En aquellos en donde no se cumpla con estos requisitos, la cesárea electiva estará indicada.[9] En el momento del nacimiento no se sospechaba del TSC en nuestro paciente y el nacimiento fue vía vaginal, complicado para la expulsión de piernas y del tumor, pero fue calificado con buen Apgar y afortunadamente no hubo hemorragia, ni datos de asfixia, ni complicaciones durante el nacimiento.

Algunos reportes apuntan un 40 a 50% de los sobrevivientes con diagnóstico prenatal cursan con morbilidad a largo plazo, que puede incluir uropatía obstructiva, incontinencia urinaria o fecal por daño a los nervios sacros debido al tumor o durante la resección de este, además de poca satisfacción cosmética después de la cirugía.[9,10] El seguimiento de dos años a consulta externa de control, de nuestra paciente, no se identificó alguna morbilidad o complicación asociada.

La principal manifestación clínica fue la masa o aumento de volumen en la región sacrococcígea semejante a lo informado por Sharma y otros autores.[9,19,11] El tamaño del TSC resecado fue de 25 x 13 cm con un peso de 550 gr.

Los estudios de rayos X, demostraron una masa heterogénea, sin disrafia en la región sacra. Pero evidenció la presencia de huesos grandes como iliaco, fémur, tibia y peroné. El diagnóstico definitivo de la variedad histopatológica del TSC sólo puede ser establecido posterior a la resección del mismo en conjunto con los marcadores tumorales, en especial la AFP. El USG y la TC pueden ayudar a definir las características físicas de la masa y la existencia de metástasis a distancia, pero no brindan un diagnóstico definitivo del tumor y en este caso no se consideró necesario realizarlos pues evidentemente era un TSC tipo I. Barksdale[12] y cols. sugieren que la resonancia magnetica o tomografia computarizada debe realizarse si se sospecha clinicamente malignidad o elevacion de marcadores como la Alfa feto proteina.[12]

El diagnóstico histopatológico definitivo fue Teratoma Sacrococcigeo altamente diferenciado.

Se ha propuesto la intervención fetal, para la resolución de TSC, sin embargo, no existe un criterio de selección para la intervención. Se puede realizar cuando existe hidrops de rápido crecimiento, falla cardiaca y polihidramnios extremo.[1] Aquellos con signos de placentomegalia e hidrops luego de madurez pulmonar, deben ser interrumpidos de urgencia. Aquellos fetos aún inmaduros, con signos de pronta evolución a hidrops y tumores accesibles quirúrgicamente son los considerados para intervención fetal.[1,9,10] Ding, y cols reportan el tratamiento exitoso inmediatamente después del parto y fuera del útero.[13] En el caso de la paciente no se sospechó aun con ultrasonido prenatal que no detecto el tumor en forma prenatal por lo que la cirugía se realizó en forma programada después del nacimiento.

La mayoría de pacientes (Atman tipo I y II) pueden ser operados por vía posterior, abordaje sacro, como se realizó en este paciente. Los tumores tipo III con componente externo e interno puede requerir abordaje combinado sacro y transabdominal. Los tumores puramente intrapelvicos (tipo IV) puede abordarse mediante laparoscopia.[1,14]

Dentro de los diagnósticos diferenciales de nuestro paciente se considero el diagnostico de "Fetus in Fetus" por las caracteristicas de la tumoración, la apariencia fisica demostraba una pelvis con extremidades, pero se descarto por los criterios de Willis, que son definitivos: falta de notocorda o de eje vertebral, y su tendencia a presentar crecimiento incordiado para fetus in fetus[15,16,17] Otros diagnosticos diferenciales que se han referido en la literatura como mielomeningocele, lipoma, quiste pilonidal, prolapso rectal no fueron considerados en este caso.[1,10] La sobrevida y pronostico despues de la cirugia de los tumores sacrococcigeos son favorables. La recurrencia de la cirugia se estima en un 10 a 15%[18].

La resección incompleta y la histologia desfavorable por malignidad son los factores mas importantes para la recurrencia. Algunos autores[18] sugieren la resección del hueso del coccix para prevenir la resección incompleta, en nuestro paciente no se realizó[18,19,20] Aunque los teratomas maduros han mostrado baja incidencia de recurrencia, estas pueden ocurrir cuando se realiza una resección incompleta de la lesión, en este paciente, la resección fue completa, aun así, se le dio vigilancia ante la posibilidad de recidiva que no se presentó con seguimiento de AFP y ultrasonido de tres años despues de la cirugía.

CONCLUSIÓN

Se realizó una revisión bibliográfica, hemerográfica y vía Internet de manera exhaustiva con la finalidad de realizar diagnóstico diferencial entre Teratoma y Fetus in fetus, puesto que había discordancia entre los diagnósticos clínicos, quirúrgicos y anatomopatológicas. Algunos autores mencionan que el Teratoma y Fetus in fetus pueden ser parte de una misma entidad, sin un punto claro de separación entre ellos.

Tradicionalmente, los teratomas se han diferenciado de los Fetus in fetus por su falta de notocorda o de eje vertebral, y su tendencia a presentar crecimiento incordiado (criterios de Willis); por lo tanto en este caso se descarta la posibilidad de Fetus in fetus y se confirma diagnóstico de teratoma maduro altamente diferenciado.

REFERENCIAS

1. Nelson Leonel ortega. Cirugía fetal en teratoma sacrococcígeo. Rev. Peru. Ginecol. Obstet., Lima, v. 64, n. 4, p. 621-630, oct. 2018.

2. Perlman J. E., J. Thomas Stocker, Askin F. B. "Pathology of solid tumors in children". Ed. Chapman & Hall Medical, 1998, Cambridge, Great Britain. Chapter 10, Germ Cell Tumors, Pg. 213-234.

3. Gabra HO, Jesudason EC, McDowell HP, Pizer BL, Losty PD. Sacrococcygeal teratoma--a 25-year experience in a UK regional center. J Pediatr Surg. 2006 Sep;41(9):1513-6. | PubMed.

4. Gucciardo L, Uyttebroek A, De Wever I, Renard M, Claus F, Devlieger R, et al. Prenatal assessment and management of sacrococcygeal teratoma. Prenat Diagn. 2011 Jul;31(7):678-88. | CrossRef | PubMed.
5. Gutiérrez Ureña JA, Calderón Elvir CA, Ruano Aguilar J, Vásquez Gutiérrez E, Duarte Valencia JC, Barraza León. Teratoma sacrococcígeo: informe de veinte casos. Act Med Grupo Angeles. 2003;1(2):82-86.
6. Ji Hoon Phi. Sacrococcygeal Teratoma: A Tumor at the Center of Embryogenesis. J Korean Neurosurg Soc. 2021 May; 64(3): 406–413.
7. Usui N, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, Yoneda A, Nakamura T, Nosaka S, Saito M, Taguchi T. Outcomes of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a Japanese nationwide survey. J Pediatr Surg. 2012;47(3):441–7. doi:10.1016/j.jpedsurg.2011.08.020.
8. Wilson RD, Hedrick H, Flake AW, Johnson MP, Bebbington MW, Mann S, et al. Sacrococcygeal teratomas: prenatal surveillance, growth and pregnancy outcome. Fetal Diagn Ther. 2009;25(1):15-20.
9. Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM, Howell LJ, Johnson MP, Wilson RD, et al. Sacrococcygeal teratoma: prenatal assessment, fetal intervention, and outcome. J Pediatr Surg. 2004 Mar;39(3):430-8.
10. Swamy R, Embleton N, Hale J. Sacrococcygeal teratoma over two decades: birth prevalence, prenatal diagnosis and clinical outcomes. Prenat Diagn. 2008; Nov;28(11):1048-51.
11. Sharma AK, Sharma CS, Gupta AK, Sarin YK, Agarwal LD, Zaffar M. Teratomas in pediatric age group: experience with 75 cases. Indian Pediatr. 1993 May;30(5):689-94.
12. Barksdale EM, Jr, Obokhare I. Teratomas in infants and children. Curr Opin Pediatr. 2009;21:344–349.
13. Ding Y†; Yang M†; Ying L; Dong T; Zhao; Luo Q. The ex-utero intrapartum treatment (EXIT) strategy for fetal giant sacrococcygeal teratoma with cardiac insufficiency: A case report and review of the literature. Front Oncol. 2022 Nov 2;12:1035058.
14. Benachi A, Durin L, Vasseur Maurer S, Aubry MC, Parat S, Herlicoviez M, et al. Prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: a prognostic classification. J Pediatr Surg. 2006 Sep;41(9):1517-21.
15. Kehal H, Billing S, Sharma BK, Mittal P. Fetus-in-Fetu: Mimicking as Teratoma on Antenatal Ultrasound. Indian J Surg. 2013 Jun;75(Suppl 1):412-4.
16. Mohta A, Khurana N. Fetus-in-fetu or well-differentiated teratoma- a continued controversy. Indian J Surg. 2011 Oct;73(5):372-4.
17. Willis RA. The borderline of embryology and pathology. London: Butterworth; 1958. p. 147.
18. Wang Y, Wu Y, Wang L, Yuan X, Jiang M, Li Y. Analysis of Recurrent Sacrococcygeal Teratoma in Children: Clinical Features, Relapse Risks, and Anorectal Functional Sequelae. Med Sci Monit. 2017 Jan 2;23:17-23.
19. Cui S, Han J, Khandakar B, Friedman B, Nunez D, Sara GA, Levi GS. Recurrent Adult Sacrococcygeal Teratoma Developing Adenocarcinoma: A Case Report and Review of Literatures. Case Rep Pathol. 2021.
20. Niramis R, Anuntkosol M, Buranakitjaroen V, Tongsin A, Mahatharadol V, Poocharoen W, La-Orwong S, Tiansri K. Long-Term Outcomes of Sacrococcygeal Germ Cell Tumors in Infancy and Childhood. Surg Res Pract. 2015;2015:398549. doi: 10.1155/2015/398549. Epub 2015 Oct 4.

ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO

La rosácea infantil como primera manifestación de una enfermedad congénita de la inmunidad.

Infantile rosacea as the first manifestation of a congenital disease of immunity.

Blancas-Galicia Lizbeth.[1]

La rosácea es una dermatosis inflamatoria crónica de la cara, no se diagnostica en niños debido a falta de conocimiento. Se desconocen la incidencia y la prevalencia de la rosácea en niños, aunque la mayoría de los casos se han descrito en niños de 4 a 5 años, en ambos sexos.[1] Los síntomas de la rosácea facial son eritema facial transitorio o persistente, pápulas, pústulas y telangiectasias.[1] En la mayoría de las ocasiones se desconoce su etiología.[1]

Las variantes patogénicas en el gen STAT1 son responsables de enfermedades congénitas de la inmunidad. Cuando producen un incremento en la función de la proteína STAT1 (se conoce en inglés como gain of fuction) se caracterizan por una mayor susceptibilidad a infecciones, autoinmunidad o inflamación.[2] La manifestación más frecuente es la candidiasis mucocutánea crónica (CMC), sin embargo, otra manifestación crónica que inicia desde la infancia y puede orientar al diagnóstico es la rosácea.

Presentamos las imágenes de un escolar que presentó rosácea infantil (figura1), además de infección diseminada por M. tuberculosis y candidiasis mucocutánea (figura 1). La asociación de estas manifestaciones nos llevó a realizar el diagnóstico molecular de un incremento de la función de STAT1 debido a una variante patogénica.

Concluimos que en todo paciente con rosácea infantil debemos explorar síntomas satélites como CMC que nos orienten a este tipo de error de la inmunidad.

Autor correspondiente:

Blancas-Galicia Lizbeth.
Correo:
blancas.lizbeth@gmail.com

[1]Laboratorio de inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría.

A. Múltiples pápulas y eritema en mejilla derecha y mentón del paciente.

B. Múltiples pápulas y eritema en mejilla izquierda.

Figura 1. Rosácea en cara secundaria a un incremento en la función de la molécula STAT1.

REFERENCIAS

1. Anca Chiriac, Uwe Wollina. Rosacea in children: a review. European Journal of Pediatrics. 2023 Aug 9;

2. Marimar Sáez-de-Ocariz, M. Suárez-Gutiérrez, Mélanie Migaud, Patricia María O'Farrill-Romanillos, Casanova J, Nora Hilda Segura-Méndez, et al. Rosacea as a striking feature in family members with a STAT1 gain-of-function mutation. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020 Feb 27;34(6).

ARCHIVOS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO

Medicina personalizada de precisión en pediatría.

Personalized Precision Medicine in Pediatrics.

Caceres-Guido Paulo, De la O-Vizcarra Mauro, Varela-Cardoso Miguel.[1]

RESUMEN

La Medicina Personalizada se centra en adaptar los tratamientos a las características individuales de un paciente, mientras que la Medicina de Precisión busca categorizarlos en subgrupos específicos para lograr diagnósticos y tratamientos más precisos. La subpoblación pediátrica, altamente vulnerable, utiliza a la medicina personalizada de precisión ya no solo en referencia a la caracterización genética, que fueron las variables que la definió originalmente, sino también a aspectos como los ambientales, bioquímicos, farmacológicos y de estilos de vida. Así, la farmacogenética y la farmacogenómica resultan extremadamente útiles para desarrollar terapias personalizadas, que en sus formas más avanzadas se basan en el perfil genético completo de los pacientes (GWAS por *Genome-Wide Association Study*). Adicionalmente, la medicina de precisión basada en modelos (MIPD = *Model Informed Precisión Dosing*) representa un escalón fundamental en este proceso evolutivo de la farmacoterapia personalizada, que usa modelos matemáticos para predecir la respuesta de un paciente a un tratamiento optimizado. La medicina personalizada de precisión se ha vuelto crucial particularmente en el tratamiento pediátrico, donde se enfocan y abordan de manera específica las condiciones especiales de este grupo etario. Además, el uso de enfoques basados en la inteligencia artificial y en el aprendizaje automático está aumentando considerablemente, con ventajas que se muestran extremadamente esperanzadora cuando se aplican al campo médico. La capacidad para optimizar tratamientos basándose en estos avances consolidan a la medicina personalizada de precisión como pilar fundamental en la prestación de una atención de mucha mejor calidad, definiendo una nueva era en la medicina moderna.

Palabras clave: Medicina personalizada, medicina de precisión, farmacogenética, farmacogenómica.

ABSTRACT

Personalized Medicine focuses on adapting treatments to a patient's individual characteristics, while Precision Medicine seeks to categorize them into specific subgroups to achieve more precise diagnoses and treatments. The highly vulnerable pediatric subpopulation uses personalized precision medicine not only in reference to genetic characterization, which were the variables that originally defined it, but also to aspects such as environmental, biochemical, pharmacological and lifestyle aspects. Thus, pharmacogenetics and pharmacogenomics are extremely useful for developing personalized therapies, which in their most advanced forms are based on the complete genetic profile of patients (GWAS for Genome-Wide Association Study). Additionally, model-based precision medicine (MIPD = Model Informed Precision Dosing) represents a fundamental step in this evolutionary process of personalized pharmacotherapy, which uses mathematical models to predict a patient's response to an optimized treatment. Personalized precision medicine has become crucial particularly in pediatric treatment, where the special conditions of this age group are specifically focused and addressed. Furthermore, the use of approaches based on artificial intelligence and machine learning is increasing considerably, with advantages that appear extremely encouraging when applied to the medical field. The ability to optimize treatments based on these advances consolidates personalized precision medicine as a fundamental pillar in the provision of much better-quality care, defining a new era in modern medicine.

Keywords: Personalized medicine, precision medicine, pharmacogenetics, pharmacogenomics.

Autor correspondiente:

Varela-Cardoso Miguel.
Correo:
mivar4@hotmail.com

[1]Coordinador de Calidad. Universidad Veracruzana. Facultad de Medicina Región Orizaba Córdoba.

INTRODUCCIÓN

La atención de la salud adaptada a las características específicas de un paciente individual, tal como sucede por ejemplo desde la implementación de las transfusiones de sangre en los albores del siglo XX, muestran que la práctica del concepto de medicina personalizada no es nueva. Sin embargo, los avances científicos y tecnológicos, especialmente desde la segunda mitad de ese siglo, junto a la creciente disponibilidad de datos masivos, presentan una renovada oportunidad para hacer que la atención personalizada de precisión pueda ser aprovechada en la clínica en una magnitud que hasta el momento no había sido posible.[1]

DESENTRAÑANDO CONCEPTOS, SEMÁNTICA E HISTORIA

Medicina personalizada, medicina de precisión, dosificación de precisión basada en modelos y otras expresiones similares, son diversas expresiones que se refieren a la idea de que cada persona es única y su respuesta a las intervenciones médicas también lo es. Se trata de un enfoque que hace hincapié en que un abordaje terapéutico muchas veces puede ser inadecuado si es solo analizado de forma general porque, por el contrario, puede ser necesario requerir de adaptarse a las particularidades de una persona individual. De otra forma se pone en riesgo la salud de ese paciente, ya sea por falta de efectividad o por una inaceptablemente alta probabilidad de aparición de importantes efectos colaterales indeseados.[2-4]

El término medicina de precisión se acuñó por primera vez en la década de 1990, pero no se utilizó ampliamente hasta principios del siglo XXI con el lanzamiento del Proyecto Genoma Humano que brindó una comprensión más profunda de la base genética de las enfermedades. Fue especialmente entre los años 2011 y 2015 que el presidente de los EEUU Barack Obama apoyó fuertemente una importante iniciativa sobre medicina de precisión, centrada en las "estrategias de prevención y tratamiento de enfermedades teniendo en cuenta la variabilidad individual", lo cual le dio un impulso aún mucho mayor y quizá definitivo, a estos enfoques, particularmente en sus aspectos genéticos.[5]
Aunque actualmente las definiciones de cada uno de estos términos no son taxativas, vale conceptualizar que son la medicina personalizada y la medicina de precisión, que nacieron considerando casi exclusivamente datos genéticos-moleculares. Es importante diferenciar que la medicina personalizada se centra en adaptar los tratamientos a las características individuales, mientras que la medicina de precisión busca categorizar a los pacientes en subgrupos específicos para un diagnóstico y tratamiento más precisos. Ambos enfoques, muchas veces referenciados conjuntamente, permiten seleccionar tratamientos más precisos y efectivos, a la vez que menos tóxicos.[3,6]

Con el correr de los años, el concepto de medicina personalizada de precisión se extendió ya no solo a la caracterización genética sino también a varios otros aspectos, por lo que actualmente vale también para variables tales como las ambientales, de estilos de vida, bioquímicos y farmacológicos, cuyo análisis puede redundar en mejores diagnósticos, tratamientos y acciones preventivas (Figura 1).
Como parte de los conceptos asociados a la medicina

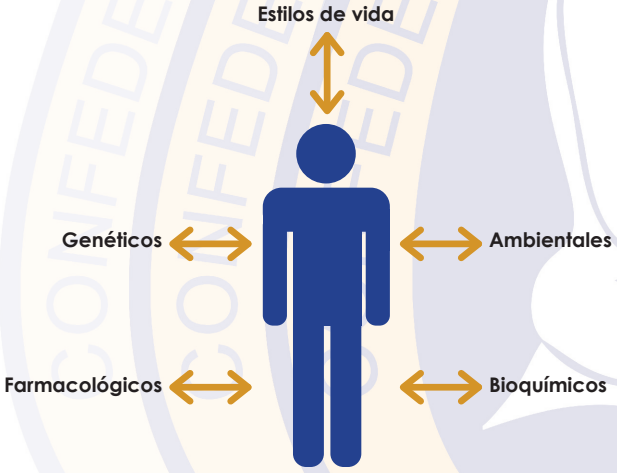

Figura 1. Factores que influyen sobre los resultados de una terapia.

personalizada de precisión vale destacar a la medicina personalizada predictiva (MPP), variante muy relacionada con la pediatría y mediante la cual, evaluando en conjunto datos genéticos, clínicos, biomarcadores, modelos predictivos y algoritmos con base estadística, pueden anticiparse situaciones que brindarán una atención más precisa tanto como más preventiva. Muchos ejemplos de la aplicación efectiva de la MPP se han destacado principalmente en el campo de la oncología, la cardiología, las enfermedades neurodegenerativas (Parkinson y Alzheimer) y en el manejo del microbioma intestinal, entre otros.[7]

Sin embargo, existen algunas recomendaciones que deben tenerse en cuenta para que la realización de pruebas de MPP se consideren prioritarias en esta subpoblación:[8]

1. Que haya un beneficio médico directo a través de estrategias de vigilancia, preventivas y de intervenciones médicas en el futuro inmediato, especialmente si es más probable que los síntomas se desarrollen en la infancia.

2. Que si la probabilidad de que los síntomas se desarrollen más tardíamente, en la adultez, la prueba pueda posponerse hasta que el paciente llegue a una edad en la que alcance la capacidad de tomar una decisión autónoma e informada.

Ejemplos de condiciones en las que la realización de una prueba de MPP puede ser apropiada para niños/adolescentes se dan en contextos que podría dividirse en las siguientes categorías:

1. Inicio en la infancia, tratable (poliposis adeno matosa familiar).
2. Inicio en la infancia, no tratable (rinitis pigmentosa).
3. Inicio en edad adulta, tratable (cáncer de mama y de ovario hereditario).
4. Inicio en la edad adulta, no tratable (enfermedad de Huntington).

GENÉTICA, FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA

La secuenciación del genoma humano (esto es la determinación del orden lineal exacto de los nucleótidos en el ADN) se tradujo paulatinamente en prácticas aplicadas a la medicina clínica de rutina. En particular es muy útil para diagnosticar enfermedades raras donde las técnicas convencionales han fracasado, aunque también para el desarrollo, personalización y optimización de tratamientos ya existentes, y también para la investigación científica que tiene como fin el comprender mejor la fisiopatología y la evolución de las enfermedades.[3]

En el campo de los cánceres pediátricos, a pesar de los avances en las tasas de curación que se consolidaron década tras década, aún quedan muchos desafíos que desentrañar. Así entonces, por ejemplo, la eficacia de la quimioterapia clásica intensificada también ha sido acompañada de mayores riesgos de toxicidades agudas y crónicas graves. Por lo tanto, los enfoques asociados a la medicina de precisión, tales como las terapias dirigidas específicamente a las células tumorales o las que inhiben aberraciones moleculares oncogénicas, pueden proporcionar tratamientos más eficaces y menos tóxicos.[9]

En términos de tratamiento farmacológico, la farmacogenética se centra en genes individuales y cómo sus variaciones afectan la respuesta a un fármaco específico. Estudia cómo un cambio en un gen puede alterar la forma en que el cuerpo absorbe, metaboliza, distribuye o elimina un medicamento (ADME). Puede ser de extrema utilidad para explicar, por ejemplo, porque una persona responde de manera diferente a un fármaco en relación con la mayoría de la población.[10]

Por otro lado, la farmacogenómica tiene un enfoque más amplio, analizando el conjunto completo de genes (genoma) de un individuo para observar cómo estos, y sus variaciones, interactúan e influyen en la

respuesta a los fármacos. Se utiliza para desarrollar terapias personalizadas basadas en el perfil genético del paciente. Esto puede incluir estudios de asociación de todo el genoma (GWAS, por *Genome-Wide Association Study*) para encontrar variantes genéticas asociadas con la efectividad y la toxicidad de los fármacos.[1,10] Toda esta base conceptual ha hecho que especialmente desde la década de 2010 se haya acelerado nuestra comprensión de las bases genéticas de muchas enfermedades, lo que conlleva la posibilidad de abordarlas con terapias más precisas. En el campo de la medicina clínica, no hacer correctamente un diagnóstico puede tener consecuencias devastadoras para los pacientes y las familias, y es aquí que la genómica clínica tiene una extraordinaria oportunidad para mejorar la medicina de precisión.[11]

Por ejemplo, la mayoría de los cánceres producen anomalías genómicas complejas que afectan a múltiples genes, lo que da lugar a un marcado cambio general en las redes de señalización que terminan condicionando en su conjunto al comportamiento de las células neoplásicas y consecuentemente, se traducen en los resultados patológicos observados en los pacientes.[12] A diferencia de los enfoques reduccionistas tradicionales que se centran en la manipulación de un gen o proteína (por ejemplo, supresor de tumores u oncogén), la biología de sistemas integra información de datos multidimensionales en un mapa completo de una estructura biológica. Así, este mapa describe el comportamiento de la célula cancerosa pudiendo predecir el curso natural de la enfermedad y su respuesta a tratamientos precisos y personalizados.[12]

Vale destacar que, lamentablemente, casi el 90% de los estudios farmacogenéticos GWAS que pueden explicar modificaciones en la farmacocinética (ADME) de una droga siguen siendo eurocéntricos.[10] Esto limta la capacidad de descubrir variantes clínicas relevantes en otras poblaciones, lo que permitiría implementar directrices terapéuticas equitativas a nivel global.[10] Por ello es imperiosa la necesidad de aumentar, aunque fuere paulatinamente, las inversiones en investigación en este campo en países de ingresos medios y bajos, si se quiere intentar disminuir esta brecha, ya que de otra forma muchos países continúan viéndose afectados negativamente en la atención de la salud de patologías graves, en particular cuando se trata de poblaciones altamente vulnerables, como por ejemplo la pediátrica.[10]

Por ello, además de perfeccionar procesos tecnológicos, también es crucial maximizar la rentabilidad de la cobertura genómica y avanzar en los ámbitos regulatorios para garantizar altos estándares en la calidad de atención y, por supuesto, la accesibilidad y seguridad del paciente.[3]

FARMACOLOGÍA PERSONALIZADA Y DOSIFICACIÓN DE PRECISIÓN BASADA EN MODELOS

Inmerso en el concepto histórico de monitoreo terapéutico de fármacos (TDM, por *Therapeutic Drug Monitoring*), o en el también clásico de farmacocinética clínica, la optimización farmacológica basada en dosificaciones personalizadas evolucionó desde la investigación, y ya de forma firme e irreversible, a la rutina clínica.[13]

En el ámbito de la investigación aplicada, la farmacometría (disciplina que aplica modelos matemáticos para comprender y cuantificar los efectos de los fármacos) juega un rol fundamental para el desarrollo de nuevas moléculas o la profundización del estudio de otras ya conocidas, ampliando las aplicaciones y personalizando posologías en la farmacoterapia pediátrica.[14] A través de estos estudios es posible conocer qué variables afectan a los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de un fármaco en un grupo específico de pacientes, así como en que magnitud lo hacen.[13]
La Medicina de Precisión Basada en Modelos (MIPD, por *Model Informed Precisión Dosing*) representa un

escalón fundamental en este proceso evolutivo del conocimiento, que usa modelos matemáticos (es decir, fórmulas que describen y ayudan a explicar matemáticamente el comportamiento de sistemas complejos, por ejemplo en el campo de la biología y la medicina) para predecir la respuesta de un paciente a un tratamiento.[13,14] Si esto se integra con el análisis de grandes cantidades de datos (*big data*) y además con tecnologías como el aprendizaje automático y la inteligencia artificial, puede esperarse que no solo se agilicen procesos como el de la toma de decisiones diagnósticas, sino que a la vez se pueden observar perspectivas valiosas sobre la eficacia potencial de diversas terapias en muy diversas especialidades del campo médico.[15]
La MIPD utiliza modelos matemáticos y simulaciones que integran información de pacientes, medicamentos y enfermedades para predecir la respuesta individual a un tratamiento, personalizando la medicina de precisión.[16]

En comparación con el uso empírico (clásico-tradicional) de fármacos que no usa este tipo de recursos, la MIPD es una forma moderna de abordaje farmacoterapéutico que mejora el perfil de respuesta basado en características fisiopatológicas, genéticas, y ambientales en una variedad importante de aspectos como la seguridad, la efectividad, el uso racional de recursos y la adherencia a los tratamientos.[17] Además, la MIPD mejora sus prestaciones al incluir desarrollos estadísticos (por ej. estimaciones Bayesianas) que resultan fundamentales para minimizar puntos críticos de incertidumbre en sus análisis inferenciales, disminuyendo significativamente la probabilidad de aparición de eventos adversos, así como aumentando la probabilidad de obtener el efecto terapéutico deseado.[13,16,18]

Además, hoy existe la posibilidad de implementar modelos - desarrollados a partir de investigaciones farmacométricas poblacionales - en software específicos que sirven como herramientas para dosificar en forma precisa aquellos fármacos de manejo complejo en pacientes críticos, especialmente en pediatría.[13,16]

La MIPD (todavía referida simplemente como TDM en mucha bibliografía científica) es necesaria para muchos tipos de fármacos en diferentes situaciones, pero se hace hincapié en este tipo de práctica clínica cuando se tratan pacientes críticos y/o con condiciones fisiopatológicas complejas que deben recibir fármacos de estrecho margen terapéutico (Tabla 1).[13,16,19]

Tabla 1. Ejemplos de Algunos Fármacos que Requieren de MIPD en la Rutina Clínica.

Grupo Farmacológico	Fármacos
Antineoplásicos	metotrexato, 5-fluorouracilo, busulfán, carboplatino
Antimicrobianos	vancomicina, gentamicina, amikacina, tobramicina, voriconazol, posaconazol, itraconazol
Inhibidores del factor de necrosis tumoral	infliximab, adalimumab
Inmunosupresores	ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, ácido micofenólico (micofenolato mofetilo/sódico)
Antiepilépticos	ácido valproico, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína
Otros	litio, lidocaína, digoxina, teofilina/aminofilina

CONCLUSIONES

La medicina personalizada de precisión se ha vuelto crucial, particularmente en el tratamiento pediátrico, donde se enfocan y abordan de manera específica las condiciones especiales de este grupo etario altamente vulnerable. Además, el uso de enfoques basados en la inteligencia artificial y en el aprendizaje automático (*machine learning*) para respaldar la investigación y la clínica está aumentando considerablemente, y aunque sus aplicaciones en dosificación de precisión apenas comienzan a ser evaluadas y aplicadas, las ventajas se muestran extremadamente útiles y esperanzadoras.[20]

Por otro lado, educar a los profesionales de la salud en todos estos temas es fundamental para poder aprovechar los avances científicos en farmacogenética, farmacogenómica y MIPD, que es gran parte de la base sobre la cual la medicina de precisión redimensionará la forma en la que se aborden los diagnósticos y tratamientos de numerosas enfermedades complejas.[3]

Finalmente, en términos de proyección histórica, estos desarrollos prometen un futuro tan promisorio como emocionante. La capacidad para optimizar tratamientos basándose en la combinación de datos poblacionales e individuales de cada paciente podrá marcar un hito en la efectividad y seguridad de las intervenciones médicas, consolidando la medicina personalizada de precisión como pilar fundamental en la prestación de una atención de mucha mejor calidad y definiendo una nueva era en la medicina moderna.

REFERENCIAS

1. Hodson R. Precision medicine. Nature. 2016 Sep 8;537(7619):S49. doi: 10.1038/537S49a. PMID: 27602738.

2. Barrett JS. Paediatric models in motion: requirements for model-based decision support at the bedside. Br J Clin Pharmacol. 2015 Jan;79(1):85-96. doi: 10.1111/bcp.12287. PMID: 24251868; PMCID: PMC4294079.

3. Ashley EA. Towards precision medicine. Nat Rev Genet. 2016 Aug 16;17(9):507-22. doi: 10.1038/nrg.2016.86. PMID: 27528417.

4. Aguilar Ituarte F. Medicina de precisión. Acta Pediátrica de México 2023; 44(6): 499-500.

5. Ginsburg GS, Phillips KA. Precision Medicine: From Science To Value. Health Aff (Millwood). 2018 May;37(5):694-701. doi: 10.1377/hlthaff.2017.1624. PMID: 29733705; PMCID: PMC5989714.

6. Regierer B, Zazzu V, Sudbrak R, Kühn A, Lehrach H. Future of medicine: models in predictive diagnostics and personalized medicine. Adv Biochem Eng Biotechnol. 2013;133:15-33. doi: 10.1007/10_2012_176. PMID: 23463359.

7. Ochoa-Mazarro, Dolores. (2023). La medicina personalizada: ¿metaverso o realidad?. Revista de la Sociedad Española del Dolor, 30(2), 65-67. Epub 05 de febrero de 2024. https://dx.doi.org/10.20986/resed.2023.4100/2023.

8. Vears DF, Ayres S, Boyle J, Mansour J, Newson AJ. Human Genetics Society of Australasia Position Statement: Predictive and Presymptomatic Genetic Testing in Adults and Children. Twin Research and Human Genetics. 2020;23(3):184-189. doi:10.1017/thg.2020.51.

9. Ben Hassine K, Ceppi F, Baleydier F, Von Bueren AO, Beck Popovic M, Ansari M. Médecine de précision dans le traitement des cancers pédiatriques [Precision medicine in the treatment of pediatric cancers]. Rev Med Suisse. 2023 Feb 22;19(815):380-387. French. doi: 10.53738/REVMED.2023.19.815.380. PMID: 36815329.

10. Auwerx C, Sadler MC, Reymond A, Kutalik Z. From pharmacogenetics to pharmaco-omics: Milestones and future directions. HGG Adv. 2022 Mar 16;3(2):100100. doi: 10.1016/j.xhgg.2022.100100. PMID: 35373152; PMCID: PMC8971318.auw.

11. Elzagallaai A, Barker C, Lewis T, Cohn R, Rieder M. Advancing Precision Medicine in Paediatrics: Past, present and future. Camb Prism Precis Med. 2023 Jan 10;1:e11. doi: 10.1017/pcm.2022.14. PMID: 38550924; PMCID: PMC10953768.

12. Gonzalez-Angulo AM, Hennessy BT, Mills GB. Future of personalized medicine in oncology: a systems biology approach. J Clin Oncol. 2010 Jun 1;28(16):2777-83. doi: 10.1200/JCO.2009.27.0777. Epub 2010 Apr 20. PMID: 20406928; PMCID: PMC2881854.

13. Cáceres Guido P, Humberto Pavan C, Otamendi E, Bramuglia GF. Principios de estadística Bayesiana y su relación con la farmacocinética aplicada [Principles of Bayesian statistics and its relationship with applied pharmacokinetics]. Rev Chil Pediatr. 2020 Oct;91(5):828-837. Spanish. doi: 10.32641/rchped.vi91i5.1594. PMID: 33399649.

14. Meesters K, Balbas-Martinez V, Allegaert K, Downes KJ, Michelet R. Personalized Dosing of Medicines for Children: A Primer on Pediatric Pharmacometrics for Clinicians. Paediatr Drugs. 2024 May 16. doi: 10.1007/s40272-024-00633-x. Epub ahead of print. PMID: 38755515.

15. Hulsen T, Jamuar SS, Moody AR, Karnes JH, Varga O, Hedensted S, Spreafico R, Hafler DA, McKinney EF. From Big Data to Precision Medicine. Front Med (Lausanne). 2019 Mar 1;6:34. doi: 10.3389/fmed.2019.00034. PMID: 30881956; PMCID: PMC6405506.

16. Pérez-Blanco JS, Lanao JM. Model-Informed Precision Dosing (MIPD). Pharmaceutics. 2022 Dec 6;14(12):2731. doi: 10.3390/pharmaceutics14122731. PMID: 36559225; PMCID: PMC9780803.

17. Hu K, Fu M, Huang X, He S, Jiao Z, Wang D. Editorial: Model-informed drug development and precision dosing in clinical pharmacology practice. Front Pharmacol. 2023 Jun 30;14:1224980. doi: 10.3389/fphar.2023.1224980. PMID: 37456757; PMCID: PMC10348903.

18. Al-Metwali B, Mulla H. Personalised dosing of medicines for children. J Pharm Pharmacol. 2017 May;69(5):514-524. doi: 10.1111/jphp.12709. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28266713.

19. Samuels A, Whaley KG, Minar P. Precision Dosing of Anti-TNF Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Curr Gastroenterol Rep. 2023 Nov;25(11):323-332. doi: 10.1007/s11894-023-00895-4. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37695555; PMCID: PMC10865142.

20. Poweleit EA, Vinks AA, Mizuno T. Artificial Intelligence and Machine Learning Approaches to Facilitate Therapeutic Drug Management and Model-Informed Precision Dosing. Ther Drug Monit. 2023 Apr 1;45(2):143-150. doi: 10.1097/FTD.0000000000001078. Epub 2023 Feb 3. PMID: 36750470; PMCID: PMC10378651.

ARCHIVOS
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
DE MÉXICO

GUÍA PARA AUTORES.

Publicación Oficial de la Confederación Nacional de Pediatría de México y considerará 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 por encargo 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, descriptivos, longitudinales, casos y controles, estudios de cohorte, ensayos controlados, meta-análisis, revisión sistemática, ensayos clínico-controlados, En esta sección, los trabajos (sin incluir resumen, bibliografía, tablas y pies de figuras) no tienen límite de extensión. Deben incluir: Título, resumen, palabras clave, título en inglés, Abstract, key words, introducción, material y métodos, tipo de estudio, análisis estadístico, resultados, conclusiones y discusión. Mínimo 20 citas bibliográficas.

c) ARTICULOS DE REVISION

Estos artículos serán solicitados por el comité editorial y abordarán temas de importancia a la pediatría. Deberán incluir: Título, resumen, palabras clave, título en inglés, abstract, key words y redactarlo con su debida introducción y objetivo, desarrollando la revisión con orden, por temas y subtemas, conclusiones y panorama actual de la investigación con nuevas aportaciones. Mínimo 30 citas bibliográficas.

d) CASOS CLÍNICOS

Descripción de casos clínicos de excepcional observación que suponga una aportación importante al conocimiento de la enfermedad. La extensión máxima del texto completo (incluido el resumen) es de 2000 palabras, el número de citas bibliográficas será de mínimo 10 y máximo 20 referencias, deberá contener un máximo de 4 figuras y tablas, en formato jpg, png o tiff. 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.

e) IMÁGENES EN PEDIATRÍA

En el caso de las imágenes en pediatría, se deberá enviar máximo de dos figuras en formato jpg, png o tiff. 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.

f) PEDIATRÍA BASADA EN EVIDENCIA

En esta sección se publicarán normas nacionales o trabajos de la CONAPEME que tengan influencia en la evidencia presentada, así como tópicos abordados críticamente en la relación a artículos relevantes publicados en otras revistas pediátricas, pero que tengan una revisión y análisis crítico 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 a 15 ni ser menor de 10. Es recomendable que el número de firmantes no sea superior a 3.

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 INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE MÉXICO 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 en formato jpg, png o tiff. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a cuatro.

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, así como que aprueban el texto final sea publicada 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.

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 mismo que considere 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 48 horas siguientes a su recepción. Compruebe el contenido de su envío: página titular incluyendo: título, lista de autores cargo y adscripciones, nombre y dirección del centro, financiación, teléfono, e- mail, 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), figuras en JPG o TIFF, tablas, figuras identificadas.

Enviar trabajos a:
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.

Enviar en formato de Word, letra Arial 12, espacio 1.5, márgenes inferior y superior 2 cm, derecha e izquierda 3 cm.

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.

-Título abreviado: no más de 40 letras

- La lista de autores debe de ir en el mismo orden en el que deben aparecer 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 bibliográficas en las que se encuentra la revista.

- Adscripción y cargo: de autores y dirección completa del mismo. Se marcarán con números arábigos consecutivos en superíndice.

-Si el trabajo ha sido financiado debe incluirse el origen y numeración de dicha financiación, así como cualquier conflicto de interés.

- Presentación previa en reuniones, congresos o simposios, con nombre, ciudad y fecha.

-Nombre, dirección, número de teléfono y e-mail del autor al que debe de dirigirse la correspondencia.

-Recuento de palabras del texto propiamente dicho, excluyendo resúmenes, bibliografía, tablas y pies de figuras.

-Fecha de envío.

2. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Se incorporará resumen estructurado de 250 palabras a los trabajos originales con los siguientes apartados: introducción, material o pacientes y métodos, resultados 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 deberá incluir de 3 a 5 palabras clave al final de la página donde figure el resumen. Deberá 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 y 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, dosis/kg/día y si es posible tiempo de administración, 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. Los resultados de laboratorio deben incuri las unidades de medida. Evite redacción estilo nota médica.

4. BIBLIOGRAFÍA

Las citas bibliográficas deben ser numeradas consecutivamente por orden de aparición en el texto en superíndice con números arábigos, después de punto y sin paréntesis. 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", "cometido 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. El formato de las imágenes debe de ser en JPG.

6. FIGURAS

Tanto se trate de 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, 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, 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.