

Acta *Pediátrica* *de México*

Volumen 42 Número 1
enero-febrero, 2021
ISSN 01862 391
e-ISSN 2395-8235

ARTÍCULOS ORIGINALES

Desarrollo y validación de una calculadora de riesgo de sepsis neonatal por bacterias gramnegativas mediante parámetros hematológicos

Atención de pacientes con errores innatos del metabolismo durante la pandemia de COVID-19 en México: importancia de la telemedicina

CASO CLÍNICO DE INTERÉS ESPECIAL

Síndrome de Kinsbourne: caso clínico pediátrico

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Galactosemia: revisión de la bibliografía

CRITERIO PEDIÁTRICOS

Medidas generales en Dermatología

Manifestaciones clínicas no respiratorias, secundarias a infección por SARS-CoV-2 en niños

Acta *P*ediátrica *de México*

Volumen 42 Número 1
enero-febrero, 2021

ISSN 01862 391
e-ISSN 2395-8235



Editor emérito†

Dr. Jorge Espino Vela

Editor en jefe

Dr. Carlos López Candiani

Editora ejecutiva

Psic. Cinthya Tapia Ponce

Corrección de estilo y asistente editorial

Mtro. Edgar Rivas Zúñiga

Comité Editorial y de Arbitraje

- Dr. Ricardo Acosta Rodríguez, Hospital Ángeles Torreón, Ciudad de Torreón
- Dr. Carlos Baeza Herrera, Hospital General Guadalupe Victoria, Texcoco, Estado de México
- Dra. Eulalia Baselga Torres, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España
- Dra. Vanessa Bosch Canto, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México
- Dr. Eduardo Bracho Blanchet, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México
- MD Antonio Gabriel Cabrera, Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine Houston, TX, USA
- MD. PhD José Antonio Castro Rodríguez, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile
- Dr. Hugo Ceja Moreno, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México
- Dr. Enrique Chacón Cruz, Hospital General de Tijuana, Tijuana, B. C.
- MD, PhD Antonio Condino Neto, Institute of Biomedical Sciences, University of Sao Paulo
- Dr. Alberto Contreras Verduzco, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México
- Dr. Eduardo de la Teja Ángeles, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México
- Dr. Luis de la Torre Mondragón, University of Pittsburgh Medical Center at Children's Hospital of Pittsburgh, Pensilvania, USA
- Dr. Jesús de Rubens Figueroa, Instituto Nacional de Pediatría, Cd. de México
- Dra. Carola Durán McKinster, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México
- Dra. Nuria Francisco Revilla Estivill, Hospital Médica Sur, Ciudad de México
- Dr. Silvestre Frenk, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México
- Dr. Silvestre García de la Puente, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México
- Dr. Arturo Gómez Pedrosó Balandrano, Hospital López Mateos ISSSTE, Ciudad de México
- Dra. Ariadna González del Ángel, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México
- Dr. José Francisco González Zamora, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México
- Dr. Hugo Juárez Olguín, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México
- Dr. Ismael Lares Asseff, Instituto Politécnico Nacional, Durango, Durango
- Dr. Pablo Lezama del Valle, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México
- Dr. José Luis Mayorga Butrón, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México
- Dra. Diana Molina Valdespino, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México
- Dra. Verónica Fabiola Morán Barroso, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México
- Dr. José Martín Palacios Acosta, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México
- Dra. Marcia Rosario Pérez Dosal, Hosp. Gral. Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México
- Dr. Manuel Pombo Arias, Universidad de Santiago de Compostela, España
- Dr. Rodolfo Rivas Ruiz, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México
- Dr. Iván Rolando Rivera González, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México
- Dra. Patricia Saltigeral Simental, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México
- Dra. Karla Alejandra Santos Jasso, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México
- Dra. Ana Luisa Sesman Bernal, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México
- Dr. Mario Soto Ramos, Hosp. Infantil de Especialidades Chihuahua, Chihuahua, México
- MD, Ph. D. Ftos Margarita Terán García, University of Illinois at Urbana-Champaign, Chicago, Illinois, USA
- Dra. Gabriela Tercero Quintanilla, Hosp. Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México
- Dra. Atlántida Margarita Raya, Hosp. Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México
- Dr. Manuel Gil Vargas, Hospital General de Puebla Eduardo Vázquez Navarro, Puebla, México
- Dra. Marcela Vela Amieva, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México
- Dr. Salvador Villalpando Carrión, Hospital Infantil de México, Ciudad de México
- Dra. Dina Villanueva García, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México
- Dra. Emiy Yokoyama Rebollar, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México
- Dra. Martha Margarita Zapata Tarres, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México
- Dra. Flora Zárate Mondragón, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Editores Asociados

Dr. Raúl Calzada León

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Dra. Sara Frías Vázquez

Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM, Ciudad de México.

Dra. María del Carmen Sánchez Pérez

Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México.

Encargados de sección

Artículos originales

Dr. Marcelino Esparza Aguilar,

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Casos clínicos de interés especial

Dra. Karla Alejandra Santos Jasso,

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Caso de sesión anatomoclínica

Dra. Cecilia Ridaura Sanz,

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Artículos de revisión

Dr. Francisco Espinosa Rosales,

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Criterios pediátricos

Dra. Rosalía Garza Elizondo,

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Acta Pediátrica de México es el Órgano Oficial del Instituto Nacional de Pediatría. Revista bimestral. Editor responsable: Dr. Carlos López Candiani. Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción parcial o total de este número sólo podrá hacerse previa autorización del editor en jefe. Toda correspondencia relacionada con el contenido y suscripciones deberá dirigirse al editor en jefe.

Correo electrónico: editor@actapediatrica.org.mx

Acta Pediátrica de México: Certificado de Licitud de Título número 2860. Certificado de Licitud de Contenido número 1833. Registro de Reserva del Derecho de Autor número 04-1986-000000000264-102. Autorizada como Publicación Periódica por Sepomex; Registro núm. PP09-1503. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica.html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>), en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MedicLatina) y en Scopus. Publicación realizada, comercializada y distribuida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). Cerrada de Antonio Maceo 68, colonia Escandón, 11800 Ciudad de México. Teléfono: 5678-2811.

Para todo asunto relacionado con las suscripciones dirigirse a: Instituto Nacional de Pediatría, Oficina de Publicaciones Médicas. Insurgentes Sur 3700-C, colonia Insurgentes Cuicuilco. Teléfono directo: 9150-6229; conmutador: 1084 0900, extensión 1112.



Instituto Nacional de Pediatría
Acta Pediátrica de México

CUERPO DE GOBIERNO

Dirección General

Dr. Alejandro Serrano Sierra

Dirección de Investigación

Dra. Ma. Dolores Correa Beltrán

Dirección Médica

Dra. Mercedes Macías Parra

Dirección de Administración

Lic. Eduardo Muñoz Moguel

Dirección de Enseñanza

Dr. José N. Reynés Manzur

Dirección de Planeación

L. E. Agustín Arvizu Álvarez

Acta Pediátrica de México

Volumen 42, Número 1, enero-febrero 2021

CONTENIDO

CONTENTS

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 1 **Desarrollo y validación de una calculadora de riesgo de sepsis neonatal por bacterias gramnegativas mediante parámetros hematológicos**
Juan José Aguilar-Lugo-Gerez, Carmen Gabriela Aguilar-López-Escalera, José Luis Arredondo-García, José Humberto Medina-Cortina
- 11 **Atención de pacientes con errores innatos del metabolismo durante la pandemia de COVID-19 en México: importancia de la telemedicina**
Sara Guillén-López, Lizbeth López-Mejía, Rosa Itzel Carrillo-Nieto, Isabel Ibarra-González, Leticia Belmont-Martínez, Marcela Vela-Amieva

CASO CLÍNICO DE INTERÉS ESPECIAL

- 21 **Síndrome de Kinsbourne: caso clínico pediátrico**
Alicia Martínez-Sebastián, David Ainsa-Laguna, Sara Hernández-Muela

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 27 **Galactosemia: revisión de la bibliografía**
Celenia Godoy-Salgado, Alejandra Sabillón-Mendoza, Flora Zárate-Mondragón, Erick Toro-Monjaraz, José Cadena-León, Karen Ignorosa-Arellano, Alejandro Loredó-Mayer, Roberto Cervantes-Bustamante, Jaime Ramírez-Mayans

CRITERIO PEDIÁTRICOS

- 44 **Medidas generales en Dermatología**
Luis Ángel Pérez-Buenfil, Luz Orozco-Covarrubias, Marimar Sáez-de Ocariz
- 48 **Manifestaciones clínicas no respiratorias, secundarias a infección por SARS-CoV-2 en niños**
Armando Reyes-Cadena

ORIGINAL ARTICLES

- 1 **Development and validation of a risk calculator of neonatal sepsis caused by Gram-negative bacteria based on hematological parameters**
Juan José Aguilar-Lugo-Gerez, Carmen Gabriela Aguilar-López-Escalera, José Luis Arredondo-García, José Humberto Medina-Cortina
- 11 **Care of patients with inborn errors of metabolism during the COVID-19 pandemic in Mexico: importance of telemedicine**
Sara Guillén-López, Lizbeth López-Mejía, Rosa Itzel Carrillo-Nieto, Isabel Ibarra-González, Leticia Belmont-Martínez, Marcela Vela-Amieva

CLINICAL CASE OF SPECIAL INTEREST

- 21 **Kinsbourne syndrome: pediatric clinical case**
Alicia Martínez-Sebastián, David Ainsa-Laguna, Sara Hernández-Muela

REVIEW ARTICLE

- 27 **Galactosemia: literature review**
Celenia Godoy-Salgado, Alejandra Sabillón-Mendoza, Flora Zárate-Mondragón, Erick Toro-Monjaraz, José Cadena-León, Karen Ignorosa-Arellano, Alejandro Loredó-Mayer, Roberto Cervantes-Bustamante, Jaime Ramírez-Mayans

PEDIATRICS CRITERIA

- 44 **General measures in Dermatology**
Luis Ángel Pérez-Buenfil, Luz Orozco-Covarrubias, Marimar Sáez-de Ocariz
- 48 **Non-respiratory clinical manifestations, secondary to SARS-CoV-2 infection in children**
Armando Reyes-Cadena

Desarrollo y validación de una calculadora de riesgo de sepsis neonatal por bacterias gramnegativas mediante parámetros hematológicos

Development and validation of a risk calculator of neonatal sepsis caused by Gram-negative bacteria based on hematological parameters

Juan José Aguilar-Lugo-Gerez, Carmen Gabriela Aguilar-López-Escalera, José Luis Arredondo-García, José Humberto Medina-Cortina

Resumen

ANTECEDENTES: La sepsis neonatal por bacterias gramnegativas tiene alta mortalidad; el tratamiento antibiótico empírico puede conducir a desenlaces adversos si es insuficiente o excesivo.

OBJETIVO: Desarrollar y validar una calculadora capaz de estimar la probabilidad de que el agente causal de la sepsis neonatal sea una bacteria gramnegativa, con la aplicación de parámetros hematológicos medidos en el momento de la sospecha clínica.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal y retrospectivo. Se analizaron los expedientes de los pacientes hospitalizados entre los años 2002 a 2019 en el Instituto Nacional de Pediatría, con diagnóstico de sepsis neonatal comprobada por cultivo. Para identificar los parámetros hematológicos asociados con la sepsis neonatal causada por bacterias gramnegativas, se aplicó la técnica estadística de regresión logística binaria y como método de validación cruzada se utilizó el remuestreo de K-iteraciones.

RESULTADOS: Se identificaron 103 casos de sepsis neonatal comprobada por cultivo, a quienes se practicó una biometría hemática en el momento de la sospecha clínica. La sepsis neonatal causada por bacterias gramnegativas fue predicha por la edad, anemia, concentración media de hemoglobina corpuscular, recuento plaquetario y leucocitario y volumen plaquetario medio. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el sexo femenino y la sepsis neonatal por *Staphylococcus* coagulasa negativo [OR = 2.11, IC95%: 1.08-4.11], trombocitopenia y sepsis neonatal de aparición tardía [OR = 2.1, IC95%: 1.71-2.58], anemia y sepsis neonatal por enterobacterias [OR = 3.27, IC95%: 1.22-8.76], trombocitopenia y sepsis neonatal por enterobacterias [OR = 3.62, IC95%: 1.28-10.17], y trombocitopenia con sepsis neonatal por *Staphylococcus* coagulasa negativo [OR=0.23, IC95%: 0.09-0.56].

CONCLUSIONES: Mediante la utilización de parámetros hematológicos medidos al momento de la sospecha clínica de sepsis neonatal es posible predecir la probabilidad de que el agente causal sea una bacteria gramnegativa.

PALABRAS CLAVE: Sepsis neonatal; bacterias gramnegativas; tratamiento antibiótico; modelos logísticos; anemia; trombocitopenia.

Abstract

BACKGROUND: Neonatal sepsis due to Gram-negative bacteria has a high mortality, and its empirical antibiotic treatment can lead to adverse results if it turns out to be insufficient or excessive.

OBJECTIVE: The aim of this study was to develop and validate a calculator capable of estimating the probability that the causative agent of neonatal sepsis is a Gram-negative bacteria, using hematological parameters measured at the time of clinical suspicion.

MATERIAL AND METHODS: In this retrospective cross-sectional study, we conducted an analysis of hospitalized patients with culture-proven neonatal sepsis at our institution between 2002 and 2019. Binary logistic regression was used to identify hematological parameters associated with neonatal sepsis due to gram-negative bacteria, and a K-fold resampling method was used for cross-validation.

Adscritos a la Unidad de Investigación Clínica.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 6 de agosto 2020

Aceptado: 12 de noviembre 2020

Correspondencia

Juan José Aguilar Lugo Gerez
juanjaguilarg@icloud.com

Este artículo debe citarse como:

Aguilar-Lugo-Gerez JJ, Aguilar-López-Escalera CG, Arredondo-García JL, Medina-Cortina JH. Desarrollo y validación de una calculadora de riesgo de sepsis neonatal por bacterias gramnegativas mediante parámetros hematológicos. Acta Pediatr Méx 2021; 42 (1): 1-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.18233/APM-42No1pp1-102131>

RESULTS: We identified 103 cases of culture-proven neonatal sepsis that underwent a complete blood count performed at the time of clinical suspicion. Sepsis due to gram-negative bacteria was predicted by age, anemia, mean corpuscular hemoglobin concentration, platelet count, mean platelet volume and white blood cell count. We also found statistically significant associations between female sex and neonatal sepsis due to Coagulase Negative Staphylococci [OR = 2.11, 95%CI 1.08-4.11], thrombocytopenia and late-onset neonatal sepsis [OR = 2.1, 95%CI 1.71-2.58], anemia and neonatal sepsis due to enterobacteria [OR=3.27, 95%CI 1.22-8.76], thrombocytopenia and neonatal sepsis due to enterobacteria [OR=3.62, 95%CI 1.28-10.17], and thrombocytopenia with neonatal sepsis due to Coagulase Negative Staphylococci [OR = 0.23, 95%CI 0.09-0.56].

CONCLUSIONS: By employing hematological parameters measured at the time of clinical suspicion of NS, it is possible to predict the probability that the causative agent is a Gram-negative bacteria.

KEYWORDS: Neonatal sepsis; Gram-negative Bacteria; Antibiotic treatment; Logistic Models; Anemia; Thrombocytopenia.

ANTECEDENTES

Con alrededor de 400,000 muertes anuales, la sepsis neonatal constituye la principal causa de muerte en recién nacidos y la tercera en menores de 5 años.¹ En México, los bacilos gramnegativos son responsables de hasta un 40% de los casos confirmados por cultivo.² La sepsis neonatal causada por estos agentes tiene un curso clínico más acelerado, pues llega a provocar la muerte en las primeras 48 horas, incluso en 27% de los casos; mientras que solo 2% de las infecciones causadas por bacterias grampositivas u hongos tiene una evolución similar.³

Respuesta inflamatoria inducida por la sepsis neonatal

Uno de los desencadenantes más importantes de la respuesta inflamatoria durante las infecciones bacterianas es el reconocimiento, por parte de células del sistema inmunológico, de sustancias liberadas al medio por los microorganismos. Estas sustancias suelen ser componentes de la pared bacteriana, como el lipopolisacárido que forma parte de la membrana externa de las bacterias gramnegativas, y el peptidoglicano y ácido lipoteicoico que componen la pared de las bacterias grampositivas.^{4,5}

El reconocimiento inicial de estas sustancias por monocitos y macrófagos sucede mediante su

unión a receptores de patrones (PRR) moleculares asociados con patógenos (PAMP). Estos receptores, entre los que destacan los receptores tipo Toll (TLR), tienen afinidad por una amplia variedad de sustancias microbianas.⁶ El lipopolisacárido es reconocido por el complejo CD14-TLR, mientras que los peptidoglicanos y el ácido lipoteicoico se unen a TLR2 y, en menor medida, a TLR4. Si bien la señalización intracelular de estos receptores comparte ciertas similitudes, pues depende de cinasas de la familia de receptores de IL-1; el TLR4 es capaz de activar vías dependientes e independientes de MyD88, lo que podría explicar la diferencia en la respuesta humoral desencadenada por bacterias grampositivas y gramnegativas. El patrón de citocinas inducido *in vitro* por bacterias gramnegativas consta de TNF- α , IL-1 α , IL-1 β e IL-8, mientras que el desencadenado por bacterias grampositivas se compone de TNF α , IL-1 β , TNF β , IL-4 e IFN- γ .⁴ Además, en estudios *in vivo* se ha documentado una concentración mayor de mediadores de la inflamación como PCR e IL-6 durante la sepsis causada por bacterias gramnegativas.⁷

Cambios en parámetros hematológicos durante la sepsis neonatal

El mecanismo que origina el descenso de la hemoglobina durante las infecciones sistémicas comprende la inhibición del transporte reticuloendotelial de hierro y una disminución de

la sensibilidad medular a la eritropoyetina. En ocasiones, con la aparición de coagulación intravascular diseminada se añade un componente hemolítico microangiopático.⁶

La trombocitopenia tiene un mecanismo eminentemente periférico, que implica un incremento en el consumo plaquetario causado por mayor reactividad y adhesividad que, en ocasiones, se acompaña de un mecanismo inmunitario, pues algunos pacientes desarrollan autoanticuerpos contra receptores plaquetarios, como la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ y la glicoproteína Ib/IX. Además, cuando se desencadena coagulación intravascular diseminada, la trombocitopenia se exagera por agregación plaquetaria dependiente de la coagulación a través de la activación de los receptores activados por proteasas.^{6,8} La trombocitopenia es más frecuente en los casos de sepsis neonatal causados por bacterias gramnegativas.⁹

En varios estudios se ha observado aumento del volumen plaquetario medio durante la sepsis neonatal. Debido a que el citoplasma de las plaquetas se contrae conforme estas envejecen, se ha planteado la teoría de que tal aumento del volumen plaquetario medio es consecuencia de un incremento en la tasa de recambio plaquetario por efecto del acortamiento de su vida media. También se ha demostrado que la sepsis neonatal por *Staphylococcus* coagulasa negativo provoca mayor incremento del volumen plaquetario medio, aunque se desconocen los factores implicados en este fenómeno.⁹

Si bien la mayor parte de las veces las infecciones sistémicas desencadenan una respuesta hematológica de leucocitosis, es frecuente que la población pediátrica experimente, más bien, una disminución del recuento leucocitario, llegando en ocasiones a la franca leucopenia.⁶ En estudios experimentales se ha observado que durante la inflamación sistémica, inicialmente hay disminución del recuento leucocitario, a expensas de linfocitos y monocitos, seguida de neutrofilia.¹⁰

Es probable que la caída inicial del recuento leucocitario se produzca a consecuencia de una migración leucocitaria hacia el espacio extravascular, mientras que el aumento reactivo posterior de la concentración de neutrófilos resulte del aumento de la tasa de leucopoyesis. Sin embargo, los factores que conducen a la neutropenia en algunos pacientes que cursan con sepsis permanecen poco claros.⁶

Predicción del agente causal de la sepsis neonatal

Debido a la extensa propagación de resistencia a los antimicrobianos, el alcance del tratamiento antibiótico empírico, en la sepsis neonatal causada por bacterias gramnegativas, tiene alta probabilidad de ser insuficiente. Además, la infección que provocan estos agentes se asocia con mayores y más tempranos eventos adversos cuando se permite su libre evolución; puede, incluso, provocar la muerte antes de contar con la confirmación en cultivo. Sin embargo, en la actualidad es indispensable extremar las medidas que limiten la propagación de resistencia a los antimicrobianos, por lo que siempre debe evitarse una cobertura antibiótica empírica excesiva. Es prioritario contar con herramientas que permitan predecir el agente causal desde el momento de la sospecha clínica de sepsis neonatal.

El objetivo de este estudio fue: desarrollar y validar una calculadora capaz de estimar la probabilidad de que el agente causal de la sepsis neonatal sea una bacteria gramnegativa, con la aplicación de parámetros hematológicos medidos en el momento de la sospecha clínica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal y retrospectivo. Se analizaron los expedientes de los pacientes hospitalizados entre los años 2002 a 2019 en el Instituto Nacional de Pediatría, con diagnóstico de sepsis neonatal comprobada por cultivo de acuerdo

con el prefijo P36 de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su 10ª edición (CIE-10). Criterios de inclusión: casos con al menos un hemocultivo positivo, con muestra tomada durante los primeros 30 días de vida.

El análisis se efectuó con el programa IBM SPSS Statistics para Macintosh, versión 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). La edad registrada correspondió a la del momento de la toma de la muestra para el hemocultivo positivo. Los reportes de la biometría hemática utilizados fueron los que tuvieron mayor cercanía con el momento de la toma de muestra para el hemocultivo positivo, en un lapso entre las 72 horas previas y las 24 horas siguientes.

El punto de corte utilizado para definir sepsis neonatal de aparición temprana y tardía fue de 3 días. La anemia, tipo de anemia, policitemia, leucopenia y leucocitosis se definieron según la edad de los pacientes y los valores normales de referencia de los laboratorios de la Clínica Mayo.¹¹ La trombocitopenia se definió como un recuento plaquetario menor a 84,000 y 150,000/ μ L en menores y mayores de 7 días, respectivamente. La trombocitosis se definió como un recuento plaquetario mayor de 478,000 y 400,000/ μ L en menores y mayores de 7 días, respectivamente.¹²

Las asociaciones entre las variables categóricas se calcularon con la prueba de χ^2 de Pearson, y en los casos necesarios se utilizó la prueba exacta de Fisher o la corrección de Yates. El ajuste para la edad se realizó con la prueba de χ^2 de Wald. Puesto que ninguna variable numérica mostró una distribución normal, la asociación con éstas se calculó con las pruebas de U de Mann-Whitney y H de Kruskal-Wallis, según el caso. Para el cálculo de las correlaciones entre las variables numéricas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

Las variables que tuvieron una asociación significativa con la variable de sepsis neonatal

por bacterias gramnegativas se incorporaron al modelo de regresión logística binaria. Posteriormente, se eliminaron e incorporaron nuevas variables utilizando el criterio de la significación de la prueba de χ^2 de Wald. Las variables numéricas que no mostraron una asociación lineal con la función logit se recodificaron en categorías. Para la elección del modelo definitivo se consideró el valor de la R^2 de Nagelkerke y el valor de p de la prueba de Hosmer-Lemeshow. Posteriormente, se buscaron valores extremos mediante el cálculo de los residuos y valores de influencia, y se eliminó del análisis una observación por un valor extremo. La asunción de linealidad se probó, visualmente, graficando los predictores numéricos con la función logit, ajustando para el resto de covariados. Para probar la no colinealidad se calcularon los valores de tolerancia y propios (*eigenvalues*), y para la asunción de normalidad de los residuos se utilizaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. La **Figura 1** muestra el diagrama de flujo de la selección de casos para el modelo.

Para la validación cruzada se aplicó un método de K-iteraciones, se utilizaron diez subconjuntos extraídos mediante muestreo aleatorio, estratificado por la variable de desenlace. La capacidad de discriminación y la calibración del modelo se midieron mediante el cálculo del área bajo la curva de la característica operativa del receptor (ROC) y la prueba de χ^2 de Hosmer-Lemeshow, respectivamente; se utilizó la media de los resultados en los subconjuntos de validación.

La calculadora digital se diseñó mediante la programación de los coeficientes β en el lenguaje JavaScript con el programa Adobe Dreamweaver para Macintosh, versión 12.0.0.5808 (Adobe Inc., San Jose, Calif., USA); y se publicó con acceso abierto en internet (Apéndice A).

En todos los análisis se consideró significativo un valor de $p < .05$.

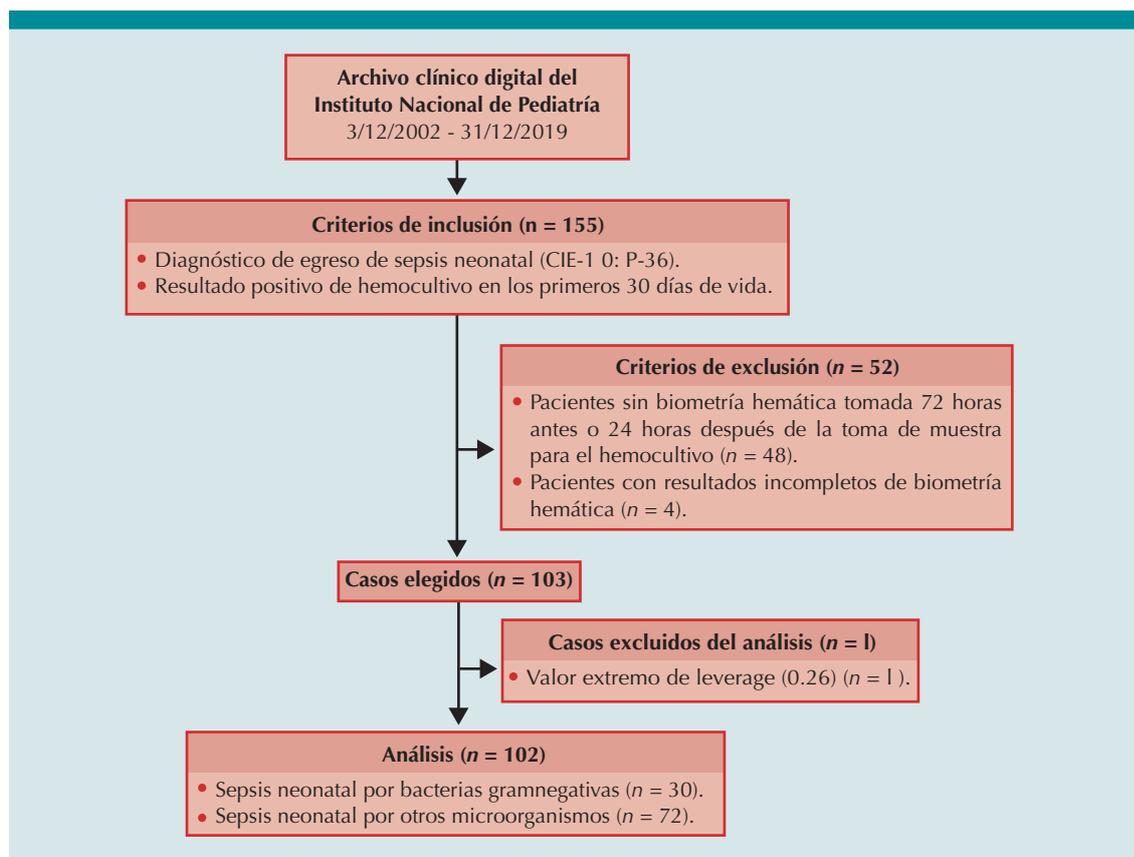


Figura 1. Selección de casos para el modelo predictivo de sepsis neonatal por bacterias gramnegativas.

RESULTADOS

De los 155 casos incluidos, a 48 no se les tomó la biometría hemática en el lapso descrito y 4 tenían reportes incompletos, razón por la que se excluyeron del análisis multivariado, pero no de los análisis bivariados. Los valores del diferencial leucocitario se eliminaron por estar ausentes en la mayoría de los casos. La mediana de edad fue de 14 días, con mínimo de 0.9 y máximo de 29.6 días. El 5.8% (9 de 155) de los casos fueron de sepsis temprana y el restante 94.2% (146 de 155) fueron de sepsis tardía. El 38.1% (59 de 155) de los casos sucedieron en pacientes del sexo femenino, mientras que 61.9% (96 de 155) en pacientes del sexo masculino. La razón de hombres y mujeres, de 1.62:1 fue

significativamente mayor a la razón mundial al nacimiento de 1.05:1 ($p = .004$).¹³ La cantidad de aislamientos de cada microorganismo se muestra en el **Cuadro 1**. En la **Figura 2** se encuentra la distribución de los aislamientos por edad.

La mediana de hemoglobina fue de 12.7 g/dL, con mínimo de 6.8 y máximo de 23 g/dL. El 34.6% (37 de 107) de los pacientes tenía anemia, normocítica en 91.9% de los casos y microcítica en el resto. Solo 1.9% (2 de 107) de los pacientes tuvo poliglobulia. La mediana del recuento plaquetario fue de 132,000/ μ L, con mínimo de 2000 y máximo de 562,000/ μ L. Solo 40.1% de los pacientes tuvieron concentración normal de plaquetas, mientras que 49.5% (53 de 107) y 10.3% (11 de 107) sufrieron trombocitopenia y

trombocitosis, respectivamente. La mediana del recuento leucocitario fue de 12,000/ μL , con mínimo de 700 y máximo de 48,500/ μL . El 12.4% (13 de 105) de los pacientes tuvo leucopenia, mientras que 16.2% (17 de 105) leucocitosis.

Las mujeres tuvieron infecciones por *Staphylococcus coagulasa* negativo con más frecuencia que los hombres, con una razón de momios (RM) ajustada para la edad de 2.11 [IC95%: 1.08-4.11]. La sepsis tardía tuvo una razón de momios de 2.1 de cursar con trombocitopenia [IC95%: 1.71-2.58]. La anemia y la trombocitopenia

Cuadro 1. Prevalencia de los aislamientos microbiológicos por agente

<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	62 de 155 (40%)
<i>S. epidermidis</i>	50 (32.3%)
<i>S. haemolyticum</i>	6 (3.9%)
<i>S. hominis</i>	4 (2.6%)
Otros (<i>S. cohnii</i> , <i>S. simulans</i> , etc.)	2 (1.2%)
Enterobacterias	37 de 155 (23.9%)
<i>K. pneumoniae</i>	15 (9.7%)
<i>E. coli</i>	12 (7.7%)
<i>E. cloacae</i>	5 (3.2%)
<i>S. marcescens</i>	3 (1.9%)
Otros (<i>B. cepacia</i> , <i>K. oxytoca</i> , etc.)	2 (1.2%)
Género <i>Streptococcus</i>	20/155 (12.9%)
Alfahemolítico	15 (9.6%)
Betahemolítico	5 (3.2%)
Hongos	14/155 (9%)
<i>C. albicans</i>	8 (5.2%)
Otros (<i>C. parapsilosis</i> , <i>C. guilliermondii</i> , etc.)	6 (3.9%)
Otros cocos grampositivos	13/155 (8.3%)
<i>S. aureus</i>	7 (4.5%)
<i>Enterococcus</i>	3 (1.9%)
<i>M. luteus</i>	3 (1.9%)
Bacilos gramnegativos no fermentadores	9/155 (5.8%)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (2.6%)
Otros (<i>A. lwoffii</i> , <i>A. xylosoxidans</i> , etc.)	5 (3.2%)

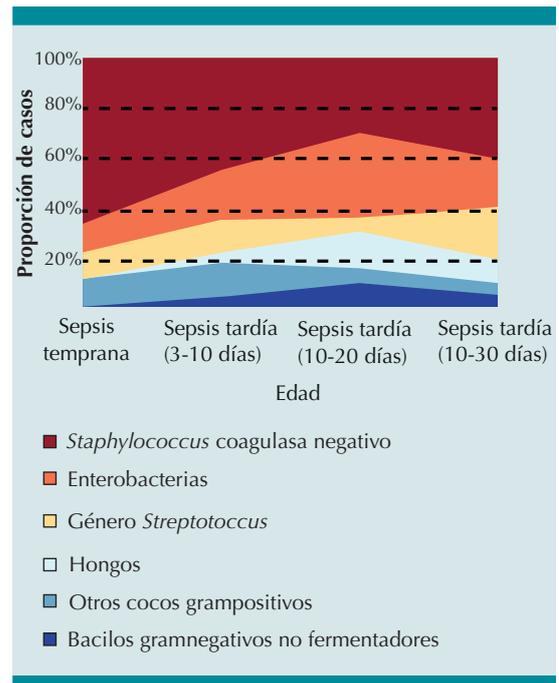


Figura 2. Distribución de los aislamientos microbiológicos por edad.

topenia tuvieron una relación estrecha con las infecciones por enterobacterias. La RM ajustada para la edad de la anemia fue de 3.27 [IC95%: 1.22-8.76] y para la trombocitopenia de 3.62 [IC95%: 1.28-10.17]. Esta última coexistió con una frecuencia mucho menor en los casos de sepsis neonatal por *Staphylococcus coagulasa* negativo, con una RM ajustada para la edad de 0.23 [IC95%: 0.09-0.56]. Los parámetros hematológicos por grupo etiológico se muestran en el **Cuadro 2**.

Las variables edad entre 8 y 17 días, anemia, concentración media de hemoglobina corpuscular menor de 33.5 g/dL, recuento plaquetario menor de 120,000 plaquetas/ μL , volumen plaquetario medio en fl y recuento leucocitario menor a 6000 o mayor a 16,000/ μL se incorporaron al modelo de regresión logística binaria. La R^2 de Nagelkerke fue de 0.615. Los coeficientes β , RM y valores de p de la prueba de χ^2 de Wald

de las variables predictoras se encuentran en el **Cuadro 3**. La **Figura 3** muestra la relación de las variables predictoras con la RM de sepsis neonatal por bacterias gramnegativas.

En el diagnóstico del modelo no se encontró colinealidad. Todos los valores de tolerancia fueron mayores de 0.85 y los valores propios menores de 15. Se introdujeron 5 casos con el desenlace

Cuadro 2. Diferencias entre los casos de sepsis neonatal causados por bacterias grampositivas, gramnegativas y hongos

	Bacterias grampositivas	Bacterias gramnegativas	Hongos	p
Sexo femenino n = 155	36-95 (37%)	18-46 (39%)	5-14 (35%)	.97 *
Sepsis temprana n = 155	87-95 (8%)	1-46 (2%)	0-14 (0%)	
Anemia n = 107	19-63 (30%)	16-31 (51%)	2-13 (15%)	.03 *
Trombocitopenia n = 107	22-63 (34%)	23-31 (74%)	8-13 (61%)	.001 *
Leucopenia n = 105	4-61 (6%)	9-31 (29%)	0-13 (0%)	.02 †
Leucocitosis n = 105	13-61 (21%)	3-31 (9%)	1-13 (7%)	.24 *
Edad n = 155	10.86 (0.9-29.6 ->)	14.89 (2.8-27.4 ->)	16.93 (7.8-25.4 ->)	.14 ‡
Hemoglobina n = 107	13.6 g/dL (7.7-23 ->)	11.7 g/dL (6.8-18 ->)	11.8 g/dL (9.9-13.7 ->)	.003 ‡
Plaquetas n = 107	189,000/μL (4-562 ->)	35,000/μL (2-430 ->)	35,000/μL (16-331 ->)	<.001 ‡
Leucocitos n = 105	12,100/μL (1.7-48.5 ->)	9,900/μL (0.7-36.9 ->)	12,300/μL (9-24.2 ->)	.26 ‡

Notas:

El texto en negritas indica una diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p < .05$.

* χ^2 de Pearson.

|| Casos insuficientes para χ^2 de Pearson.

† χ^2 de Pearson con corrección de Yates.

‡ H de Kruskal-Wallis.

Cuadro 3. Variables predictoras de sepsis neonatal por bacterias gramnegativas

	Coef. β	P*	OR [IC95%]
Edad 8-17 días	1.665	.01	5.287 (1.47-19)
Anemia	1.480	.03	4.394 (1.14-16.9)
Concentración media de hemoglobina corpuscular < 33.5 g/dL	2.388	.002	10.89 (2.4-49.31)
Recuento plaquetario < 120,000/μL	3.449	<.001	31.481 (6.62-149.51)
Volumen plaquetario medio (fl)	-0.762	.005	0.467 (0.27-0.79)
Recuento leucocitario < 6000 o > 16,000/μL	1.883	.006	6.571 (1.70-25.29)
Constante	0.514	.8	1.671

* Prueba de χ^2 de Wald.

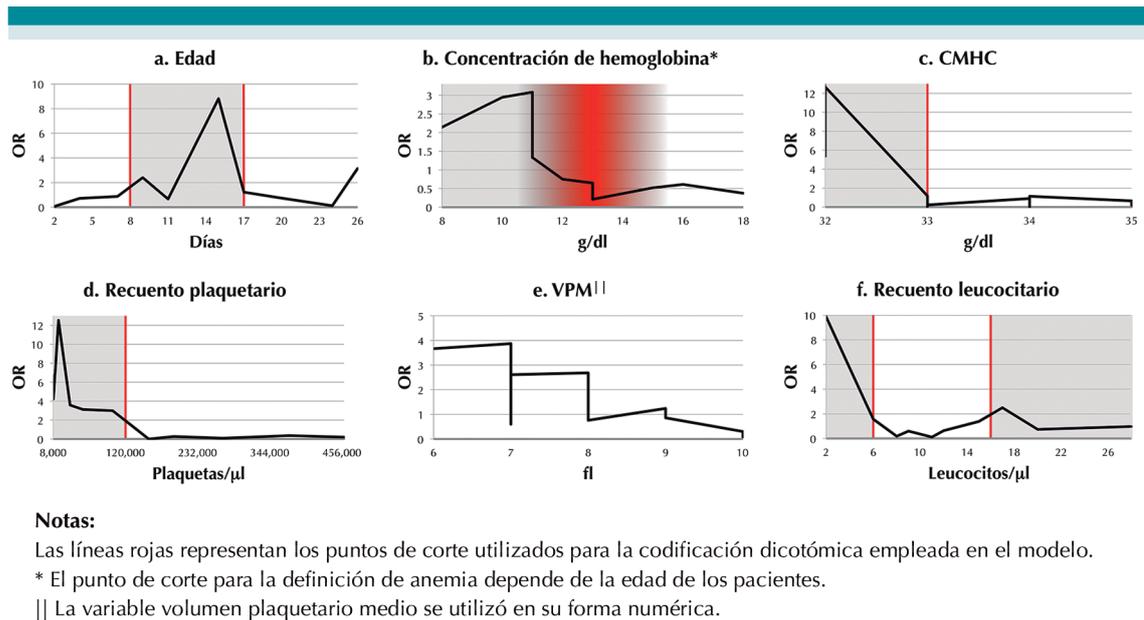
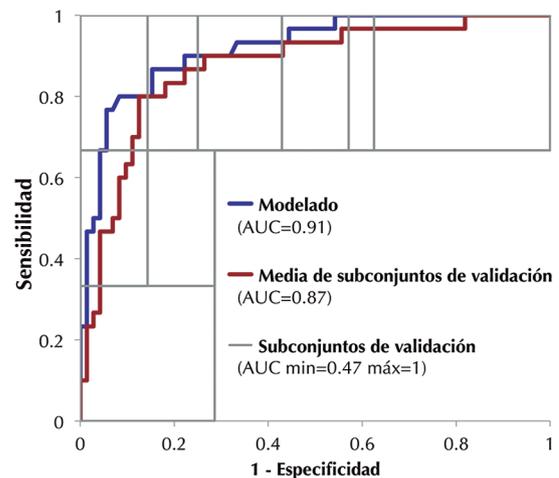


Figura 3. Relación de las variables predictoras, en su forma numérica, con la RM de sepsis neonatal por bacterias gramnegativas, ajustado por el resto de covariados.

menos frecuente por cada predictor utilizado. El único predictor numérico mostró, visualmente, una relación lineal con la función logit, ajustando para el resto de covariados (**Figura 3e**). Los residuos no tuvieron una distribución normal en las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk.

La capacidad de discriminación, medida mediante el área bajo la curva ROC fue de 0.919 ± 0.057 durante el modelado y de 0.87 ± 0.07 en los subconjuntos de validación, con mínimo de 0.47 y máximo de 1 (**Figura 4**). La calibración del modelo, medida con la prueba de χ^2 de Hosmer-Lemeshow persistió no significativa durante la validación, con un valor de p de .958 en el modelado y de .10 en los subconjuntos de validación. En la **Figura 5** se observa la media de la probabilidad pronosticada y observada de sepsis neonatal por bacterias gramnegativas en los subconjuntos de validación.

El enlace web a la calculadora digital se encuentra en el Apéndice A.



Notas:
 AUC: área bajo la curva.
 ROC: característica operativa del receptor.

Figura 4. Curva ROC del modelo predictivo de sepsis neonatal por bacterias gramnegativas.

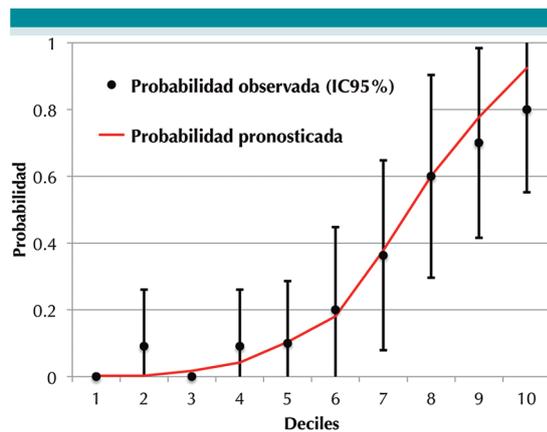


Figura 5. Distribución por deciles de la media de la probabilidad pronosticada y observada de sepsis neonatal por bacterias gramnegativas en los subconjuntos de validación.

DISCUSIÓN

La mayor incidencia de anemia durante la sepsis neonatal causada por microorganismos gramnegativos concuerda con lo reportado en la bibliografía internacional. El descenso de la concentración de hemoglobina corpuscular media, observado en los casos de sepsis neonatal originados por bacterias gramnegativas, puede explicarse por la disminución de la hemoglobina corpuscular debida al aumento del secuestro reticuloendotelial de hierro; o por aumento del volumen corpuscular a causa del incremento en la proporción de reticulocitos circulantes, por la hemólisis.

En los casos de sepsis originada por bacterias gramnegativas se observó un recuento plaquetario menor, así como un descenso del volumen plaquetario medio; este último, además, mostró una relación lineal inversa con la probabilidad de infección por tales microorganismos (**Figura 3e**). Esto sugiere que durante las infecciones sistémicas por microorganismos gramnegativos, a la trombocitopenia periférica inducida por la sepsis se añade un componente central, cuyo efecto es un descenso más profundo del recuento

plaquetario, acompañado de reducción de la proporción de plaquetas jóvenes en la circulación, que ocasiona un descenso del volumen plaquetario medio. El fenómeno contrario parece ocurrir durante la sepsis causada por *Staphylococcus coagulasa negativo*, en la que el descenso del recuento plaquetario quizá se explique por un mecanismo periférico aislado, cuyo efecto es el incremento del volumen plaquetario medio y menor incidencia de trombocitopenia franca.⁹

Este estudio tiene una validez externa limitada por varios factores. Debido a la necesidad de identificación microbiológica, no se incluyeron casos de sepsis con cultivo negativo. Sin embargo, no existe evidencia que sugiera diferencias en las causas de la sepsis con y sin confirmación por cultivo, pues es probable que la carga bacteriana sea el factor que de manera más importante determina el aislamiento.¹⁴ Las causas de la sepsis neonatal varían en función del hospital y del tiempo, y es importante considerar que la población de neonatos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría tiene características muy diversas, que frecuentemente difieren de las de los neonatos atendidos en otros hospitales, pues presentan un espectro de patologías diferente, son objeto de procedimientos invasivos con mayor frecuencia y siempre nacen extramuros. Por esta razón los desenlaces de este estudio podrían no ser aplicables en otros entornos médicos.

Las principales amenazas a la validez interna de este estudio son consecuencia de su naturaleza retrospectiva. No se tiene certeza del momento de inicio de la sospecha clínica de sepsis neonatal, por lo que se tuvo que partir del momento de la toma de muestra para el hemocultivo. Además, existió variabilidad con respecto al momento de la toma de muestra para la biometría hemática, lo que podría modificar los desenlaces debido a los cambios dinámicos en los parámetros hematológicos. Si bien en la práctica es habitual descartar los cultivos que muestran crecimiento de microorganismos

contaminantes, la sepsis neonatal puede originarse por una amplia variedad de bacterias que colonizan la piel. Por eso no fue posible discernir de forma retrospectiva entre el crecimiento por contaminación del medio de cultivo o por una verdadera bacteriemia; por ello se incorporaron al análisis todos los resultados positivos.

La biometría hemática contiene elementos que aportan información del probable microorganismo implicado en la sepsis neonatal. Esta calculadora facilita la tarea de integrar diversos parámetros hematológicos, asignando un peso adecuado a cada uno de ellos y estimando el riesgo de participación de bacterias gramnegativas para asistir en la toma de decisiones. Sin embargo, aún es necesario estudiar los factores que podrían ayudar a pronosticar el patrón de sensibilidad a los antimicrobianos del agente causal, con el objetivo de ajustar más eficazmente el tratamiento empírico con antibióticos en pacientes con sepsis neonatal.

CONCLUSIONES

Mediante la utilización de parámetros hematológicos medidos al momento de la sospecha clínica de sepsis neonatal es posible predecir la probabilidad de que el agente causal sea una bacteria gramnegativa.

Apéndice A

Enlace a la calculadora de sepsis neonatal por bacterias gramnegativas (<http://sepsisneonatal.org>)

REFERENCIAS

- Rodríguez-Weber MA, et al. Neonatal sepsis morbidity and mortality in a tertiary care hospital. *Salud Publica Mex.* 2003; 45 (2): 90-5. doi. 10.1016/s0022-3476(96)70254-8
- Cordova-Flores M. Etiología de la sepsis neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría durante diez años (2002-2012) [Tesis]. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México, 2017.
- Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. *Rev Panam Salud Publica.* 2011; 30 (6): 519-28.
- Feezor RJ, et al. Molecular characterization of the acute inflammatory response to infections with gram-negative versus gram-positive bacteria. *Infect Immun.* 2003; 71 (10): 5803-13. doi. 10.1128/iai.71.10.5803-5813.2003.
- Venkatesh MP, Garcia-Prats JA. Management of neonatal sepsis by Gram-negative pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008; 6 (6): 929-38. doi. 10.1586/14787210.6.6.929.
- Goyette RE, et al. Hematologic changes in sepsis and their therapeutic implications. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004; 25 (6): 645-59. doi. 10.1055/s-2004-860979.
- Abe R, et al. Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Crit Care.* 2010; 14 (2): R27. doi. 10.1186/cc8898.
- François B, et al. Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *Am J Med.* 1997;103(2):114-20. doi. 10.1016/s0002-9343(97)00136-8.
- Guida JD, et al. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics* 2003; 111 (6 Pt 1): 1411-5. doi. 10.1542/peds.111.6.1411.
- Peñailillo A, et al. Haematological and blood biochemical changes induced by the administration of low doses of *Escherichia coli* lipopolysaccharide in rabbits. *Archivos de Medicina Veterinaria* 2016; 48: 315-20.
- Mayo Clinic Laboratories. Rochester: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2013 Jul. Complete Blood Count Normal Pediatric Values; 2014 Ago; [cerca de 1 pantalla]. <http://a1.mayomedicallaboratories.com/webjc/attachments/110/30a2131-complete-blood-count-normal-pediatric-values.pdf>.
- Kliegman RM, et al. Nelson. Tratado de Pediatría. 20 ed. Barcelona: Elsevier, 2016; 4924.
- World Health Organization South-East Asia. Geneva: World Health Organization; 2013 Abr. Sex Ratio; 2013 Abr [citado 2020 Jul 24]; [cerca de 2 pantallas]. http://origin.searo.who.int/entity/health_situation_trends/data/chi/sex-ratio/en/.
- Schelonka RL, et al. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr.* 1996; 129 (2): 275-8. doi. 10.1016/s0022-3476(96)70254-8.

Atención de pacientes con errores innatos del metabolismo durante la pandemia de COVID-19 en México: importancia de la telemedicina

Care of patients with inborn errors of metabolism during the COVID-19 pandemic in Mexico: importance of telemedicine

Sara Guillén-López, Lizbeth López-Mejía, Rosa Itzel Carrillo-Nieto, Isabel Ibarra-González, Leticia Belmont-Martínez, Marcela Vela-Amieva

Resumen

OBJETIVO: Comunicar los desenlaces de la experiencia con la aplicación de algunas herramientas básicas de telemedicina para la atención de pacientes con errores innatos del metabolismo durante la pandemia de COVID-19 y describir la atención presencial llevada a cabo en el mismo periodo, en un centro pediátrico de tercer nivel de atención.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo de pacientes con errores innatos del metabolismo que recibieron atención presencial o mediante herramientas remotas (correos electrónicos o mensajería instantánea por Whats App®) en el Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del Instituto Nacional de Pediatría, del 23 de marzo al 23 de julio del 2020.

RESULTADOS: Se atendieron 117 pacientes con 26 diferentes errores innatos del metabolismo. Se otorgaron 97 consultas presenciales y se enviaron 308 correos electrónicos y 137 mensajes telefónicos. Solo se registró una descompensación metabólica severa en un paciente con acidemia propiónica, que requirió internamiento urgente. No ocurrió ninguna defunción. Siete pacientes fueron de primera vez, 4 de ellos llegaron por tener tamiz neonatal anormal; todos llegaron tardíamente (4-9 meses de edad). Los principales obstáculos detectados para brindar la atención mediante telemedicina fueron la carencia de la plataforma informática respectiva en la institución y de computadoras con internet por parte de los pacientes.

CONCLUSIÓN: Los desenlaces señalan las ventajas de algunas de las herramientas de la telemedicina y revelan la necesidad de contar con una plataforma moderna de telesalud institucional que permita atender e instruir a los pacientes y capacitar al personal de salud implicado en la atención de enfermos con algún error innato del metabolismo.

PALABRAS CLAVE: Telemedicina; errores innatos del metabolismo; errores innatos del metabolismo de los aminoácidos; acidemias orgánicas; SARS-CoV-2; tamiz metabólico; tamiz neonatal.

Abstract

OBJECTIVE: To communicate the outcomes of the experience with the application of some basic telemedicine tools in the care of patients with inborn errors of metabolism during the COVID-19 pandemic and to describe the face-to-face care carried out in the same period, in a third level of care pediatric center.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective study of patients with inborn errors of metabolism who received face-to-face or remote care (e-mail or instant messaging via Whats App®) at the National Institute of Pediatrics Inborn Errors of Metabolism and Screening Laboratory, March 23-July 23, 2020.

RESULTS: 117 patients with 26 different IEM were treated. 97 outpatient consultations were given, and 308 emails and 137 telephone messages were sent. Severe metabolic decompensation was only observed in one propionic acidemia patient, who required urgent admission. No deaths were registered. Seven patients were seen for the first time and 4 of them were referred due to an abnormal newborn screening result, but

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

Recibido: 18 de agosto de 2020

Aceptado: 23 de noviembre de 2020

Correspondencia

Marcela Vela-Amieva
dravelaamieva@yahoo.com

Este artículo debe citarse como: Guillén-López S, López-Mejía L, Carrillo-Nieto RI, Ibarra-González I, Belmont-Martínez L, Vela-Amieva M. Atención de pacientes con errores innatos del metabolismo durante la pandemia de COVID-19 en México: importancia de la telemedicina. Acta Pediatr Méx 2021; 42 (1): 11-20.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18233/APM-42No1pp11-202141>

all these patients came late at ages between 4-9 months old. The main obstacles identified to provide telemedicine care were the lack of a modern telehealth platform in our institution and the lack of computers with internet by patients.

CONCLUSION: Our results point out benefits of some telemedicine strategies but reveal the need for a modern institutional telehealth platform that allows the medical care for IEM patients and the training of both patients and health personnel involved with them.

KEY WORDS: Telemedicine; Metabolism, inborn errors; Amino acid metabolism, inborn errors; Organic acidemias; SARS-CoV-2; Metabolic screening; Neonatal screening.

ANTECEDENTES

La telesalud, entendida como la práctica de la medicina a distancia, tiene una larga historia, pero su expansión y mayor uso ocurrió en el decenio de 1980, gracias a la llegada de las comunicaciones digitales y a las computadoras de bajo costo.¹ La telemedicina se define como el uso de la tecnología electrónica o de los medios de comunicación, con el fin de diagnosticar o tratar a un paciente, y proporcionar servicios de seguimiento remoto o consultar con otros proveedores de atención médica con respecto al diagnóstico, tratamiento o evolución clínica de un paciente.²

A partir de diciembre de 2019, desafortunadamente, el mundo se ha visto afectado por la pandemia del virus SARS-CoV-2, agente causal de la enfermedad denominada COVID-19. En México, esta pandemia había provocado, hasta noviembre de 2020, poco más de 100,000 muertes e infectado a miles de personas.³ En muchos países, a lo largo de la pandemia de SARS-CoV-2, la telemedicina ha sido una alternativa para seguir brindando la atención en muchos campos de la Medicina, incluida la Pediatría.^{4,5}

Los errores innatos del metabolismo son un grupo complejo de enfermedades genéticas, casi siempre multisistémicas, que suelen tener una evolución clínica crónica y pueden asociarse con descompensaciones metabólicas agudas; si bien los errores innatos del metabolismo pueden manifestarse a cualquier edad, su inicio es predominante en los primeros años de la vida.⁶ Lo común es que sean causados por la pérdida

parcial o total de una enzima, cofactor, transportador o una proteína auxiliar del metabolismo y casi siempre tienen un patrón de herencia autosómico recesivo o ligado al cromosoma X.^{6,7} Una característica sobresaliente de los errores innatos del metabolismo es que se trata de enfermedades individualmente raras, pero que colectivamente repercuten de manera importante en la morbilidad y mortalidad infantil. Sin embargo, por ser de baja prevalencia, el personal de salud de primer contacto en las unidades médicas no siempre tiene la capacitación suficiente para sospecharlas ni para atenderlas; por esto es necesario el apoyo de los centros de diagnóstico y tratamiento especializados.⁷

En el Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del Instituto Nacional de Pediatría se atienden pacientes con trastornos genéticos poco comunes, sobre todo aminoacidopatías, acidemias orgánicas y defectos de la beta-oxidación de los ácidos grasos,⁸ desde su diagnóstico bioquímico y molecular, hasta su tratamiento médico y nutricional.^{9,10,11} Cada año se dan más de 500 consultas presenciales.¹² Los pacientes suelen ser referidos de dos formas: a) los que tienen un estudio de tamiz neonatal sospechoso practicado en otro laboratorio, y b) los que tienen síntomas clínicos sugerentes y cuyos médicos tratantes sospechan un error innato del metabolismo. La cantidad anual de pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría, con un error innato del metabolismo, es cercana a 33.¹³

Los errores innatos del metabolismo, al igual que otras enfermedades crónicas de la infancia,

requieren vigilancia constante, sumamente especializada. El sistema de telesalud es una alternativa para mejorar su atención, sobre todo en quienes la nutrición es el punto central del tratamiento.¹⁴ En México aún no existe un marco normativo claro para brindar servicios de Telesalud; sin embargo, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) ha emitido una serie de documentos que compilan el marco jurídico aplicable en la materia, entre los que destacan el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de prestación de servicios de atención médica y la Norma Oficial Mexicana del expediente clínico.¹⁵⁻¹⁸

Durante los primeros meses de la pandemia de COVID-19 ha existido una gran revaloración de la telemedicina y la cantidad de trabajos publicados entre enero y septiembre de 2020 sobre el tema rebasan 4000 publicaciones indizadas en el buscador PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=telemedicine&filter=datasearch.y_1&sort=date). En este contexto, nuestro grupo hizo una serie de adaptaciones de atención mediante el uso de herramientas de telemedicina.

El objetivo de este estudio fue: comunicar los desenlaces de la experiencia con el uso de algunas herramientas básicas de telemedicina en la atención de pacientes con errores innatos del metabolismo durante la pandemia de COVID-19 y describir la atención presencial llevada a cabo en el mismo periodo, en un centro pediátrico de tercer nivel de atención.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de pacientes con errores innatos del metabolismo que recibieron atención presencial o mediante herramientas remotas (correos electrónicos o mensajería instantánea por Whats App®) en el Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del Instituto Nacional de Pediatría, del 23 de marzo al 23 de julio del 2020 (cuatro meses).

Las fuentes de información utilizadas fueron: expedientes electrónicos, hojas oficiales de consulta diaria del médico, agenda estadística institucional del 2018¹² y las bases de Excel en las que se consignaron todos los tipos de atención remota brindados, los datos demográficos, la distancia promedio en km desde el lugar de origen hasta el centro de tratamiento en la Ciudad de México. Durante este periodo, un pediatra y dos nutriólogas especialistas en errores innatos del metabolismo brindaron la atención presencial y en línea, con el apoyo de otros dos pediatras en línea, dos químicos y dos técnicos de laboratorio. También se registraron los principales obstáculos para la comunicación por vía electrónica.

Por último, se llevó a cabo una entrevista semiestructurada al personal de salud clave que trabaja en el laboratorio (n = 7) con el fin de identificar cuáles eran las principales barreras para la atención médico-nutricional en pacientes con errores innatos del metabolismo. Se les hizo la siguiente pregunta: ¿Cuál o cuáles considera usted que son los mayores obstáculos para la atención médico-nutricional en telemedicina en la institución?

RESULTADOS

Atención médica presencial

Del 23 de marzo al 23 de julio de 2020 se atendieron 117 pacientes con 26 diferentes errores innatos del metabolismo (**Cuadro 1**); de ellos, 110 eran ya conocidos por el servicio antes de la pandemia COVID-19 y 7 fueron casos de primera vez en quienes el diagnóstico se confirmó en el laboratorio mediante cromatografía de líquidos de alta resolución, espectrometría de masas en tándem y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Todos los pacientes de primera vez fueron atendidos en forma presencial. Las especificaciones de la forma en que llegaron al servicio y su cuadro clínico inicial se detallan en el **Cuadro 2**.

Cuadro 1. Diagnósticos de los 117 pacientes atendidos durante el periodo de estudio, con sus respectivos diagnósticos metabólicos

Diagnóstico	Cantidad de pacientes y porcentaje
Fenilcetonuria (deficiencia de fenilalanina hidroxilasa) y otras hiperfenilalaninurias (deficiencia del metabolismo de la BH4)	36 (30.8%)
Enfermedad de orina de jarabe de arce (maple)	10 (8.5%)
Cistinosis	10 (8.5%)
Acidemia metilmalónica	9 (7.7%)
Acidemia 3-hidroxi-3 metilglutárica	7 (6%)
Defectos de cobalamina	6 (5.1%)
Acidemia isovalérica	4 (3.4%)
Acidemia propiónica	4* (3.4%)
Citrulinemia	4 (3.4%)
Argininemia	3 (2.6%)
Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa	3 (2.6%)
Tirosinemia tipo 1	3 (2.6%)
Acidemia arginosuccínica	2 (1.7%)
Acidemia glutárica tipo 2	2 (1.7%)
Deficiencia de OTC	2 (1.7%)
Galactosemia	2 (1.7%)
Aciduria 3-metilglutacónica	1 (0.85%)
Atrofia girata	1 (0.85%)
Deficiencia de biotinidasa	1 (0.85%)
Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I	1 (0.85%)
Deficiencia de hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga	1 (0.85%)
Deficiencia múltiple de carboxilasas	1 (0.85%)
Glucogenosis III	1 (0.85%)
Homocistinuria	1 (0.85%)
Síndrome HHH	1 (0.85%)
Tirosinemia tipo 2	1 (0.85%)

* Paciente con descompensación metabólica que requirió internamiento en Urgencias.

En los cuatro meses del estudio se atendieron 97 consultas presenciales: 70 en consulta externa y 27 en hospitalización, a 42 pacientes diferentes. Del total de consultas otorgadas 50% requirieron un cambio en el control nutricional, a 8% se les modificó el tratamiento farmacológico y 39% acudieron a la institución a recoger una receta por alimento médico metabólico.

Consultas y orientación por medios electrónicos

Durante el periodo de estudio se enviaron 308 correos electrónicos y respondieron 137 mensajes electrónicos instantáneos. Las causas están desglosadas en el **Cuadro 3**. El lugar de procedencia de los pacientes, la cantidad de mensajes electrónicos y la distancia desde el lugar de procedencia se muestran en el **Cuadro 4**.

Evolución de los pacientes con errores innatos del metabolismo

Los pacientes ya conocidos permanecieron estables, en sus domicilios, y solo se registró una descompensación metabólica severa en un paciente con acidemia propiónica. Los datos de alarma (vómito, rechazo al alimento y somnolencia) los notificó la madre a través de un mensaje electrónico y una videollamada, en la que se observaron: palidez, hipoactividad y decaimiento. Se le indicó que acudiera de inmediato al servicio de Urgencias en donde se documentaron: acidosis metabólica e hiperamonemia, motivo por el que permaneció hospitalizado durante 11 días, al cabo de los cuales fue dado de alta a su domicilio, por mejoría. En este periodo no se registraron defunciones.

Pacientes con errores innatos del metabolismo y COVID-19

Solo se documentó el caso de un niño con enfermedad de orina de jarabe de arce (maple)

Cuadro 2. Pacientes de primera vez, forma de referencia y principales características clínicas al momento del diagnóstico

Tipo de error innato del metabolismo	Referencia a nuestro servicio	Principales características clínicas al momento del diagnóstico
Enfermedad de orina de jarabe de arce (maple)	Interconsulta en el servicio de Neonatología de nuestra institución.	Recién nacido de 20 días de vida, con deterioro neurológico súbito, crisis convulsivas, vómito, rechazo al alimento, apneas, acidosis metabólica e hiperamonemia.
Aciduria glutárica tipo 2	Interconsulta en el servicio de Neonatología de nuestra institución	Recién nacido de 17 días de vida, con antecedente de prematurez las 32 semanas, crisis convulsivas, hipoglucemia neonatal, hiperlactatemia, hiperamonemia y acidosis metabólica.
Deficiencia de ornitintrancarbamilasa	Interconsulta en el servicio de Gastroenterología de nuestra institución	Niño de 1 año de edad que inició con evacuaciones disminuidas en consistencia, vómito, rechazo al alimento, somnolencia, alteración en la marcha, e hiperamonemia.
Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa	Referido por un pediatra externo, por tamiz neonatal anormal	Niña de 5 meses de edad, asintomática.
Hiperfenilalaninemia	Referido de una unidad de salud de primer nivel de atención, por tamiz neonatal anormal	Niña de 8 meses de edad, asintomática.
Acidemia metilmalónica por defecto del metabolismo de la cobalamina	Referido por un pediatra externo, por tamiz neonatal anormal	Niño de 9 meses de edad, con hipotonía, retraso en hitos del neurodesarrollo, somnolencia, hiperamonemia, acidosis metabólica con anión GAP elevado. Antecedente de sepsis de foco pulmonar.
Hiperfenilalaninemia por defecto de la BH4 (tetrahidrobiopterina)	Referido por un pediatra externo, por tamiz neonatal anormal	Niña de 4 meses con distonía, piel y pelo claros, retraso en hitos del desarrollo, sialorrea y movimientos oculares anormales.

Nota: todos los pacientes de nuevo diagnóstico se atendieron de manera presencial.

Cuadro 3. Distancia máxima del lugar de procedencia de los pacientes (n =117) y cantidad de consultas presenciales y mensajes electrónicos enviados (continúa en la siguiente página)

Lugar de procedencia	Cantidad de pacientes	Distancia máxima del lugar de procedencia a nuestro centro médico (km)	Presencial	Electrónico
Ciudad de México	30	22	13	17
Morelos	2	72	2	0
Estado de México	20	117	11	9
Tlaxcala	2	125	1	1
Puebla	7	137	4	3
Hidalgo	7	141	2	5
Querétaro	4	225	1	3
Michoacán	1	296	0	1
Guerrero	5	364	3	2
Guanajuato	4	390	0	4
Veracruz	4	411	0	4
San Luis Potosí	3	425	0	3

Cuadro 3. Distancia máxima del lugar de procedencia de los pacientes (n =117) y cantidad de consultas presenciales y mensajes electrónicos enviados (continuación)

Lugar de procedencia	Cantidad de pacientes	Distancia máxima del lugar de procedencia a nuestro centro médico (km)	Presencial	Electrónico
Oaxaca	3	467	1	2
Aguascalientes	1	505	0	1
Jalisco	7	535	3	4
Colima	1	723	0	1
Tabasco	3	765	1	2
Durango	2	897	0	2
Monterrey	1	920	0	1
Sinaloa	2	1218	0	2
Yucatán	1	1324	0	1
Chihuahua	3	1440	0	3
Baja California Sur	3	1680	0	3
Baja California	1	2700	0	1

Cuadro 4. Motivos que originaron la consulta por medios electrónicos

Motivo de la consulta	Correo electrónico	Mensajería instantánea	Total
Ajuste de tratamiento nutricional	187	6	193
Solicitud de información administrativa (programación de cita y solicitud de valoración)	94	34	128
Pregunta sobre el tratamiento o evolución o seguimiento médico	0	92	92
Consulta de reporte de laboratorio (vigilancia del padecimiento)	17	5	22
Ajuste de tratamiento farmacológico	10	0	10
Total	308	137	445

que tuvo prueba molecular positiva para SARS-CoV-2, y que fue totalmente asintomático. La prueba se le indicó debido a que su padre tuvo neumonía que ameritó hospitalización y, como parte de la vigilancia epidemiológica, se les practicó la prueba a todos los miembros de la familia,⁴ resultando todos positivos. A este paciente se le dio orientación electrónica durante 14 días. Desde luego que no hay certeza de cuántos pacientes estuvieron infectados por SARS-CoV-2, puesto que a muy pocos se les hizo la prueba diagnóstica.

Principales obstáculos percibidos por el personal de salud para la atención médica de errores innatos del metabolismo por telemedicina en México

Los principales obstáculos percibidos se muestran en el **Cuadro 5**.

DISCUSIÓN

La pandemia de COVID-19 ha forzado a muchos pacientes con enfermedades crónicas a

permanecer en casa y posponer sus consultas presenciales de seguimiento;¹⁹ pero al mismo tiempo ha constituido una oportunidad sin precedente para utilizar las herramientas de la telemedicina, incluidos los mensajes electrónicos, correos o videollamadas, con el propósito de alcanzar las metas de la atención médica, consistentes en mejorar la salud de la población, prevenir daños y complicaciones, reducir los costos de la atención y mejorar la integración médico-paciente.^{20,21}

Uno de los objetivos del tratamiento de pacientes con errores innatos del metabolismo es evitar que sufran descompensaciones, que generalmente son graves, requieran internamientos en los servicios de Urgencias que, a veces, ponen en riesgo la vida o complican la evolución.¹³ Para evitar esas descompensaciones deben practicar-

Cuadro 5. Principales obstáculos detectados por el personal para brindar atención por telemedicina a las familias o responsables de los pacientes con enfermedad innata del metabolismo

Obstáculo detectado	Número de respuestas del personal
Inherentes a la institución	
Programa incipiente de telemedicina en nuestra institución	7/7
Inherentes a los pacientes	
Algunos pacientes carecen o no tienen acceso a computadora o teléfono celular o falta de señal satelital, e internet en lugares remotos en donde viven los pacientes	7/7
Dificultades para comprender el tratamiento nutricional o farmacológico	7/7
Falta de conocimientos para el manejo de la tecnología de la información y la comunicación	7/7
Dificultades para expresar sus necesidades de forma clara.	6/7
Cambio constante de teléfonos móviles de los padres (principalmente por robo)	4/7
Falta de precisión en los datos completos para realizar las valoraciones nutricionales (peso, talla, recordatorio de alimentos, resultados de estudios de laboratorio)	4/7

se cuantificaciones periódicas de aminoácidos y acilcarnitinas y un constante ajuste de medicamentos y del tratamiento dietético. Esto implica tener una comunicación permanente con los padres o cuidadores, y acudir con frecuencia al centro de tratamiento.^{6,22}

Durante los primeros cuatro meses de la pandemia en nuestro centro se atendieron 117 pacientes con 26 diagnósticos distintos; el más frecuente fue la fenilcetonuria y otras hiperfenilalaninemias, incluidos los defectos del metabolismo de la tetrahidrobiopterina (30.8%), seguida de pacientes con enfermedad de orina de jarabe de maple (8.5%), cistinosis (8.5%) y acidemia metilmalónica (7.7%). Esta casuística es similar a la reportada previamente por nuestro grupo.²³ Solo ocurrió una descompensación metabólica en un paciente con acidemia propiónica que requirió hospitalización urgente (**Cuadro 1**) y cuyos datos de alarma se advirtieron gracias a la telemedicina (mensajes telefónicos y videollamada). Esta baja proporción de descompensaciones (0.85%) puede tener varias explicaciones:

Los pacientes permanecieron resguardados en casa y el control de su tratamiento nutricional se cumplió de manera más estricta por los padres, con lo que se evitaron las transgresiones nutricionales.

Al permanecer resguardados, también disminuyó la posibilidad de contraer otras infecciones respiratorias, que se sabe son una de las primeras causas de descompensación metabólica.¹³

La orientación y el acompañamiento constante que recibieron mediante las herramientas básicas de telemedicina (correos y mensajes electrónicos) permitieron hacer los ajustes constantes del tratamiento nutricional requeridos para mantener su buen estado de salud. Este último punto es similar a lo encontrado por otros autores, pero no en la circunstancia de la pandemia de

COVID-19,^{24,25,26} lo que hace nuestro trabajo original.

Un desenlace interesante de este estudio fue que, a pesar de la pandemia, los diagnósticos de errores innatos del metabolismo se siguieron estableciendo y que los pacientes de primera vez llegaron de dos maneras distintas: mediante las interconsultas de otros servicios de la institución (3 de 7, 43%), sobre todo del servicio de Neonatología y por referencia de otros médicos u otros centros de salud debido a un reporte anormal de tamiz neonatal (4 de 7; 57%). **Cuadro 2**

Los pacientes referidos por tamiz neonatal anormal llegaron muy tardíamente, entre los 4 y 9 meses de edad y, al menos dos de ellos, ya con síntomas ostentosos de la enfermedad (**Cuadro 2**). Esta observación lleva a replantear la necesidad de reforzar la capacitación para los programas de tamiz neonatal en México que, si bien han avanzado en la parte preanalítica y analítica,²⁷ tienen notorias fallas de seguimiento postanalítico, sobre todo en lo referente a la confirmación expedita de los casos y al inicio oportuno del tratamiento. Además, los programas debidamente estructurados de tamiz neonatal deben tener planes de contingencia para seguir funcionando y evitar el retraso en la confirmación diagnóstica e inicio temprano del tratamiento.²⁸

El grupo de pacientes analizados comprendió a individuos de todo el país que, en ocasiones, tienen que recorrer grandes distancias para acudir a sus consultas de seguimiento. En el **Cuadro 3** se muestra que los pacientes procedían de 24 entidades federativas distintas, algunas de ellas a más de 2700 km de distancia. Sin embargo, a pesar de la lejanía, algunos pudieron recibir orientación durante la pandemia, al menos por vía electrónica, lo que quizá favoreció el control del tratamiento y la prevención de descompensaciones. Además, la enorme distancia que tienen que recorrer muchos de los pacientes para acudir

a nuestro centro, también señala la necesidad de desarrollar clínicas locales especializadas en el estudio y tratamiento de errores innatos del metabolismo, y la telemedicina puede ser una solución para contribuir a la capacitación del personal de salud y al desarrollo de esos centros.

Al igual que otros autores que establecen la utilidad de la telesalud, incluidos la atención telefónica, videos o mensajes para mejorar la atención en tiempo real de los pacientes,^{14,19,20} nuestros resultados apoyan el uso de la telemedicina como una alternativa para ofrecer una atención continua a los pacientes con enfermedades innatas del metabolismo, puesto que puede mejorar el seguimiento médico y nutricional y, por lo tanto, conduce a mejor control de la enfermedad. Las causas que motivaron la consulta por medios electrónicos se señalan en el **Cuadro 4**; destaca que el primer motivo fue el ajuste nutricional (193 de 445), seguido de solicitudes de información administrativa, como la programación de citas (128 de 445).

En el **Cuadro 5** se enlistan los principales obstáculos identificados por el personal de salud de nuestro servicio para brindar la atención mediante telemedicina; los más mencionados fueron: la falta de una plataforma moderna de telemedicina en la institución y la carencia o falta de acceso a computadoras con internet por parte de los pacientes. Es importante capacitar a los cuidadores para que aprendan a utilizar adecuadamente los recursos tecnológicos para consultas remotas, para que llenen debidamente los recordatorios nutricionales y realicen correctamente las mediciones antropométricas requeridas para la consulta (peso y talla). Otra alternativa es contar con un grupo de apoyo que incluya, al menos, un médico y un nutriólogo en cada comunidad para tener consultas médicas y nutricionales mediante telemedicina.

Las consultas virtuales no son un sustituto de las visitas presenciales porque una gran limitante

es la falta de la exploración física; sin embargo, la telemedicina es una herramienta útil que facilita la comunicación entre los pacientes y los profesionales de la salud, ofrece información y cambios en el tratamiento de forma oportuna para evitar complicaciones graves y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

CONCLUSIONES

Lo aquí informado pone de manifiesto los beneficios de algunas estrategias de telemedicina y revelan la necesidad de contar con una plataforma de telesalud institucional que cumpla con todos los criterios para la calidad de la atención en salud y favorezca la confianza del paciente y del profesional de la salud para dar y recibir atención médica a distancia de calidad, con apego al marco normativo vigente.

Agradecimientos

A la QFB Aída Jannet Hernández Montiel y al técnico. Luis Ricardo Morales González, por la realización de los estudios de laboratorio metabólico durante la pandemia COVID-19.

REFERENCIAS

1. Global diffusion of eHealth: making universal health coverage achievable. Report of the third global survey on eHealth. Geneva: World Health Organization; 2016. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Wijesooriya NR, et al. COVID-19 and telehealth, education, and research adaptations [published online ahead of print, 2020 Jun 18]. *Paediatr Respir Rev*. 2020; S1526-0542 (20): 30094-4. doi.10.1016/j.prrv.2020.06.009.
3. Secretaría de Salud, información general COVID-10, México. <https://coronavirus.gob.mx/datos/>.
4. Hollander JE, Carr BG. Virtually perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1679-81. Epub 2020/03/12.
5. Chandler AL, et al. Telemedicine in pediatrics: possibilities and pitfalls. *Pediatr Rev*. 2020; 41 (7): 376-378. doi.10.1542/pir.2019-0171.
6. Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL, Eds. *Inherited Metabolic Diseases, A Clinical Approach*. 2nd Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2017. doi. 10.1007/978-3-662-49410-3.
7. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. Inborn errors of metabolism overview: Pathophysiology, manifestations, evaluation, and management. *Pediatr Clin North Am*. 2018; 65 (2): 179-208. doi.10.1016/j.pcl.2017.11.002.
8. Ibarra-González I, et al. Caracterización de errores innatos del metabolismo intermediario en pacientes mexicanos. *An Pediatr*. 2014; 80 (5): 310-6.
9. Guillén-López S, et al. Evaluación nutricional del paciente con fenilcetonuria (PKU). *Acta Pediatr Mex [Internet]*. 2012; 33 (6): 315-8.
10. Guillén-López S, et al. Conventional Phenylketonuria Treatment. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2016; 4: 232640981668573.
11. Vela-Amieva M, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency in Mexico: Genotype-phenotype correlations, BH4 responsiveness and evidence of a founder effect. *Clin Genet*. 2015; 88 (1): 62-7. <https://doi.org/10.1111/cge.12444>.
12. Agenda estadística, 2018. Dirección de Planeación, Instituto Nacional de Pediatría (https://www.pediatria.gob.mx/interna/planea_agestastica.html), acceso 3 de agosto de 2020.
13. Belmont-Martínez L, et al. Causas de hospitalización de pacientes con errores innatos del metabolismo intermediario: análisis de una serie de casos de un hospital de tercer nivel de atención. *Acta Pediatr Méx*. 2020;41(3):105-14. <http://dx.doi.org/10.18233/APM41No3pp105-1142065>.
14. Hoogeveen IJ, et al. A preliminary study of telemedicine for patients with hepatic glycogen storage disease and their healthcare providers: from bedside to home site monitoring. *J Inher Metab Dis*. 2018; 41 (6): 929-36. doi.10.1007/s10545-018-0167-2
15. Cédula de Instrumentos Jurídicos aplicables a la práctica de la Telesalud en México. [Recurso electrónico]. México: Secretaría de Salud, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2019.
16. Secretaría de Salud, Diario Oficial de la Federación. Ley General de Salud, Secretaría de Salud, 14 de junio de 1992.
17. Cámara de Diputados, H. Congreso de la Unión. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica. [Online]. [Actualizado 2018; citado 2019 oct 24]. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MPSAM_170718.pdf
18. Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico. Diario Oficial de la Federación, 15 de octubre de 2012.
19. Tsegaye Melaku, et al. Research and intervention priorities for mental health of people living with chronic disease(s) in the midst of the COVID-19 pandemic in low resource settings: A commentary. *Ann Med Surg (London)* 2020. doi. 10.1016/j.amsu.2020.07.051.

20. Fiks AG, et al. A defining moment for pediatric primary care telehealth. *JAMA Pediatr.* 2020; 10.1001/jamapediatrics.2020.1881. doi.10.1001/jamapediatrics.2020.1881
21. Amado Puentes A, et al. Predisposición y validación del uso de WhatsApp® como método de comunicación con familias. *An Pediatr (Barc).* 2020; 92 (5): 300-2. doi.10.1016/j.anpedi.2019.02.010.
22. Anderson M, et al. Australian families living with rare disease: experiences of diagnosis, health services use and needs for psychosocial support. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 22. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-22>.
23. Ibarra-González I, et al. Caracterización de errores innatos del metabolismo intermediario en pacientes mexicanos [Characterization of inborn errors of intermediary metabolism in mexican patients]. *An Pediatr (Barc).* 2014; 80 (5): 310-16. doi.10.1016/j.anpedi.2013.09.003
24. Cardinali P, et al. The caregiving experiences of fathers and mothers of children with rare diseases in Italy: Challenges and social support perceptions. *Front Psychol.* 2019; 10: 1780. doi.10.3389/fpsyg.2019.01780
25. Hoogeveen IJ, et al. A preliminary study of telemedicine for patients with hepatic glycogen storage disease and their healthcare providers: from bedside to home site monitoring. *J Inherit Metab Dis.* 2018; 41 (6): 929-36. doi.10.1007/s10545-018-0167-2.
26. Bernstein LE, et al. Nutrition education tools used in phenylketonuria: clinician, parent and patient perspectives from three international surveys. *J Hum Nutr Diet.* 2014; 27 (Suppl 2):4-11. doi. 10.1111/jhn.12065.
27. García Flores EP, et al. Avances y logros del programa de tamiz metabólico neonatal en México (2012-2018). *Acta Pediatr Mex.* 2018; SI (39): 57S-65S. <http://dx.doi.org/10.18233/APM39No6pp57S-65S1722>
28. Pass KA, Thoene J, Watson MS. Emergency preparedness for newborn screening and genetic services. *Genet Med.* 2009; 11 (6): 455-64. doi.10.1097/GIM.0b013e3181a959c1

Síndrome de Kinsbourne: caso clínico pediátrico

Kinsbourne syndrome: pediatric clinical case

Alicia Martínez-Sebastián, David Ainsa-Laguna, Sara Hernández-Muela

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de opsoclonio-mioclono, o síndrome de Kinsbourne, es un trastorno neurológico poco frecuente en niños; suele asociarse con un neuroblastoma oculto. Este último puede desencadenarse por infecciones y, a menudo, se asocia con secuelas a mediano y largo plazo, cuya severidad depende de la demora en el diagnóstico e inicio del tratamiento.

CASO CLÍNICO: Lactante varón, de 22 meses, que inició con un cuadro de opsoclonio-mioclono-ataxia. Primero se estableció el diagnóstico de romboencefalitis por Enterovirus y, posteriormente, de neuroblastoma suprarrenal.

CONCLUSIÓN: El síndrome de opsoclonio-mioclono representa un desafío diagnóstico para los pediatras. La aparición de este síndrome neurológico paraneoplásico impone la búsqueda de un neuroblastoma oculto para tratar, oportunamente, un desenlace potencialmente mortal, como un tumor y prevenir las secuelas neurológicas relacionadas.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Kinsbourne; niños; neuroblastoma; ataxia mioclónica; Enterovirus; neuroblastoma suprarrenal; síndrome de Opsoclonus-mioclono.

Abstract

BACKGROUND: Opsoclonus-myoclonus syndrome or Kinsbourne syndrome is a rare neurological disorder in children, often associated with occult neuroblastoma. This can also be triggered by infections and is often associated with medium to long-term sequelae, the severity of which will depend on the delay in diagnosis and initiation of treatment.

CLINICAL CASE: We present the case of a 22-month-old infant who presented with opsoclonus-myoclonus-ataxia. At first, the diagnosis of Enterovirus rhomboencephalitis was established and later of adrenal neuroblastoma.

CONCLUSION: Opsoclonus-myoclonus syndrome represents a diagnostic challenge for pediatricians. The appearance of this paraneoplastic neurological syndrome requires the search for a hidden neuroblastoma to promptly treat a life-threatening event such as the tumor and to prevent the neurological sequelae related to this syndrome.

KEYWORDS: Kinsbourne syndrome; Children; Neuroblastoma, Myoclonus ataxia; Enterovirus; Adrenal neuroblastoma; Opsoclonus-myoclonus syndrome.

Hospital Universitario Doctor Peset, España.

Recibido: 29 de febrero 2020

Aceptado: 1 de diciembre 2020

Correspondencia

Alicia Martínez Sebastián
aliciamarsebastian@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Martínez-Sebastián A, Ainsa-Laguna D, Hernández-Muela S. Síndrome de Kinsbourne: caso clínico pediátrico, Acta Pediatr Méx. 2021; 42 (1): 21-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.18233/APM-42No1pp21-261998>

ANTECEDENTES

El síndrome opsoclonio-mioclono, o síndrome de Kinsbourne, se caracteriza por movimientos multidireccionales rápidos de los ojos (opsoclonio), mioclonías y ataxia. Si bien es característica la manifestación paraneoplásica de los neuroblastomas, también es posible su asociación con otros tumores, como los hepatoblastomas o su aparición en el contexto de algunas infecciones virales.^{1,2} En cuanto a su patogenia se ha especulado un mecanismo in-

munológico en el que las células neuroblásticas tumorales podrían convertirse en dianas de las células T citotóxicas al expresar proteínas que, normalmente, están restringidas a las neuronas. Así, la población de linfocitos B en los folículos linfoides intratumorales produciría anticuerpos contra las células neuroblásticas, pero también contra las neuronas.³

El neuroblastoma es, después de los tumores del sistema nervioso central, el tumor sólido más frecuente en niños (incidencia de 10% de la

patología oncológica pediátrica) con edad media a la presentación de 18 meses. Son derivados del sistema nervioso simpático y se originan, en la mayoría de los casos, en el retroperitoneo, bien en la glándula suprarrenal (44% de todos los casos) o en los ganglios paraespinales (25%). Otras regiones menos frecuentes son el mediastino posterior (15%), la pelvis (5%) o el cuello (menos de 5%).³

La clínica puede ser muy variada en función de la localización, la extensión de la enfermedad metastásica, la asociación con secreción paracrina o la inducción de una reacción autoinmunitaria. Un tercio de todos los tumores neuroblásticos se localiza con o sin afectación de los ganglios linfáticos regionales. Estos casos pueden ser asintomáticos y detectados de manera fortuita o, bien, pueden dar lugar a síntomas por compresión de estructuras adyacentes. Los tumores locorregionales bien diferenciados pueden, ocasionalmente, causar síntomas en relación con la secreción paracrina tumoral de sustancias, como el péptido vasoactivo intestinal, que da lugar a diarrea acuosa, o la inducción de una reacción autoinmunitaria que puede manifestarse como ataxia cerebelosa o síndrome de opsoclonomioclonia. La mortalidad atribuida al neuroblastoma es de 15% de la mortalidad total por cáncer en niños de España.³

CASO CLÍNICO

Lactante varón, de 22 meses, que consultó en urgencias de nuestro hospital debido a irritabilidad asociada con movimientos anormales en las dos semanas previas. Los padres refirieron episodios intermitentes de distonía cervical, con lateralización de la cabeza hacia la derecha, que se interpretó como tortícolis y deterioro de la coordinación y marcha, con ataxia. En la última semana tuvo sialorrea continua, secundaria a disfagia o disfunción de los nervios craneales, atribuible a cierto grado de disfagia, dismetría y temblor intencional bilateral.

En la exploración física, el paciente se encontró estable (con constantes mantenidas: temperatura 36.1 °C, frecuencia respiratoria de 25 rpm, saturación de oxígeno basal 99%, frecuencia cardíaca 110 lpm) y con tendencia a cifras tensionales altas en el percentil 99. El examen neurológico evidenció un síndrome cerebeloso, con nistagmo horizontal, continuo, con movimientos erráticos intermitentes, dismetría bilateral, ataxia en la marcha, con inestabilidad y aumento de la base de sustentación, sin lateralización y ataxia de tronco. Además, afectación piramidal con exaltación de los reflejos osteotendinosos que eran pendulares y difíciles de agotar y con signo de Babinsky positivo, bilateral.

Ante este cuadro encefalítico, con opsoclonomioclonia, se inició el estudio etiológico con análisis completos de sangre (parámetros normales) y serología para virus Epstein Barr, citomegalovirus, toxoplasma, parvovirus B19, virus herpes simple, virus herpes 8, Enterovirus y *Mycoplasma* que resultaron negativos.

Los estudios de imagen (resonancia magnética cerebral, ecografía abdominal y radiografía de tórax) se reportaron normales, lo mismo que el electrocardiograma. El estudio se completó con el examen del líquido cefalorraquídeo, mediante punción lumbar. Se descartaron alteraciones citoquímicas (0 hematíes, 8 leucocitos/mm³, 100% linfocitos, glucosa 70 mg/dL, proteínas 14 mg/dL) con batería de PCR para virus y bacterias, inicialmente negativos. El estudio de autoinmunidad en el líquido cefalorraquídeo (autoanticuerpos anti-NMDA, anti-Mo, anti-aquaporina 4 y bandas oligoclonales) se informó negativo. El estudio dirigido a descartar marcadores bioquímicos de neuroblastoma, mediante determinación de concentraciones de enolasa y vitamina B₁₂, resultaron aumentados con valores de catecolaminas en orina dentro de la normalidad.

A las 24 horas de ingreso, y ante la sospecha clínica de romboencefalitis de posible origen

autoinmunitario, se inició el tratamiento con altas dosis de corticoide (30 mg/kg/día de metilprednisolona intravenosa) durante 5 días.

A las 36 horas del ingreso comenzó un deterioro sugerente de hipertensión endocraneal, con vómitos en proyectil y fluctuación del nivel de conciencia, alternados con periodos de somnolencia, episodios de irritabilidad y empeoramiento del cuadro motor. Se tornó más complejo el trastorno del movimiento con distonía, sacudidas mioclónicas de miembros y automatismos de chupeteo, con aumento de la inestabilidad y ataxia.

A pesar de la PCR para enterovirus negativa en el estudio inicial del líquido cefalorraquídeo, y ante la persistencia de la clínica compatible con romboencefalitis se practicaron una serie de pruebas para meningitis-encefalitis para diversos virus, bacterias y parásitos, con PCR multiplex a tiempo real (FilmArray) en líquido cefalorraquídeo, con reporte positivo para enterovirus, la tipificación no fue posible.

Ante el empeoramiento clínico y la sospecha de hipertensión endocraneal se hizo un control de electrocardiograma prolongado, que mostró un enlentecimiento global de la actividad cerebral basal, sugerente de cuadro encefalopático, sin signos de actividad paroxística, ni asimetrías de apariencia lesional.

En las siguientes 24 horas, interpretando el deterioro neurológico y agravamiento de la afectación cerebelosa, del trastorno del control del movimiento y la asociación con signos de hipertensión intracraneal, con la hipótesis diagnóstica de romboencefalitis por Enterovirus, se inició el tratamiento con gammaglobulina intravenosa (1 g/kg/día, pauta de 2 días) y se decidió trasladarlo a la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Durante su permanencia en cuidados intensivos se tomó una resonancia magnética nuclear

total *body* que evidenció una tumoración en el territorio suprarrenal izquierdo sugerente de neuroblastoma retroperitoneal de 26 x 23 x 24 mm sin signos infiltrativos locales, adenopatías locorreregionales, ni metástasis óseas, ni hepáticas. En el estudio de extensión con tomografía toraco-abdominal (**Figuras 1 y 2**) se descartó la existencia de lesiones a distancia.

Los estudios de medicina nuclear, con gammagrafía con ¹²³I-MIBG, demostraron la ausencia de captación y depósito patológico del radiotrazador. El PET-TC (**Figura 3**) puso de manifiesto

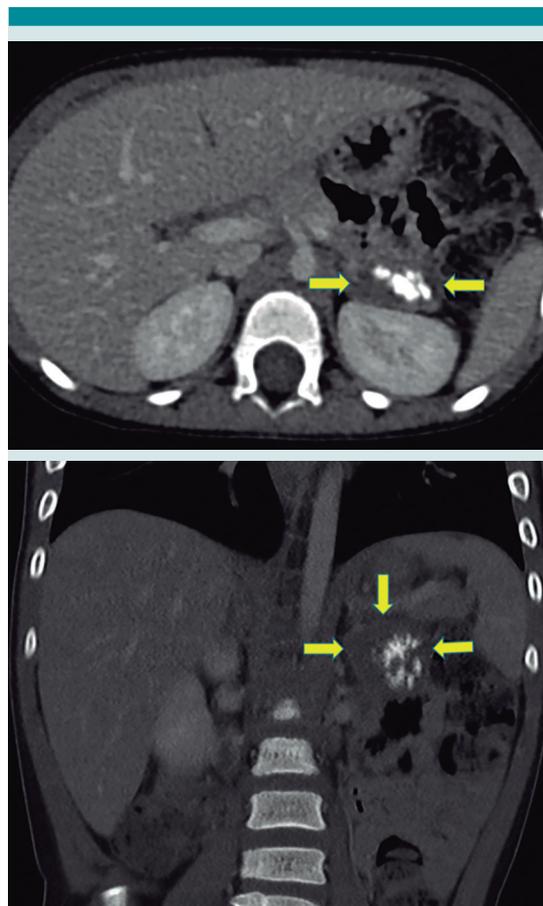


Figura 1 y 2. Tomografía computada abdominal (corte axial y coronal respectivamente). Masa sólida correspondiente a un neuroblastoma suprarrenal izquierdo, de 26 x 23 x 24 mm sin signos infiltrativos locales, con calcificaciones en su interior.

que la masa suprarrenal izquierda estaba parcialmente calcificada. Se realizó aspirado y biopsia de médula ósea que no mostró infiltración. Por último, se procedió a la resección completa de la tumoración.

La anatomía patológica fue compatible con neuroblastoma, con amplificación del oncogén N-MYC negativo.

Ha recibido tratamiento periódico con inmunoglobulina por vía intravenosa y corticoides orales cada 4 semanas, con buena respuesta inmediata y disminución del temblor, casi desaparición del opsoclono y mejoría del tono muscular, pero con una duración limitada a 2 a 3 semanas. Ante la escasa progresión global se agregó tratamiento de segunda línea con rituximab por vía intravenosa.

En la actualidad, y luego de transcurridos cuatro meses del diagnóstico, el paciente se encuentra

en tratamiento rehabilitador, con persistencia del temblor axial e intencional. Se mantiene de pie, con apoyo de las dos manos, sin ser posible la marcha.

DISCUSIÓN

El síndrome de Kinsbourne, signo guía del neuroblastoma, puede asociarse, también, con otros tumores: hepatoblastoma o infección por ciertos virus, como poliovirus, parainfluenza virus, virus Coxsackie B3 y B2, virus de Epstein-Barr, virus varicela-zoster, VIH y enterovirus.³

Los enterovirus son virus ARN de la familia Picornaviridae. Se han descrito más de 100 tipos distintos que causan manifestaciones clínicas muy variables que van desde infecciones asintomáticas hasta cuadros neurológicos graves.⁴

Entre los serotipos que pueden causar complicaciones neurológicas, dos han sido los causantes

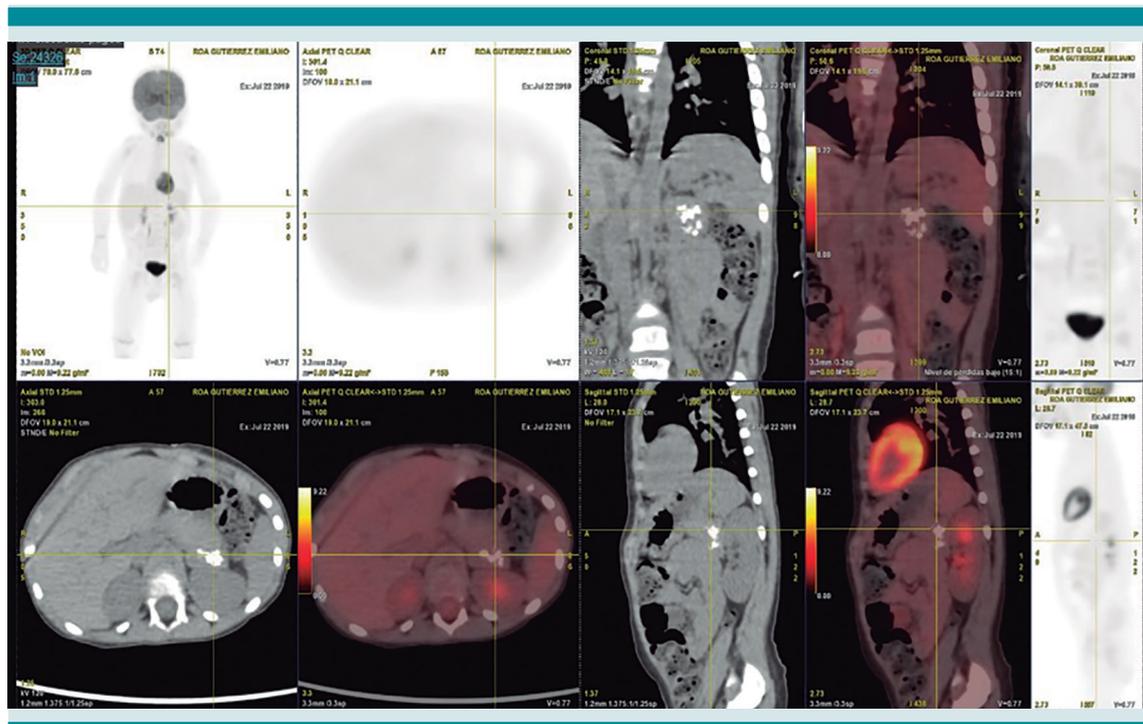


Figura 3. PET corporal que muestra una masa suprarrenal en el lado izquierdo.

de la alarma social generada en España en los últimos años: el enterovirus A71 (romboencefalitis con o sin mielitis o parálisis flácida aguda) y el D68 (más raro, pero más grave, comparable con la poliomielitis con parálisis flácida aguda con arreflexia).^{5,6}

Para el diagnóstico debe tenerse en cuenta que la PCR para enterovirus en líquido cefalorraquídeo es negativa en la mayoría de los casos, bien porque la respuesta neurológica es secundaria a una respuesta inmunitaria mediada o, bien, porque estos virus se eliminan del líquido cefalorraquídeo antes de que puedan detectarse.⁵ Se recomienda, por lo tanto, tomar muestras de aspirado nasofaríngeo o de frotis anal, para aportar mayor rentabilidad diagnóstica en el diagnóstico diferencial del cuadro neurológico.⁶

Para el diagnóstico de neuroblastoma, cuando se manifiesta como opsoclono mioclono, la primera investigación radiológica a practicar, por sencillez y disponibilidad, es la ecografía abdominal. Sin embargo, ésta no muestra un adecuado rendimiento por la baja sensibilidad para detectar lesiones pequeñas. Es necesario completar el estudio con resonancia magnética abdominal y al ser negativa debe hacerse de cuerpo completo, como en el paciente del caso.

Otros datos clínicos que pueden apoyar y orientar el diagnóstico de neuroblastoma, como causante del síndrome opsoclono-mioclono, son los exámenes de laboratorio. El neuroblastoma es un tumor biológicamente activo, secretor de catecolaminas y otras sustancias (enolasa, ferritina) en plasma y orina; 25% de ellos pueden tener excreción normal. El diagnóstico siempre debe confirmarse mediante histología.⁷

Si bien la sospecha clínica inicial en el paciente fue de neuroblastoma, por la negatividad de las pruebas de imagen practicadas en un primer momento y ante la positividad del Enterovirus

en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con clínica de romboencefalitis, se decidió iniciar el tratamiento con gammaglobulina y corticoides a la dosis de 30 mg por kg de peso al día de metilprednisolona durante cinco días, sin evidenciar mejoría significativa; esto apoya un posible falso positivo de la prueba PCR, lo que hace poco probable la infección simultánea por Enterovirus, sin poder descartarla en su totalidad.

El tratamiento debe contemplar dos vertientes, por un lado, el sintomático del síndrome opsoclono-mioclono y, por otro, el curativo del neuroblastoma.

Por lo que se refiere al tratamiento sintomático, casi siempre se indica el inmunomodulador con base en la patogenia inmunomediada, con ACTH o dosis altas de corticosteroides y mantenimiento posterior para la reducción progresiva oral, e inmunoglobulinas intravenosas. Estos tratamientos inmunomoduladores pueden llegar a frenar los síntomas, incluso en 80% de los pacientes, según las series revisadas. Por desgracia, las recaídas son frecuentes debido a nuevos desencadenantes ambientales o a la suspensión del tratamiento. En estos casos, las nuevas terapias inmunomoduladoras pueden resultar útiles, como las gammaglobulinas o el rituximab.^{7,8}

En cuanto al tratamiento curativo de la enfermedad tumoral, la cirugía disminuye los síntomas solo en un tercio de los casos. La supervivencia depende de las posibilidades de resección, la precocidad del diagnóstico y los estudios de extensión. La curación tumoral no siempre asegura la eliminación de los síntomas del opsoclono-mioclono.⁹

CONCLUSIONES

En todos los niños con síndrome opsoclono-mioclono es necesario descartar un neuroblastoma porque es la causa más frecuente y característica. Este síndrome puede estar condicionado por otras causas, entre ellas, algunas infecciones virales.

A veces, el síndrome de opsoclono-mioclono puede ser la única manifestación de un neuroblastoma porque la excreción de catecolaminas por la orina puede ser normal. Por lo tanto, para llegar al diagnóstico hacen falta otros estudios esenciales.

Por lo que se refiere al tratamiento, la cirugía es curativa en un tercio de los casos, pero puede no influir en las manifestaciones paraneoplásicas que, con frecuencia, requieren ser tratadas con corticoides, ACTH, gammaglobulinas o anticuerpos monoclonales.

Con independencia de la buena evolución de la enfermedad tumoral, el síndrome neurológico paraneoplásico cursará con secuelas a mediano y largo plazo en las funciones: motora, cognitiva y conductual que suponen la principal dificultad en el tratamiento de estos pacientes; la severidad dependerá de la demora en el diagnóstico que condicione la precocidad o en la postergación del comienzo del tratamiento. Para prever y mejorar el pronóstico de estos pacientes es indispensable la capacidad para establecer un diagnóstico de sospecha certero que permita su diagnóstico temprano.

REFERENCIAS

1. Brunklaus A, et al. Investigating neuroblastoma in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 2011; 97 (5): 461-63. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2010.204792>
2. Pranzatelli MR, et al. Multifactorial analysis of opsoclonus-myoclonus syndrome etiology ("Tumor" vs. "No tumor") in a cohort of 356 US children. *Pediatr Blood Cancer* 2018; e27097. <https://doi.org/10.1002/pbc.27097>
3. Fernández Álvarez D, Muriel Ramos M. Neural crest tumors. *Pediatr Integral* 2012; XVI (7): 515-24.
4. Lugo D, Krogstad P. Enteroviruses in the early 21st century: new manifestations and challenges. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28:107-13. [10.1097/MOP.0000000000000303](https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000303)
5. Teoh HL, et al. Clinical characteristics and functional motor outcomes of enterovirus 71 neurological disease in children. *JAMA Neurol*. 2016; 73: 300-7. doi:10.1001/jamaneurol.2015.4388.
6. Felipe-Rucían A, Macaya-Ruiz A. Outbreak of acute neurological disease associated to enterovirus in Catalonia: neuropaediatric aspects. *Rev Neurol*. 2016; 63: 3-4.
7. Rodríguez Rangel DA, Gelvez Pinzón JD. Síndrome opsoclonus myoclonus paraneoplásico en pediatría. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Acta Neurol Colomb*. 2015; 31 (2): 209-13.
8. Gorman M. Update on diagnosis, treatment, and prognosis in opsoclonus-myoclonus -ataxia syndrome. *Current Opinion in Pediatrics* 2010; 22: 745-50. doi: 10.1097/MOP.0b013e32833fde3f
9. Barrena Delfa S, et al. Neuroblastoma. *Cir Pediatr*. 2018; 31: 57-65.

Galactosemia: revisión de la bibliografía

Galactosemia: literature review

Celenia Godoy-Salgado, Alejandra Sabillón-Mendoza, Flora Zárate-Mondragón, Erick Toro-Monjaraz, José Cadena-León, Karen Ignorosa-Arellano, Alejandro Loredó-Mayer, Roberto Cervantes-Bustamante, Jaime Ramírez-Mayans

Resumen

La galactosemia es un trastorno hereditario del metabolismo de la galactosa causado por una actividad deficiente en una de las cuatro enzimas de la vía de Leloir. La forma clásica y severa de presentación es la deficiencia de galactosa-1-fostato uridiltransferasa (GALT), que se manifiesta prácticamente desde el periodo neonatal, como una enfermedad potencialmente mortal. El cuadro clínico puede tratarse con la restricción dietética de galactosa. En algunos casos el tratamiento no es suficiente para prevenir las complicaciones a largo plazo: deficiencias cognitivas, sociales y reproductivas.

El objetivo de esta revisión es hacer una descripción detallada de la galactosemia, sus variantes clínicas y bioquímicas, su diagnóstico y tratamiento que permitan al médico pediatra familiarizarse con esta enfermedad, tener un alto índice de sospecha y conseguir que la detección sea temprana.

PALABRAS CLAVE: Galactosemia; galactosa; deficiencia de galactosa-1-fostato uridiltransferasa; deficiencia de galactocinasa; tamiz metabólico.

Abstract

Galactosemia is an inherited disorder of galactose metabolism caused by poor activity in one of the four enzymes in the Leloir pathway. The classic and severe form of presentation is Galactose-1-phosphate uridytransferase (GALT) deficiency which manifests itself practically from the neonatal period as a life-threatening disease and whose clinical picture can be resolved by restricting dietary galactose; however, in some cases, the treatment has proven insufficient to prevent long-term complications such as cognitive, social and reproductive deficiencies.

The objective of this article is to make a detailed description of galactosemia, clinical and biochemical variants, as well as diagnosis and management so that the pediatrician is familiar with this disease, has a high index of suspicion and can perform an early detection.

KEYWORDS: Galactosemia; Galactose; Galactose-1-phosphate uridytransferase deficiency; Galactokinase deficiency; Newborn screening.

Servicio de Gastroenterología y nutrición pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 26 de enero 2020

Aceptado: 4 de noviembre 2020

Correspondencia

Alejandra Sabillón Mendoza
alesabillon@yahoo.com

Este artículo debe citarse como: Godoy-Salgado C, Sabillón-Mendoza A, Zárate-Mondragón F, et al. Galactosemia: revisión de la bibliografía. Acta Pediatr Méx. 2021; 42 (1): 27-43.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18233/APM-42No1pp27-431968>

ANTECEDENTES

La galactosemia es un error innato hereditario del metabolismo de la galactosa, de transmisión autosómica recesiva.^{1,2} La galactosa deriva, principalmente, de la lactosa que se encuentra en la dieta, que se metaboliza en glucosa a través de la vía de Leloir, por medio de cuatro enzimas: galactocinasa (GALK), galactosa-1-fostato uridiltransferasa (GALT), uridin difosfato-galactosa

4-epimerasa (GALE) y galactosa mutarrotasa (GALM).³ La deficiencia enzimática de GALT (galactosemia tipo 1 o clásica), GALK (galactosemia tipo 2), GALE (galactosemia tipo 3) y GALM (galactosemia tipo IV) recientemente descrita son, hasta el momento, las cuatro formas conocidas de galactosemia.⁴

La deficiencia de GALT representa la forma clásica de la enfermedad, con una prevalencia

aproximada de 1 caso por cada 5000 nacidos vivos.² En México se reporta una frecuencia de 1 caso por cada 59,158 nacidos vivos.⁵ Su severidad depende del fenotipo bioquímico, el genotipo y la existencia o no de complicaciones agudas.⁶ Por lo general, se manifiesta en la etapa neonatal como un padecimiento grave y letal que puede conducir a complicaciones crónicas e incapacitantes.^{6,7} Hasta la fecha, la única estrategia terapéutica conocida es la restricción de galactosa de la dieta, lo que en muchos pacientes resulta insuficiente para la prevención del déficit cognitivo y disfunción ovárica.¹ La primera descripción de la galactosemia se hizo en 1908 y, desde entonces, y aunque se ha adquirido una considerable comprensión de sus aspectos moleculares, celulares y clínicos, su fisiopatología exacta aún no se conoce del todo.^{7,8}

El objetivo de este artículo es hacer una descripción detallada de la galactosemia, sus variantes clínicas y bioquímicas, su diagnóstico y tratamiento que permitan al médico pediatra familiarizarse con esta enfermedad, tener un alto índice de sospecha y conseguir que la detección sea temprana.

El descubrimiento de la galactosemia. Aspectos históricos

La galactosemia se conoce desde hace más de 100 años. El primer caso reportado lo hizo el oftalmólogo austriaco August Russes, en 1908, quien describió el caso de un lactante alimentado con leche humana que excretaba azúcar en la orina, además de hepatomegalia.^{8,9} La primera descripción detallada de la enfermedad fue la de Friedrich Groopert, en 1917, en un niño con retraso en el neurodesarrollo, hepatomegalia, ictericia, falla en el crecimiento, excreción anormal de proteínas en la orina. Observó que al alimentarlo con requesón (que es un queso suave que contiene cantidades mínimas de lactosa) disminuían las concentraciones de galactosa en la orina.⁹ Al estudiar a la familia, Groppert

encontró dos hermanos con características similares, por lo que dedujo que esta enfermedad tenía un componente hereditario pues ambos habían muerto. En la necropsia de uno de ellos el hígado se encontró aumentado de tamaño, con un tumor enorme; sin embargo, se pensó que la causa de muerte fue la sífilis.⁸

Entre los años de 1935 a 1950 aparecieron varios informes de la enfermedad, conocida en ese momento como “diabetes de la galactosa”. Esos reportes establecieron que la enfermedad aparecía en la primera infancia y que podía revertirse mediante la restricción de la galactosa de la dieta. El órgano afectado con más frecuencia es el hígado.⁹

En 1950, el bioquímico argentino Louis Leloir describió la vía metabólica de la galactosa, que hasta el momento lleva su nombre. La observación clave de Leloir fue que la galactosa se transformaba en un derivado de la glucosa, la glucosa-6-fosfato, a través de una reacción que requiere, al menos, una enzima. En 1970 le otorgaron el premio Nobel por este y otros trabajos relacionados con los nucleótidos de azúcar.^{8,9} En 1963, Robert Guthrie y Kenneth Paigen desarrollaron un método de tamiz para la detección temprana de la enfermedad. En 1965 Beutler y colaboradores informaron que algunos individuos tenían concentraciones intermedias de la enzima y describieron una variante conocida como Duarte. Estos pacientes se identificaron en el curso del programa de tamizaje neonatal, casi todos sanos.⁸ En 1967 Gitzelmann reportó el caso de dos hermanos en una familia gitana consanguínea, con cataratas juveniles relacionadas con la deficiencia de galactocinasa y en quienes, previamente, Fanconi los había como casos de “diabetes de la galactosa”; la actividad de GALT fue normal y sin daño neurológico.¹⁰ En 1972 se describió el primer caso de deficiencia de GALE, con un curso benigno de la enfermedad. En 1981 Holton y colaboradores reportaron el primer caso de deficiencia generalizada de GALE en un

menor pakistaní, con un cuadro clínico severo, similar a la galactosemia clásica.¹¹

Al principio (1974), el gen GALT se localizó en el cromosoma 3; sin embargo, los estudios subsecuentes lo asignaron al cromosoma 2 (1975) y al 9 en 1978. Los primeros genes secuenciados se obtuvieron de dos especies de levaduras: *Saccharomyces cerevisiae* y *Kluyveromyces lactis*. A partir del decenio de 1990 se identificaron las primeras mutaciones asociadas con la enfermedad; se encontró que la mutación que cambia la glutamina 188 a arginina es la causa más común de galactosemia en caucásicos. La ubicación del gen GALT en el cromosoma 9 fue, finalmente, confirmada Lander y colaboradores en 2001.⁹

¿Qué es la galactosa?

La galactosa es una aldohexosa (monosacárido de seis átomos de carbono) que constituye una fuente importante de energía en la dieta de los seres humano, prácticamente desde el nacimiento. Está disponible como galactosa libre y unida en carbohidratos complejos (como oligosacáridos y polisacáridos, glucoproteínas y glucolípidos).⁸ Puede encontrarse en diferentes formas: lactosa, abundante en la leche de los mamíferos y en fórmulas infantiles; en forma de galactosa en ciertas legumbres, verduras y frutas; en forma de galactósidos en polisacáridos de origen vegetal y en forma de galactocerebrósidos y gangliósidos en algunas vísceras de animales.¹²

La fuente más importante de galactosa es la lactosa y en la leche humana se encuentra en una cantidad de 55-70 g/L de lactosa y 5.0-8.0 g/L de oligosacáridos complejos, lo que representa 40% del aporte calórico y 90% del azúcar de la dieta en el recién nacido.¹³

La galactosa es vital para el cuerpo humano y desempeña varias funciones. Es esencial en la producción de energía, biosíntesis de carbohidratos complejos, glicoproteínas y glicolípidos.

Tiene un papel prebiótico y participa en la galactosilación de proteínas y ceramidas esenciales para la síntesis de esfingomielina.⁴ En pacientes con síndrome nefrótico idiopático, resistente al tratamiento, el factor de permeabilidad de la esclerosis focal se identifica en el suero, que se une a la galactosa con alta afinidad, lo que permite, *in vitro*, la disminución de la actividad de este factor.¹⁴ **Figura 1**

Metabolismo de la galactosa

La lactosa es un disacárido que, en la membrana apical del enterocito, se hidroliza en galactosa y glucosa por medio de la enzima lactasa. Ambos son activamente llevados por un transportador denominado proteína del cotransportador sodio-glucosa tipo 1 (SGLT1), acoplado a un cotransportador de sodio.¹³ Después de absorberse, la galactosa y la glucosa salen del enterocito a través del proceso de difusión, facilitada mediante el transportador proteína transportadora de glucosa tipo 2 (GLUT2) localizado en la membrana basolateral.⁷

Después que el enterocito sale, la galactosa ingresa en la vena porta para ser transportada al hígado, donde se retiene una proporción importante (88%). El resto se transporta a otros órganos y tejidos: cerebro, donde se usa para la producción de aminoácidos y a la glándula mamaria del lactante, donde sirve para la producción de lactosa.^{13,15}

Vía de Leloir

En condiciones normales, la vía de Leloir es la ruta metabólica que da lugar al catabolismo de la D-galactosa. En el primer paso, la β -D-galactosa es epimerizada a α -D-galactosa por la enzima GALM.³ Ésta es fosforilada mediante la acción de la enzima GALK a galactosa-1-fosfato que, posteriormente, se cataliza en glucosa-1-fosfato y uridin difosfato galactosa (UDP galactosa) mediante la acción de la enzima GALT, junto con la

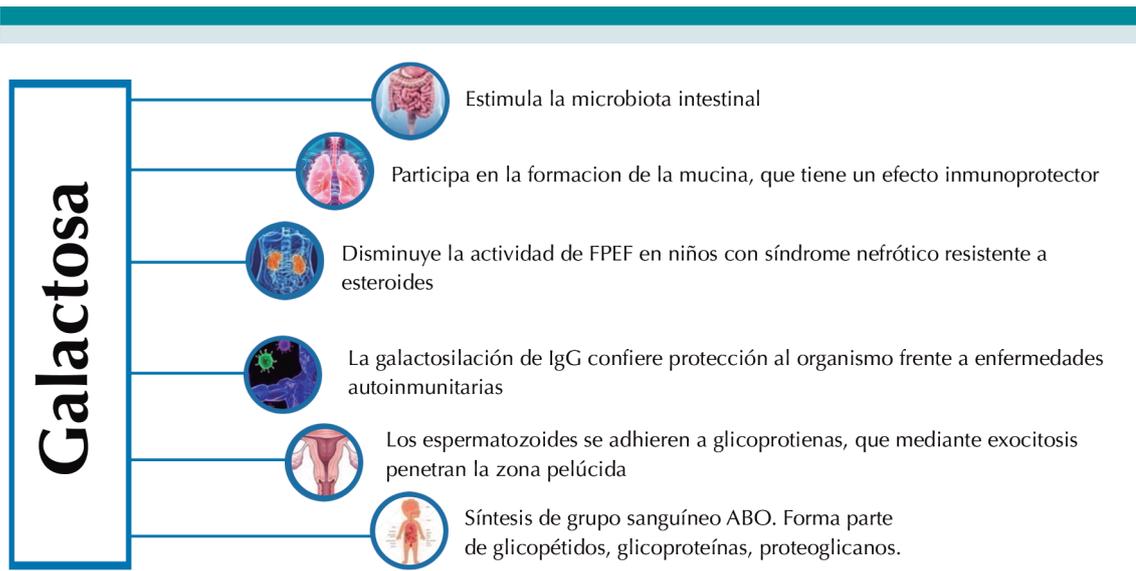


Figura 1. Funciones de la galactosa. Traducido y modificado de *Screening for galactosemia: Is there a place for it?*²⁴ FPEF: factor de permeabilidad de la esclerosis focal.

UDP glucosa (uridin difosfato glucosa). La UDP galactosa se transforma en UDP-glucosa mediante la acción de la enzima GALE. Asimismo, por cada molécula de galactosa que entra en esta vía metabólica, se produce una de glucosa-1-fosfato, que es precursora de glucosa-6-fosfato, glucosa, piruvato y lactato.^{8,12,13,16} **Figura 2**¹⁷

Vías alternas en el metabolismo de la galactosa

Existen tres vías alternas en el metabolismo de la galactosa:

1. *Vía de la pirofosforilasa:* la galactosa de la galactosa-1-fosfato (Gal-1-fosfato) se cataliza mediante la UDP-galactosa pirofosforilasa y la UDP-glucosa pirofosforilasa a UDP-galactosa que, a su vez, se convierte en UDP-glucosa que produce glucosa-1-fosfato, capaz de oxidar cerca 1% de la galactosa en la deficiencia de GALT. De igual manera, esta vía permite sintetizar UDP-galactosa por acción de

la glucosa-1-fosfato a galactosa-1-fosfato y, finalmente, ser transformada en galactosa, de modo que se asegura su síntesis endógena.¹²

2. *Vía de la aldolasa reductasa:* esta enzima metaboliza la glucosa en galactosa, produce sorbitol y galactitol. Éste se excreta en la orina y la parte que no se metaboliza se acumula en las células y los tejidos.^{7,12} En el ojo, la acumulación de galactitol produce un efecto osmótico que, de igual manera, disminuye la actividad de la glutatión reductasa, con la consecuente acumulación de radicales libres, producción de estrés oxidativo, muerte celular y cataratas.⁷
3. *Vía de la galactosa deshidrogenasa:* conduce a la producción de galactonato, que puede excretarse directamente en la orina o metabolizarse a través de la vía de la pentosa fosfato.¹⁶ Esta vía se ha sugerido como una ruta de producción endógena

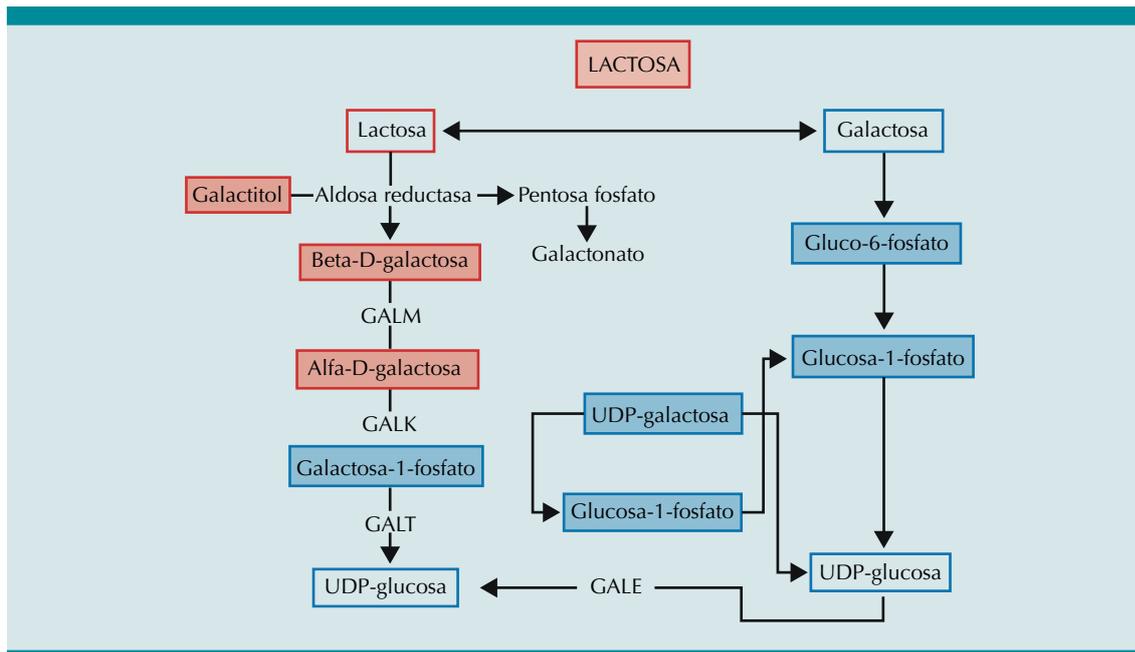


Figura 2. Ruta metabólica de Leloir y vías alternas del metabolismo de la galactosa. Traducido y modificado de *Galactosaemia: diagnosis, management and long-term outcome. Elsevier, 2015*²⁰

de galactosa; sin embargo, la principal fuente de ésta es la hidrólisis de gluco-proteínas, glicolípidos y proteoglicanos que contienen galactosa. Esta producción va disminuyendo, gradualmente, hasta la edad adulta y llega a ser de 1 g al día o 0.76-1.05 mg/kg/hora.^{7,17}

Galactosemia clásica o tipo I

La galactosemia clásica es un error innato del metabolismo de los carbohidratos, causada por una deficiencia severa de la segunda enzima de la vía de Leloir, la enzima GALT^{6,18,19} que da como resultado la acumulación de galactosa, galactosa-1-fosfato, galactitol y galactonato en los tejidos y deficiencia de UDP-Gal y UDP-Glc.⁷ La incidencia reportada es muy variada, en el Reino Unido se estima en 1 caso por cada 25,000 a un caso por cada 44,000 recién nacidos; en Estados Unidos de 1 caso por cada

50,000, en Japón 1 caso por cada 100,000 y en nómadas irlandeses la incidencia puede ser de un caso por cada 450 nacidos vivos.^{20,21}

El gen GALT se localiza en el cromosoma 9p13 y consta de 11 exones.^{7,22} Hasta la fecha se han identificado más de 300 mutaciones.^{21,22} El genotipo homocigoto GALT Q188R, que conduce a la sustitución de glutamina por arginina, es la mutación encontrada con más frecuencia en la población caucásica, incluso en 70% de los casos.¹⁹ La sustitución de lisina por asparagina (K285N) representa la mutación más frecuente en Europa del Este y la sustitución de leucina por serina (S135) ocurre, predominantemente, en las poblaciones africanas y afroamericanas, lo que da como resultado una actividad residual de GALT significativa y un fenotipo casi siempre más leve.²⁰ Otras mutaciones, como la L195P, son menos comunes y en la actualidad se ha descrito una mutación de novo: el Q188P.¹⁷

Variantes de la enfermedad

Con el advenimiento de la detección de la galactosemia mediante el tamiz enzimático, se han logrado identificar diferentes variantes de la misma enfermedad, en donde estos pacientes cursan, generalmente, asintomáticos, con una actividad de la enzima superior a 25%.²³

Variante Duarte

Es la más común, aproximadamente un caso por cada 4000 recién nacidos caucásicos tiene la mutación Duarte-2, donde ocurre una sustitución de asparagina por ácido aspártico (p.N314D).^{23,24,25} Si bien los lactantes tienen concentraciones elevadas de metabolitos de galactosa, los pacientes permanecen asintomáticos durante el curso de la vida.²⁶ Los pacientes homocigotos tienen una actividad enzimática de 50% y los heterocigotos incluso de 75% de actividad normal.²⁷

La paradoja del buen estado de salud, a pesar de las elevadas concentraciones de metabolitos, ha llevado a una variedad de opiniones y prácticas en el paciente con galactosemia Duarte.²⁵ Algunos autores argumentan que ante la elevación de estos metabolitos, ésta es motivo suficiente para llevar a la práctica restricciones transitorias de galactosa; otros sugieren que si el menor se encuentra asintomático no hay motivos para intervención dietética alguna.²⁴

Por estos argumentos, varios autores han estudiado los efectos de los metabolitos en estos pacientes y, hasta la fecha, no se ha encontrado diferencia significativa en la prevalencia de complicaciones entre quienes tienen galactosemia Duarte y los controles sanos. De igual manera, tampoco hay diferencia en el neurodesarrollo, lenguaje y habla en los pacientes expuestos a dieta de restricción vs los pacientes con variante Duarte alimentados con leche humana o fórmulas lácteas.^{24,26} Los estudios respaldan, con

solidez, que los pacientes con la variante Duarte no tienen complicaciones del neurodesarrollo a lo largo de la vida.²⁸

Si durante la niñez se observa una dieta de restricción, se recomienda que el reto se lleve a cabo al año de vida, seguido de la medición de las concentraciones de la Gal-1-fosfato, si éstas son menores de 1 mg/dL se sugiere suspender la restricción dietética. En los pacientes que no reciben dieta de restricción puede optarse por la medición de la Gal-1-fosfato al año, para confirmar que las concentraciones permanecen en límites normales.²⁸

El diagnóstico se establece con la medición de la actividad de la enzima GALT y según los reportes de las pruebas genéticas que identifican la existencia, o no, de la mutación D2.²³

Variante Negro

La actividad de la enzima GALT está ausente, pero hay 10% de actividad en el hígado y el intestino. Las variantes Duarte y Negro pueden ser asintomáticas, a pesar de la ingestión de galactosa, aunque los pacientes pueden llegar a tener un síndrome de toxicidad por galactosa en el periodo neonatal.²⁷

Variante de Los Ángeles

La actividad de GALT es más alta de lo normal (aproximadamente 140%). Ésta se ha detectado en seis familias.²⁷

Variante de Indiana

Variante homocigota en la que la actividad de la enzima GALT es de 35%.

Variante de Rennes

Tiene alrededor de 7 a 10% de la actividad de GALT normal.

Variantes de West German y Chicago

Se han identificado mediante procedimientos de tamiz neonatal.²⁷

Manifestaciones clínicas

La galactosemia clásica puede iniciarse, incluso, durante la etapa neonatal, enseguida de la introducción de leche humana o de fórmula infantil.⁶ Si bien el hígado es el órgano que más suele afectarse, el daño también se produce en las gónadas, mucosa intestinal, riñones, músculo esquelético, fibroblastos, leucocitos y glóbulos rojos.²¹ A partir de la décima semana de gestación la enzima GALT también se encuentra en los glóbulos rojos fetales, hígado, pulmón, bazo y músculo cardíaco; su actividad es más alta en el segundo y tercer trimestres de la gestación, lo que sugiere la posibilidad de daño *in utero*.²⁹

Lo común es que los niños tengan pobre succión, falla en el crecimiento, vómitos, diarrea, letargia, hepatomegalia, sangrado, acidosis tubular renal o catarata. Sin dieta de restricción estos pacientes pueden evolucionar a insuficiencia hepática y renal, sepsis por *E. coli* (si la hay obliga a descartar la galactosemia), choque y finalmente la muerte.⁶ **Cuadro 1**

Al implementar el tratamiento dietético, la mayor parte del galactitol se elimina por la orina, pero no desaparece por completo debido a la producción endógena de galactosa, por lo que esta restricción dietética resulta insuficiente para prevenir las complicaciones cognitivas, sociales y reproductivas.⁷

Efectos de la exposición a la galactosa

El momento, la cantidad y la duración de la exposición a la galactosa determinarán la extensión del daño en los lactantes.^{4,30} La morbilidad en los

primeros 10 días alcanza, incluso, a 75% de los recién nacidos; la mayor parte de las muertes se atribuyen a la sepsis por *Escherichia coli*, secundaria a la inhibición de la actividad bactericida de los leucocitos, por el consumo de galactosa.⁴ El daño se ha asociado con: necrosis hepatocelular, hemosiderosis, degeneración grasa, formación acinar en los hepatocitos, hiperplasia de los islotes pancreáticos, necrosis cortical, leucomalacia periventricular y meningitis. Puesto que este daño es secundario al efecto tóxico de la galactosa-1-fosfato y la galactosa, la interrupción de ésta de la dieta revierte o disminuye la evolución de alguna de las complicaciones.³¹ La catarata desaparece en 73% de los casos⁴ y las crisis convulsivas son de fácil tratamiento. Sin embargo, la necrosis hepatocelular y la cirrosis son irreversibles, lo mismo que el daño neurológico.³²

Cuadro 1. Frecuencia de los hallazgos clínicos en neonatos con galactosemia clásica

Hallazgo	Porcentaje de afectación	Clínica
Daño hepatocelular	89%	Ictericia (74%) Hepatomegalia (43%) Alteración en las pruebas de función hepática (10%) Alteración en los tiempos de coagulación (9%) Ascitis (4%)
Intolerancia a la alimentación	76%	Vómitos (47%) Pobre succión (23%) Diarrea (12%)
Falla en el crecimiento	29%	
Letargia	16%	
Convulsiones	1%	
Sepsis	10%	<i>Escherichia coli</i> (10%) <i>Klebsiella</i> (1%) <i>Enterobacter</i> (0.7%) Estafilococos (0.4%) b-estreptococos (0.4%) <i>Streptococcus faecalis</i> (0.4%)

Traducido y modificado de *Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia*. Gene Reviews, 2017.³⁰

Efectos de la galactosemia en el sistema nervioso central

El cerebro es uno de los principales órganos diana de la galactosemia. Antes se consideró que la eliminación de la dieta de la galactosa era efectiva para evitar complicaciones; ahora se sabe que muchos individuos tienen riesgo de discapacidad intelectual, a pesar de una dieta estricta sin galactosa.¹ La gravedad varía en cada paciente y muestra un continuo deterioro cognitivo. La función ejecutiva está por debajo del promedio. Los pacientes tienen problemas de aprendizaje, habla y lenguaje; trastornos motores; problemas de la memoria; dificultades para la integración y comunicación social y sus logros escolares son inferiores a los de la mayoría.³³ En estos pacientes el índice de coeficiente intelectual va de 70 a 90.^{15,19,34} Con dificultad logran integrarse a la sociedad y menos de la mitad consiguen la independencia de sus padres; la mayoría son solteros.³⁵

Los síntomas psiquiátricos son comunes y se caracterizan por: depresión, ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos y trastornos del espectro autista. También se reportan síntomas neurológicos: temblores, ataxia, distonía, dismetría y disartria.¹

Los estudios de imagen cerebral han demostrado atrofia cerebral y cerebelosa y anomalías en la sustancia blanca.^{1,20}

Efectos de la galactosemia en la salud reproductiva

La asociación entre galactosemia e insuficiencia ovárica se reportó, por primera vez, en 1979 por Kaufman y colaboradores.³⁶ Los últimos estudios han demostrado que incluso 80% de las mujeres con galactosemia tienen insuficiencia ovárica.²¹ Hasta la fecha se desconoce el momento y el inicio del daño o si ocurre secundario a la exposición de la galactosa y sus metabolitos en

el ovario o un evento único que conduce a un daño irreversible de por vida.³⁷ Se cree que el daño ovárico ocurre antes del nacimiento, con base en la reducción, o ausencia, en la cantidad de ovocitos.²¹ De igual manera, se ha planteado que el daño puede ser secundario a la función aberrante de la hormona foliculoestimulante (FSH) o sus receptores, debido a anomalías en la glucosilación o en la señalización celular y apoptosis prematura.³⁸ Se han descrito varios factores de riesgo de insuficiencia ovárica: a) homogeneidad para la mutación GALT Q188R, b) oxidación de la galactosa en los tejidos menor de 5% y c) concentraciones de Gal-1-fosfato en los eritrocitos.

La edad para el inicio de la dieta de restricción, su cumplimiento y las concentraciones elevadas de Gal-1-fosfato en el eritrocito no se asocian con su aparición.³⁷ Por lo general, las pacientes con galactosemia tienen concentraciones más altas de FSH, disminuidas de hormona anti-mülleriana y estradiol y variables de hormona luteinizante (LH); los ovarios suelen ser pequeños y atrofiados e, incluso, indetectables.^{21,37} En 77% de las pacientes la insuficiencia ovárica se manifestará a una edad media de 13 años.³⁷ Estas pacientes tienen alto de riesgo de infertilidad; sin embargo, se ha informado que casi la mitad de las pacientes logran el embarazo.³⁹

En los hombres, las concentraciones séricas de testosterona, FSH y LH son normales, no tienen anomalías estructurales en el aparato reproductor que conduzcan a infertilidad; sin embargo, hay pocos datos en la bibliografía de hombres con galactosemia que han procreado un hijo. Lo único que se ha reportado es mayor prevalencia de criptorquidia y el volumen del semen suele ser bajo.³⁰

Efectos de la galactosemia en la salud ósea

El primer informe de la asociación entre galactosemia clásica y disminución de la masa ósea, data

de 1993.⁴⁰ Se ha reportado que, incluso un tercio de los pacientes tienen una densidad mineral ósea inferior al promedio, más de dos desviaciones estándar, lo que se ha asociado con restricciones dietéticas, actividad limitada y otros factores intrínsecos propios de la enfermedad; el daño sobreviene a pesar de la toma de complementos con calcio, vitaminas y estrógeno. En las mujeres se ha asociado con la insuficiencia ovárica.^{41,42}

Efectos de la galactosemia en el crecimiento

Los estudios sugieren que estos pacientes tienen menor grasa corporal y magra. Durante la infancia y la adolescencia temprana su talla es inferior al promedio; sin embargo, muchos crecen más allá de los 18 años y pueden llegar a alcanzar la talla esperada. Se cree que la disminución del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y la proteína 3 de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina (IGFBP-3) juegan un papel decisivo en estos pacientes.^{1,30,43}

Hipoglucemia

La ingesta de galactosa incrementa las concentraciones de insulina y glucosa en la sangre con el consecuente aumento de la secreción de insulina, lo que da lugar a la hipoglucemia. Se ha propuesto que los defectos de la glucogenólisis, debidos a la inhibición de la glucógeno fosforilasa y fosfoglucomutasa por la Gal-1-fosfato son los causantes de esta hipoglucemia.⁶

Cataratas

A través de un fenómeno osmótico, el galactitol produce un engrosamiento del entramado fibrilar del cristalino, responsable de los cambios iniciales en la permeabilidad de éste y secundariamente la formación de la típica catarata nuclear “en gota de aceite”, que puede ser congénita en casos excepcionales, y cuya existencia debe investigarse sistemáticamente mediante el estudio con lámpara de hendidura.^{6,12}

Daño hepático

La glucógeno fosforilasa y la fosfoglucomutasa son enzimas decisivas en la degradación de glucógeno; cuando se inhiben hacen que esta última se acumule en las células hepáticas, lo que se traduce en hepatomegalia y alteración de las enzimas hepáticas, con hiperbilirrubinemia de predominio directo, hipoalbuminemia, elevación de la gamma glutamil transpeptidasa, aumento de los ácidos biliares en plasma, alteraciones del perfil de aminoácidos en plasma y déficit de todos los factores del complejo protrombínico.^{6,12} En los pacientes sin tratamiento este daño puede evolucionar a fibrosis, cirrosis y esteatosis macrovesicular.

Daño renal

Las concentraciones elevadas de galactosa-1-fosfato originan la inhibición en el transporte de aminoácidos en el riñón, con la consecuente aminoaciduria.⁶ La tubulopatía proximal es la lesión renal característica de estos pacientes, y cursa con acidosis hiperclorémica, albuminuria, aminoaciduria y glucosuria.¹²

Diagnóstico

La sospecha de galactosemia debe iniciarse con las manifestaciones clínicas del paciente, los reportes del tamiz neonatal y los hallazgos de laboratorio; sin embargo, el diagnóstico definitivo se establece con la medición de las concentraciones de galactosa-1-fosfato y la actividad de la enzima en los glóbulos rojos o pruebas genéticas. **Cuadro 2**

Tamiz neonatal

El tamiz neonatal está disponible desde 1965, gracias a los esfuerzos de Beutler y Baluda.⁴⁴ En varios países ya se ha incorporado a los programas de tamizaje de errores innatos del metabolismo en el recién nacido. En América

Cuadro 2. Diagnóstico de pacientes con galactosemia

Clínico	Alteraciones bioquímicas generales
Síndrome tóxico Afectación del cristalino Insuficiencia hepática grave Tubulopatía proximal Sepsis por <i>E. coli</i>	Hiperbilirrubinemia Hipoalbuminemia ↑ ALT, AST, GGT Alteración del complejo protrombina ↑ Ácidos biliares Acidosis hiperclorémica, glucosuria, albuminuria, aminoaciduria
Alteraciones bioquímicas específicas	Diagnóstico de certeza
↑ Galactosa en plasma (más de 2 mg/dL) Galactosuria ↑ G-1-P en eritrocitos (más de 1 mg/dL) Galactitol ↑ en plasma y orina.	Demostración de la deficiencia enzimática (menos de 2.5 nmol/h/mg hb) Identificación de la mutación patógena

Latina, hasta la fecha, solo nueve países cuentan con este estudio neonatal como parte de su programa nacional de salud: Costa Rica, Chile, Uruguay, Argentina, Ecuador, Perú, México, Brasil y Cuba.

En México, a partir del año 2010, la detección de la galactosemia se incorporó al programa de tamiz neonatal de la Secretaría de Salud. De manera inicial se hace la determinación de la galactosa total como prueba de tamizaje en los primeros 3 a 5 días de vida.⁴⁵ Los valores de corte los establece cada laboratorio pero, en general, mediante la técnica de fluorescencia son menos de 10 mg/dL.¹ Cuando éste se reporta positivo se sugiere solicitar pruebas confirmatorias, con nueva medición de la galactosa total, concentraciones de galactosa-1-fosfato y actividad de la enzima GALT mediante reacción enzimática, así como estudios de biología molecular, sobre todo los de la secuenciación de nueva generación que incluyen todos los genes relacionados con la galactosemia.⁵

Un aspecto importante para recordar es que si el paciente se encuentra en ayuno, la medición de la galactosa total no es confiable y, en caso de transfusión sanguínea, deberán esperarse 14 días para la toma del tamiz,⁴⁵ por lo que son necesarias otras alternativas, como el estudio molecular.

La actividad del GALT en los eritrocitos puede permanecer estable incluso durante dos semanas, siempre y cuando la muestra esté en refrigeración. Esta actividad puede verse afectada y disminuir a menos de 60% cuando se almacena a baja humedad y temperatura de 37 °C durante 32 días y más 70% cuando se almacena a alta humedad por más de una semana.⁴⁶ En pacientes que recibieron transfusión sanguínea, la actividad de GALT del donante puede detectarse hasta los cuatro meses después de la transfusión; por esto su medición no debe hacerse en estos casos;⁴⁷ sin embargo, existe la alternativa de cuantificar la galactosa total 14 días después o hacer estudios moleculares inmediatos.

Alteraciones bioquímicas

La deficiencia enzimática de GALT eleva las concentraciones eritrocitarias de galactosa-1-fosfato, galactosa y galactitol (ésta aun en niños transfundidos o en ayuno).¹² Debido a ello puede haber eliminación de azúcares reductores en la orina y, por eso, pueden detectarse mediante Clinistest que arroja un resultado positivo entre 2+ y 4+.⁴⁵ Esta prueba tiene la desventaja de dar resultados falsos positivos o negativos porque la galactosa desaparece de la orina a las 8 a 12 horas de haberla eliminado de la dieta. Así mismo, por el daño renal puede haber eliminación de glucosa por la orina y, finalmente, cualquier enfermedad

que curse con insuficiencia hepática puede dar lugar a eliminación de galactosa por la orina.¹²

En todos los pacientes deben cuantificarse las concentraciones de enzimas hepáticas, practicarse la gasometría arterial, electrolitos y un examen general de orina en busca de glucosuria, aminoaciduria y albuminuria.^{1,12,18,48}

Diagnóstico prenatal

En la semana 11 de gestación se recomienda el estudio de ADN del corion del embrión. La deficiencia de la actividad enzimática de GALT puede medirse mediante la demostración de galactitol en el líquido amniótico o en las vellosidades coriónicas o amniocitos cultivados.^{1,12}

Biopsia hepática

Los hallazgos de la biopsia hepática, cuando se hace de manera temprana, incluyen: colestasis y vacuolación grasa difusa, con poca o ninguna reacción inflamatoria. Los cambios grasos son extensos y generalizados en todo el lóbulo.

Cuando ésta se practica tardíamente los hallazgos son: formación pseudoductular y pseudoglandular, fibrosis periportales que se extiende hasta el puente de los conductos portales adyacentes, nódulos de regeneración y fibrosis hepática que evoluciona a cirrosis.²⁷

Si bien la biopsia ayuda a establecer el grado de lesión hepática, no se requiere para establecer el diagnóstico de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial

En virtud de la disfunción hepática aguda en el periodo neonatal debe establecerse la diferencia con mitocondriopatías, enfermedad gestacional aloinmune, síndrome hemofagocítico, enfermedades infecciosas (más comúnmente asociado con el virus del herpes simple) y tirosinemia tipo 1.⁴⁹

De igual manera, debe establecerse el diagnóstico diferencial con los trastornos del ciclo de la urea, de la oxidación de los ácidos grasos y las acidemias orgánicas que pueden deteriorar la función hepática. El error innato que más se asemeja a la galactosemia es la tirosinemia tipo I, que también aparece en el periodo neonatal, con disfunción tubular hepática y renal aguda.²⁰ También deberá establecerse el diagnóstico diferencial con las enfermedades que pueden causar hipergalactosemia: hepatitis congénita, malformaciones hepáticas arteriovenosas, persistencia del conducto arterioso, tirosinemia tipo I, citrulinemia tipo 2 y síndrome de Fanconi-Bickel.⁵

Tratamiento

Los recién nacidos con galactosemia requieren los mismos nutrientes para el crecimiento y desarrollo que otros pacientes sin ésta. En virtud de las altas concentraciones de lactosa en la leche y en las fórmulas lácteas, éstas deben suspenderse de la dieta.⁵⁰ La principal fuente de galactosa es la lactosa y en la leche de vaca se encuentran 2400 mg/dL de galactosa por lo que la mayor parte de los productos lácteos también deben eliminarse de la dieta.⁵¹

Las nuevas guías clínicas recomiendan que los pacientes con una actividad mayor de 10% no deben tratarse, y los que tienen la variedad Duarte no deben recibir restricciones dietéticas.

En los primeros meses de vida se recomienda iniciar con una fórmula de soya, semielemental con caseína y fórmula elemental.⁵² Si bien la fórmula de soya contiene pequeñas cantidades de galactosa ligadas a isoflavonas, esto no ha demostrado que tenga un efecto clínico adverso.⁵³ La alimentación con fórmulas elementales ha demostrado que es segura, con una reducción rápida de las concentraciones de galactosa-1-fosfato.⁵⁴

En la actualidad se permite cualquier cantidad y tipo de frutas, verduras, legumbres, productos

de soya no fermentados, quesos maduros (contenido de galactosa menor de 25 mg/100 g) y los aditivos alimentarios de caseinato de sodio o calcio.⁵² **Cuadro 3**

La flexibilidad de la dieta dependerá de las recomendaciones de cada país. No hay un consenso en cuanto a la ingesta diaria recomendada de galactosa, pero en lactantes se sugieren 50 mg al día, 150 mg al día en niños de 3 a 4 años, 200 mg al día en el niño escolar, 250 mg al día en adolescentes y 300 mg al día en adultos.¹²

Cuadro 3. Alimentos restringidos y permitidos en pacientes con galactosemia

Alimentos permitidos
Fórmulas de soya, aminoácido e hidrolizado de caseína
Todas las frutas y vegetales, así como sus jugos, escabeche de frutas y verduras
Todas las legumbres (frijoles blancos, frijoles rojos, garbanzos)
Productos de soya no fermentados (leche de soya, tofu, proteína vegetal hidrolizada, análogos de carne, salsas no fermentadas)
Quesos maduros: Jarlsberg, Emmentaler, suizo, gruyere, tilsiter, parmesano maduro >10 meses, queso parmesano rallado 100%, queso cheddar
Caseinato de calcio y sodio
Cacao excepto leche de chocolate
Saborizantes naturales, o artificiales, todas las gomas incluyendo las carrageninas
Alimentos restringidos
Leche humana y todas las fórmulas infantiles a base de leche
Todos los productos hechos a base de leche, a excepción del caseinato y quesos maduros
Ingredientes hechos a base de leche: mantequilla, proteína de leche en polvo, proteína de suero hidrolizada, lactosa, lactoalbúmina, suero de leche
Todos los quesos a excepción de los maduros
Productos de soya fermentada (miso, natto, tempeh, sufu)
Vísceras y carnes frías
Salsa soya fermentada

Traducido y modificado de *Diet for galactosemia, Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases*, 2015.⁵⁰

Asesoramiento genético

Es necesario que a todas las familias con galactosemia se les brinde un asesoramiento genético profesional.

Seguimiento

Las guías clínicas internacionales para tratamiento de pacientes con galactosemia recomiendan:⁵²

Nutricional

1. La evaluación dietética de la ingesta de calcio y vitamina D debe hacerse cada año con la medición de las concentraciones plasmáticas totales de 25-hidroxicolecalciferol-vitamina D. Tanto el calcio como la vitamina D deben complementarse, según sea necesario siguiendo las recomendaciones específicas por edad para la población general.
2. La complementación de vitamina K podría ser benéfica si se combina con ingesta adecuada de calcio y vitamina D. Hasta ahora, no hay evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario.
3. Se recomienda el ejercicio regular.

Bioquímico

1. En el primer año de vida deben cuantificarse las concentraciones de galactosa-1-fosfato al momento del diagnóstico y, después, a los 3 y 9 meses de restricción de la galactosa en la dieta.
2. Las concentraciones de galactosa-1-fosfato deben cuantificarse cada año, después del primer año de vida, hasta que se establezca una línea de base individual.

3. Las concentraciones de galactosa-1-fosfato deben cuantificarse en caso de aumento en la ingesta de galactosa y preocupación por la intoxicación.

Desarrollo psicomotor, lenguaje y coeficiente intelectual

Se recomiendan las pruebas IQ de acuerdo con la edad:

1. 2 años: Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID).
2. 4-5 años: Wechsler Preschool y Escala de Inteligencia Primaria (WPPSI) o una medida similar.
3. A los 8-10 años: Wechsler, Escala de Inteligencia para los Niños (WISC)
4. 12-14 años: Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños (WISC)
5. 15 años y mayores: evaluación cognitiva, velocidad y comprensión espacial visual.

Habla y lenguaje

1. Las pruebas de audición y evaluación de la comunicación prelingüística deben practicarse antes de los 2 años.
2. En todos los niños que no cumplen con los hitos apropiados para su edad debe evaluarse el uso del lenguaje expresivo, receptivo y pragmático, examen de la estructura-función, habla motora (observación de la respiración, resonancia, voz, articulación) e inteligibilidad del habla.
3. En pacientes con trastornos del habla, lenguaje y voz, la terapia debe comenzar en el transcurso del primer año de vida e incluir el entrenamiento de la comunicación gestual, para aumentar el desarrollo del lenguaje en lactantes y niños pequeños.

4. Para el desarrollo del lenguaje durante el segundo año de vida se recomienda un entorno basado en el juego. La terapia individual del habla, centrada en la alta repetición de unos cuantos objetivos, debe comenzar durante el segundo año de vida y continuar según sea necesario por el resto de los años de preescolar y primaria.
5. La restricción severa de galactosa implica la disminución de galactocerebrósidos; por eso estas pruebas no deben omitirse.

Complicaciones óseas

La densidad mineral ósea debe cuantificarse a partir de los 6 años, en la pubertad y adolescencia y, posteriormente, cada 5 años.

Cataratas

1. Referir al oftalmólogo para confirmar el diagnóstico, con seguimiento hasta que se retiren.
2. Si no hay indicios de cataratas, las evaluaciones deben ser al año, 5 años y adolescencia.

El estudio oftalmológico deberá practicarse siempre con lámpara de hendidura, puesto que de otra forma puede dar un resultado negativo.

Disfunción ovárica

1. Si las niñas alcanzan los 12 años con características sexuales secundarias insuficientes o si alcanzan los 14 años sin menstruaciones regulares, siempre deben examinarse para detección de insuficiencia ovárica.
2. Las niñas que ya pasaron la pubertad y tienen periodos menstruales regulares

deben controlarse, cada año, para detectar anomalías menstruales, amenorrea secundaria y síntomas de insuficiencia ovárica primaria.

3. Determinación de FSH en suero.
4. Al inicio de la amenorrea secundaria está indicada la terapia de reemplazo hormonal para reducir el riesgo de osteoporosis.
5. En los pacientes con la variedad Duarte no se recomienda el seguimiento, porque no hay afectación ovárica.
6. En los varones no se recomienda el seguimiento endocrinológico de rutina.

Galactosemia tipo 2

La galactocinasa es la enzima que cataliza el primer paso en la vía de Leloir.⁵⁵ Su incidencia es cercana 1 por cada 10,000 nacidos vivos. El gen GALK se ha detectado en el cromosoma 17q24 junto con más de 20 mutaciones.³⁰

Este tipo de galactosemia no evoluciona a daño hepático, ni retraso en el neurodesarrollo; sin embargo, la exposición a la galactosa deriva en la formación de cataratas, causadas por la acumulación de galactosa en las fibras del cristalino. Esta es la razón por la que la restricción dietética se refleja en la regresión y prevención de ésta.²⁷ No hay acumulación de galactosa-1-fosfato, por lo que generalmente no hay manifestaciones sistémicas; sin embargo, se ha reportado que incluso 2% de los pacientes pueden llegar a padecer epilepsia, discapacidad intelectual, pseudotumor cerebri y neurofibromatosis.⁴⁶ La hipoglucemia, retraso en el desarrollo, microcefalia y la falla de medro se han asociado con incumplimiento de la dieta.^{27,30}

El diagnóstico se establece con la demostración de la elevación de las concentraciones plasmáticas

de galactosa e incremento de la excreción urinaria de galactitol. La actividad de GALK está reducida y tanto la actividad de GALT como las concentraciones de galactosa-1-fosfato son normales.³⁰

Galactosemia tipo 3

La galactosa epimerasa metaboliza la tercera reacción del metabolismo de la galactosa. Ésta se descubrió de manera fortuita, en el tamizaje neonatal; su incidencia es de 1 por cada 46,000 nacidos vivos en países como Suiza.²⁷

La gravedad clínica de la deficiencia de GALE va desde una forma benigna a una potencialmente mortal, dependiendo del grado de reducción de la actividad de GALE y los tejidos afectados.⁵⁶ Se conocen tres formas de este tipo: 1) forma periférica con una actividad enzimática disminuida en glóbulos rojos y leucocitos, con concentraciones normales o casi normales en todos los otros tejidos; 2) una forma intermedia, con actividad enzimática reducida en las células sanguíneas circulantes y menos de 50% en el resto de los tejidos y 3) una forma generalizada con igual disminución de la actividad enzimática.⁵⁷ Esta última solo se ha reportada en 6 pacientes de 3 familias.⁵⁶

Los pacientes con deficiencia generalizada de GALE, sin una dieta de restricción, tienen características clínicas similares a la galactosemia clásica, que se acompaña de dismorfias craneofaciales, hiperlaxitud ligamentosa y contracturas articulares.^{56,57} Los pacientes con deficiencia intermedia y periférica permanecen asintomáticos, incluso con una dieta regular.⁵⁷

Galactosemia tipo 4

La primera descripción de la deficiencia de galactosa mutarrotasa se comunicó en 2019, en 8 pacientes con galactosemia inexplicable. Si bien el gen GALT se conoce desde hace más de una década, éste no se había asociado con la galactosemia.⁵⁸ Ahora está demostrado que existen,

al menos, 5 mutaciones en el gen GALT, cuyos síntomas son similares a los de la galactosemia tipo II en la que hay incremento de las concentraciones sanguíneas de galactosa, sin cambios en las concentraciones de galactosa-1-fosfato. Los pacientes suelen tener cataratas, sin síntomas hepáticos o gastrointestinales.⁵⁹ Hasta la fecha se desconocen los efectos secundarios a largo plazo.⁵⁸ Puesto que la deficiencia de GALT no se había detectado antes, se desconoce su prevalencia, por lo que podría suponerse que es un trastorno poco frecuente. Sin embargo, los síntomas relativamente leves pueden significar que hay pacientes con la mutación pero que aún no han sido diagnosticados.⁵⁸

CONCLUSIONES

La galactosemia es una enfermedad que debe sospecharse en todo paciente con síndrome colestásico neonatal; ante su presunción debe considerarse el inicio de una dieta libre de galactosa. A pesar de toda la investigación llevada a cabo, en la actualidad solo la dieta de exclusión es el único tratamiento disponible y, aunque se lleve una dieta específica estricta, suele haber secuelas en el neurodesarrollo y en la función ovárica. El tamiz metabólico tiene una participación importante en la detección de esta enfermedad, por lo que debe garantizarse que se practique en todos los recién nacidos de forma sistemática, para su identificación temprana.

REFERENCIAS

- Demirbas D, et al. Hereditary galactosemia. *Metabolism*. 2018; 83: 188-96. doi.10.1016/j.metabol.2018.01.025.
- Thanh-Thanh VT, et al. De Novo Variant in Galactose-1-P Uridyltransferase (GALT) Leading to Classic Galactosemia. *JIMD Rep*. 2015; 16: 1-6. doi.10.1007/8904_2014_349.
- Brokate-Llanos AM, Muñoz MJ. Galactosemia tipo III. *Biosaia Rev los másteres Biotecnol Sanit y Biotecnol Ambient Ind y Aliment*. 2013; 1 (2): 1-4.
- Kotb MA, et al. Screening for galactosemia: Is there a place for it? *Int J Gen Med*. 2019; 12: 193-205. doi.10.2147/IJGM.S180706.
- CENETEC 2017. Galactosemia. Tamizaje, diagnóstico, tratamiento médico de las complicaciones e intervención nutricional. Guía de evidencias y recomendaciones. Guía práctica clínica. México.
- Viggiano E, et al. Galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency: A literature review of the putative mechanisms of short and long-term complications and allelic variants. *Clin Genet*. 2018; 93 (2): 206-15. doi.10.1111/cge.13030.
- Coelho AI, et al. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. *J Inher Metab Dis*. 2017; 40 (3): 325-42. doi.10.1007/s10545-017-0029-3.
- Colombo M. Errores congénitos del metabolismo. *Rev Chil Pediatr*. 2003; 59 Suppl 3: 4-8.
- Timson D.J. The molecular basis of galactosemia: Past, present and future. *Gene*. 2016; 589 (2): 133-41. doi.10.1016/j.gene.2015.06.077.
- Gitzelmann R. Hereditary galactokinase deficiency, a newly recognized cause of juvenile cataracts. *Pediatr Res*. 1967; 1 (1): 14-23. doi.10.1203/00006450-196701000-00002.
- Holton JB, et al. Galactosaemia: A new severe variant due to uridine diphosphate galactose-4-epimerase deficiency. *Arch Dis Child*. 1981; 56 (11): 885-87. doi.10.1136/adsc.56.11.885.
- Sanjurjo P, et al. Enfermedades Metabólicas Hereditarias.
- Coelho AI, et al. Galactose metabolism and health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015; 18 (4): 422-27. doi.10.1097/MCO.0000000000000189.
- Sgambat K, et al. Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28 (11): 2131-35. doi.10.1007/s00467-013-2539-z.
- Juste Ruiz M, et al. Aspectos básicos de la absorción y digestión intestinal. F. Arguella Martín (Ed), Tratado de gastroenterología hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHN. Madrid: Ergon, 2010; 43-62.
- Daenzer JMI, et al. Drosophila melanogaster Models of Galactosemia. *Curr Top Dev Biol*. 2017; 121: 377-95. doi.10.1016/bs.ctdb.2016.07.009.
- Berry GT, et al. The rate of de novo galactose synthesis in patients with galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2004; 81 (1): 22-30. doi.10.1016/j.ymgme.2003.08.026.
- Rubio-Gozalbo ME, et al. The natural history of classic galactosemia: Lessons from the GalNet registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14 (1): 1-11. doi.10.1186/s13023-019-1047-z.
- Atik SU, et al. Clinical, molecular, and genetic evaluation of galactosemia in Turkish children. *Turk Pediatr Ars*. 2016; 51 (4): 204-9. doi.10.5152/TurkPediatriArs.2016.3759.
- Broomfield A, et al. Galactosaemia: Diagnosis, management and long-term outcome. *Paediatr Child Health (United Kingdom)*. 2015; 25 (3): 113-18. doi.10.1016/j.paed.2014.12.007.

21. Abidin Z, Treacy EP. Insights into the pathophysiology of infertility in females with classical galactosaemia. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (20). doi.10.3390/ijms20205236.
22. Anderson S. GALT Deficiency. *Am J Matern Nurs.* 2018; 43 (1): 44-51. doi.10.1097/NMC.000000000000388.
23. Ficioglu C, et al. Monitoring of biochemical status in children with duarte galactosemia: utility of galactose, galactitol, galactonate, and galactose 1-phosphate. *Clin Chem.* 2010; 1182: 1177-82.
24. Carlock G, et al. Developmental outcomes in duarte galactosemia. *Pediatrics.* 2019; 143 (1). doi.10.1542/peds.2018-516.
25. Fernhoff P.M. Duarte galactosemia: How sweet is it? *Clin Chem.* 2010; 56 (7): 1045-46. doi.10.1373/clinchem.2010.147371.
26. Fridovich-Keil JL, et al. Developmental outcomes of children with Duarte galactosemia: exploring the bases of an apparent contradiction in the literature. *Genet Med.* 2019; 0 (0): 5-7. doi.10.1038/s41436-019-0567-1.
27. Suchy FJ, et al. *Liver disease in children.* 2014; 53. 4th ed. (Suchy F.J., Sokol R.J. BWF, ed.). New York; 2014.
28. Fridovich-Keil JL, et al. Duarte Variant Galactosemia Summary Genetic counseling. *US Natl Lib.r Med.* 2014: 1-13.
29. Shin-Buehring YS, et al. The activity of galactose-1-phosphate uridylyltransferase and galactokinase in human fetal organs. *Pediatr Res.* 1977; 11 (10 I): 1045-51. doi.10.1203/00006450-197710000-00004.
30. Berry GT. Classic galactosemia and clinical variant galactosemia. *GeneReviews.* 2017: 1-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301691>.
31. Levy HL, et al. Sepsis due to *Escherichia coli* in neonates with galactosemia. *N Engl J Med.* 1977; 297 (15): 823-25. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197710132971510>.
32. Kotb MA, et al. Pilot study of classic galactosemia: Neurodevelopmental impact and other complications urge neonatal screening in Egypt. *J Adv Res.* 2018; 12: 39-45. doi.10.1016/j.jare.2018.02.001.
33. Doyle CM, et al. The neuropsychological profile of galactosaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33 (5): 603-9. doi.10.1007/s10545-010-9154-y.
34. Hoffmann B, et al.. Cross-sectional analysis of speech and cognitive performance in 32 patients with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34 (2): 421-27. doi.10.1007/s10545-011-9297-5.
35. Hoffmann B, et al.. Living situation, occupation and health-related quality of life in adult patients with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35 (6): 1051-58. doi.10.1007/s10545-012-9469-y.
36. Kaufman FR, et al. Hypernodotropic hypogonadism in female patients with galactosemia. *N Engl J Med.* 1981; 304 (17): 994-98. doi.10.1056/NEJM198104233041702.
37. Guerrero NV, et al. Risk factors for premature ovarian failure in females with galactosemia. *J Pediatr.* 2000; 137 (6): 833-41. doi.10.1067/mpd.2000.109148.
38. Thakur M, et al. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities. *J Assist Reprod Genet.* 2018; 35 (1): 3-16. doi.10.1007/s10815-017-1039-7.
39. van Erven B, et al. Fertility in adult women with classic galactosemia and primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2017; 108 (1): 168-74. doi.10.1016/j.fertnstert.2017.05.013.
40. Kaufman FR, et al. Effect of hypogonadism and deficient calcium intake on bone density in patients with galactosemia. *J Pediatr.* 1993; 123 (3): 365-70. doi.10.1016/S0022-3476(05)81733-0.
41. Van Erven B, et al. Bone health in classic galactosemia: systematic review and meta-analysis. *JIMD Rep.* 2017; 35: 87-96. doi.10.1007/8904_2016_28.
42. Panis B, et al. Effect of calcium, Vitamins K1 and D3 on bone in galactosemia. *Bone.* 2006; 39 (5): 1123-29. doi.10.1016/j.bone.2006.05.002.
43. Panis B, Gerver WJM, Rubio-Gozalbo ME. Growth in treated classical galactosemia patients. *Eur J Pediatr.* 2007; 166 (5): 443-46. doi.10.1007/s00431-006-0255-4 de.
44. Beutler E, Baluda MC. Improved method for measuring galactose-1-phosphate uridylyl transferase activity of erythrocytes. *Clin Chim Acta.* 1966; 13 (3): 369-79. doi.10.1016/0009-8981(66)90217-8.
45. Lineamiento Técnico: Tamiz neonatal: Detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los errores innatos del metabolismo. CNEGSR, Secretaría de Salud, 2010.
46. Pasquali M, Yu C, et al. Laboratory diagnosis of galactosemia: A technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2018; 20 (1): 3-11. doi.10.1038/gim.2017.172.
47. Sokol RJ, et al. Pitfalls in diagnosing Galactosemia: False negative newborn screening following red blood cell transfusion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989; 8: 266-68.
48. Berry GT. Galactosemia: When is it a newborn screening emergency? *Mol Genet Metab.* 2012; 106 (1): 7-11. doi.10.1016/j.ymgme.2012.03.007.
49. Taylor SA, Whittington PF. Neonatal acute liver failure. *Liver Transplant.* 2016; 22 (5): 677-85. doi.10.1002/lt.24433.
50. Bernstein LE, van Calcar S. Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases. *Nutr Manag Inherit Metab Dis.* 2015; 285-93. doi.10.1007/978-3-319-14621-8.
51. López Mejía L, et al. Actualidades en el tratamiento nutricional de pacientes con galactosemia clásica. *Acta Pediatr Méx.* 2018; 39 (1): 75-80. doi.10.18233/apm39no6pp75s-80s1724.
52. Welling L, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment,



- and follow-up. *J Inherit Metab Dis.* 2017; 40 (2): 171-76. doi.10.1007/s10545-016-9990-5.
53. Merritt RJ, Jenks BH. Fifth International Symposium on the role of soy in preventing and treating chronic disease- oral presentation abstracts. *J Nutr.* 2004; 134: 1234-47S.
 54. Zlatunich CO, Packman S. Galactosaemia: Early treatment with an elemental formula. *J Inherit Metab Dis.* 2005; 28 (2): 163-68. doi.10.1007/s10545-005-5516-2.
 55. McAuley M, et al. Insight into the mechanism of galactokinase: Role of a critical glutamate residue and helix/coil transitions. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics.* 2017; 1865 (3): 321-28. doi.10.1016/j.bbapap.2016.10.012.
 56. Dias Costa F, et al. Galactose Epimerase Deficiency: Expanding the Phenotype. *JIMD Rep.* 2017; 37: 19-25. doi.10.1007/8904_2017_10.
 57. Fridovich-Keil J, et. al. Epimerase Deficiency Galactosemia . In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; January 25, 2011. PMID: 21290786.
 58. Timson D.J. Type IV galactosemia. *Genet Med.* 2019; 21 (6): 1283-85. doi.10.1038/s41436-018-0359-z.
 59. Wada Y, et al. Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med.* 2019; 21 (6): 1286-94. doi.10.1038/s41436-018-0340-x.

Medidas generales en Dermatología

General Measures in Dermatology

Luis Angel Pérez-Buenfil, Luz Orozco-Covarrubias, Marimar Sáez-de Ocariz

Generalidades

La piel funciona como barrera entre el cuerpo y el medio ambiente al prevenir la pérdida de líquidos y electrolitos, regular la temperatura corporal y proteger contra infecciones y diversos estímulos mecánicos, térmicos y ambientales. Además, es esencial para el sentido del tacto y la síntesis de vitamina D.¹⁻⁴

En el niño, la piel es frágil, delgada y más propensa a dermatitis e infecciones.^{2,5,6} En el adolescente, la piel experimenta cambios secundarios al alza en los andrógenos circulantes, que se traducen en mayor producción de sebo y predisposición al acné.⁷

Las **medidas generales** son un conjunto de cuidados universales de la piel que favorecen su aspecto saludable y previenen la aparición de diversas dermatosis. Entre ellas se incluyen: recomendaciones acerca del baño, la hidratación cutánea, los textiles y la fotoprotección. **Cuadro 1**

Baño

El baño tiene la finalidad de eliminar impurezas, bacterias y contaminantes. Debe realizarse con agua tibia, de manera gentil y cuidadosa, sin tallar la piel.⁸ Los jabones alcalinizan el pH cutáneo, alteran la función de barrera e irritan la piel;⁹ por ello, se recomienda utilizar limpiadores con fórmulas no irritantes e hipoalergénicas, como los jabones con pH neutro o ácido, o sustitutos de jabón.¹⁰⁻¹³

El secado debe practicarse de forma suave y sin frotar, pues la fricción generada ocasiona que se adelgace el estrato córneo y disminuya la capacidad de retención de agua en la piel.¹⁴

Hidratación cutánea

Hidratante es un término genérico que engloba a humectantes, emolientes y oclusivos. Un *humectante* es una sustancia que atrae agua desde la dermis hacia la epidermis y el estrato córneo, en tanto que el

Servicio de Dermatología.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 20 de octubre 2020

Aceptado: 30 de noviembre 2020

Correspondencia

Marimar Sáez-de-Ocariz
mmsaezdeocariz@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Pérez-Buenfil LA, Orozco-Covarrubias L, Sáez-de Ocariz M. Medidas generales en Dermatología. Acta Pediatr Méx 2021; 42 (1): 44-7.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18233/APM-42No1pp44-472179>

emoliente “encierra” el agua en la epidermis y el estrato córneo para que la piel tenga un aspecto suave y liso. Los emolientes *oclusivos* contienen ingredientes que crean una barrera física sobre el estrato córneo previniendo las pérdidas transepidérmicas de agua. Con frecuencia se combinan los tres en una misma formulación.^{15,16}

La hidratación contribuye a mejorar la función de barrera, promover la reparación y reducir la susceptibilidad a lesiones de la piel.^{15,16} El uso diario de emolientes reduce de manera significativa el riesgo de padecer dermatitis atópica hasta en 50% en pacientes con factores de riesgo.¹⁷

La recomendación habitual es la aplicación de crema blanca, sin perfumes, una o dos veces al día, en la piel del tronco y las extremidades.

Cuadro 1. Medidas generales

Baño diario con jabones suaves, agua tibia y sin tallar la piel.
Secado gentil sin frotar la piel.
Uso de crema hidratante 1 o 2 veces al día (más en caso necesario).
No aplicar perfumes directamente sobre la piel.
Usar preferentemente ropa de fibras naturales y delgadas, y ropa suelta.
Uso diario de protector solar con FPS de al menos 30+.
En adolescentes: <ul style="list-style-type: none"> • Lavado de cara dos veces al día en forma gentil • Uso de cosméticos hipoalergénicos, libres de aceite, no comedogénicos y fáciles de retirar • Para el afeitado: lavado de cara, aplicación de gel para afeitarse y, luego, crema hidratante

Textiles

Los textiles están en contacto con la piel durante largos periodos. Por ello pueden jugar un papel en la etiología de algunas dermatitis.¹⁸ Las fibras más utilizadas para la ropa son las sintéticas, como poliamida o poliéster, y las naturales como algodón, seda y lana, entre otras. Se prefiere el uso de telas naturales, hidrofílicas, de fibras del-

gadas, como el algodón, la seda o la lana merino, con bajo potencial irritante y con propiedades termorreguladoras (reducen la absorción de calor) y de transporte de humedad (retienen entre 25 y 35% de su peso en agua).

Es importante reducir la sudoración y favorecer el uso de ropa suelta porque las áreas con mayor sudoración y fricción y en contacto más estrecho con la ropa son más propensas a la dermatitis por contacto. La humedad generada en estas zonas facilita la liberación de tintes y resinas con potencial alergénico, desde la ropa o sus etiquetas.¹⁹⁻²²

Fotoprotección

La fotoprotección es el conjunto de medidas que pueden aplicarse para proteger la piel de la agresión producida por la exposición a los rayos solares.²³ Se aconseja en todas las edades, pero debe tenerse especial cuidado en la población pediátrica porque 80% de la exposición solar a lo largo de la vida ocurre antes de los 18 años.²⁴

Las medidas de protección solar incluyen a las físicas para reducir la exposición solar²⁵ y comprenden: evitar la exposición prolongada a la luz solar, buscar la sombra, usar sombrero de ala ancha y lentes oscuros.^{26,27} Se recomienda cubrir la mayor parte del cuerpo con ropa de colores oscuros, que incrementan de 3 a 5 veces el grado de protección del tejido.²⁸⁻³¹

Los fotoprotectores, recomendados a partir de los seis meses de edad, tienen como función absorber o reflejar la radiación UV, limitando así el daño a la piel.³² Su adecuada aplicación durante la infancia y la adolescencia puede disminuir, considerablemente, la incidencia de cáncer de piel no melanoma en la vida adulta.³³ Los fotoprotectores deben ser de amplio espectro (UVA y UVB), resistentes al agua, el sudor y la fricción, con un factor de protección solar de al menos 30+ (**Cuadro 2**).^{26,34,35}

Cuadro 2. Uso adecuado de fotoprotectores^{32,36,37}

Aplicación diaria, en forma uniforme, en todas las áreas expuestas al sol

La primera capa debe aplicarse 30 minutos antes de salir de casa

Aplicación 20 minutos después para:

- Corregir áreas sin adecuada aplicación
- Evitar de 65 a 80% de los rayos ultravioleta

Volver a aplicarse cada 2 a 4 horas, sobre todo:

- Si hay mayor actividad física
- Después de nadar
- Después de frotarse con una toalla
- Si hay sudor excesivo

Tips para el adolescente

El lavado de la cara ayuda a remover el exceso de sebo y evitar la obstrucción folicular, por lo que es una medida indispensable en el adolescente para mejorar el aspecto de la piel y prevenir el acné.³⁸ Por ello, se recomienda el lavado gentil con un limpiador facial dos veces al día; el lavado intenso, o más frecuente, puede dañar la barrera cutánea, reseca la piel y empeorar el acné.³⁹⁻⁴¹

El afeitado es un proceso que suele ser irritante debido a la interacción entre la piel y la navaja.⁴² Para minimizar el traumatismo e irritación de la piel se recomienda lavar la cara para hidratar el vello y remover el sebo y las células descamadas en la piel y las aperturas foliculares, y aplicarse gel para afeitar que lubrique la zona de afeitado.⁴³ Al finalizar, debe aplicarse un emoliente.^{43,44}

La aplicación de cosméticos y maquillaje en los adolescentes está permitida, pero deben ser libres de aceite, no comedogénicos y fáciles de retirar para evitar brotes de acné,⁴⁵ e hipoalérgicos para evitar dermatitis por contacto.

Importancia de seguir las medidas generales

El seguimiento de las medidas generales permite mantener saludable a la piel y evitar diversas

afecciones: quemaduras por el sol, infecciones, irritación por fricción o uso de químicos e, incluso, de diversas formas de dermatitis.

REFERENCIAS

1. Holloway S, Jones V. The importance of skin care and assessment. *Br J Nurs*. 2005; 14 (22): 1172-6. <https://doi.org/10.12968/bjon.2005.14.22.20167>.
2. Chiou YB, Blume-Peytavi U. Stratum corneum maturation: A review of neonatal skin function. *Skin Pharmacol Physiol*. 2004; 17 (2): 57-66. doi:10.1159/000076015.
3. Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. *J Adv Res*. 2013; 6 (6): 793-804. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2014.01.011>.
4. Arenas-Guzmán R. *Dermatología*. 6ª ed. México: McGraw-Hill; 2015:5-6.
5. Giusti F, et al. Skin barrier, hydration, and pH of the skin of infants under 2 years of age. *Pediatr Dermatol*. 2001; 18 (2): 93-6. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.2001.018002093.x>.
6. Stamatas GN, et al. Infant skin microstructure assessed in vivo differs from adult skin in organization and at the cellular level. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(2):125-31. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.00973.x>.
7. Turgeon EWT. Adolescent skin : How to keep it healthy. *Can Fam Physician*. 1986; 32:2427-33. PMID. 21267224.
8. Voegeli D. The effect of washing and drying practices on skin barrier function. *J Wound Ostomy Cont Nurs*. 2008; 35 (1): 84-90. doi: 10.1097/01.WON.0000308623.68582.d7.
9. Baranda L, et al. Correlation between pH and irritant effect of cleansers marketed for dry skin. *Int J Dermatol*. 2002; 41 (8): 494-9. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01555.x>.
10. Korting HC, et al. Influence of repeated washings with soap and synthetic detergents on pH and resident flora of the skin of forehead and forearm. Results of a cross-over trial in health probationers. *Acta Derm Venereol*. 1987; 67 (1): 41-7.
11. Korting HC, Braun-Falco O. The effect of detergents on skin pH and its consequences. *Clin Dermatol*. 1996; 14 (1): 23-7.
12. Goossens A. New cosmetic contact allergens. *Cosmetics*. 2015;2 (1): 22-32. <https://doi.org/10.3390/cosmetics2010022>.
13. Sikora E, et al. Nanoemulsions as a form of perfumery products. *Cosmetics*. 2018; 5 (4): 63. <https://doi.org/10.3390/cosmetics5040063>.
14. Huh CH, et al. Biophysical changes after mechanical injury of the stratum corneum in normal skin. *Contact Dermatitis*. 2002; 46 (1): 24-8. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2002.460105.x>.
15. Madison KC. Barrier function of the skin: "La raison d'être" of the epidermis. *J Invest Dermatol*. 2003; 121 (2): 231-41. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x>.

16. Lodén M. The clinical benefit of moisturizers. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19 (6): 672-7. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2005.01326.x>.
17. Simpson EL, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134 (4): 818-23. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.005>.
18. Mobolaji-Lawal M, Nedorost S. The role of textiles in dermatitis: An update. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15 (4): 17. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0518-0>.
19. Le Coz CJ (ed), et al. *Contact Dermatitis.* Berlin: Springer, 2006.
20. Barker RL, et al. In vivo cutaneous and perceived comfort response to fabric: Part II: Mechanical and surface related comfort property determinations for three experimental knit fabrics. *Text Res J.* 1990; 60 (8): 490-4.
21. Kaynak HK, Çelik Hİ. Thermophysiological comfort and performance properties of knitted fabrics produced from different spinning technologies. *J Text Inst.* 2018; 109 (4): 536-42.
22. Markee NL, et al. In vivo cutaneous and perceived comfort response to fabric: Part IV: Perceived sensations to three experimental garments worn by subjects exercising in a hot, humid environment. *Text Res J.* 1990; 60 (10): 561-8.
23. Vitols P, Oates RK. Teaching children about skin cancer prevention: why wait for adolescence? *Aust N Z J Public Health.* 1997; 21 (6): 602-5. <https://doi.org/10.1111/j.1467-842X.1997.tb01763.x>.
24. Pustišek N, et al. Acute skin sun damage in children and its consequences in adults. *Coll Antropol.* 2010; 34 (Suppl 2): 233-7. <https://hrcak.srce.hr/51665>.
25. Gilaberte Y, et al. Fotoprotección. *Actas Dermosifiliogr.* 2003; 94 (5): 271-93. [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(03\)76688-5](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(03)76688-5).
26. Quatrano NA, Dinulos JG. Current principles of sunscreen use in children. *Curr Opin Pediatr.* 2013; 25 (1): 122-9. doi: 10.1097/MOP.0b013e32835c2b57.
27. World Health Organization, World Meteorological Organization, United Environment Programme IC on N-IRP. *Global solar UV index : a practical guide, 2002.* <http://www.who.int/uv/>.
28. Downs NJ, Harrison SL. A comprehensive approach to evaluating and classifying sun-protective clothing. *Br J Dermatol.* 2018; 178 (4): 958-64. <https://doi.org/10.1111/bjd.15938>.
29. Rossi JS, et al. Preventing skin cancer through behavior change. Implications for interventions. *Dermatol Clin.* 1995; 13 (3): 613-22.
30. Hoffmann K, et al. Defined UV protection by apparel textiles. *Arch Dermatol.* 2001; 137 (8): 1089-94. doi:10-1001/pubs.Arch Dermatol.-ISSN-0003-987x-137-8-dre10006.
31. Wesson KM, Silverberg NB. Sun protection education in the United States: What we know and what needs to be taught. *Cutis.* 2003; 71 (1): 71-4.
32. Rai R, et al. Update on photoprotection. *Indian J Dermatol.* 2012; 57 (5): 335-42. 10.4103/0019-5154.100472.
33. Heckman CJ, Coups EJ. Correlates of sunscreen use among high school students: a cross-sectional survey. *BMC Public Health.* 2011; 11 (1): 679. doi.10.1186/1471-2458-11-679. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-679>.
34. Valdivielso-Ramos M, Herranz JM. Actualización en fotoprotección infantil. *An Pediatr.* 2010; 72 (4): 282.e1-282.e9. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.06.013>.
35. Williams JD, et al. SPF 100+ sunscreen is more protective against sunburn than SPF 50+ in actual use: Results of a randomized, double-blind, split-face, natural sunlight exposure clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78 (5): 902-10. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.062>.
36. Lowe NJ. Photoprotection. *Semin Dermatol.* 1990; 9 (1): 78-83. PMID: 2203447
37. Diffey BL, Grice J. The influence of sunscreen type on photoprotection. *Br J Dermatol.* 1997; 137 (1): 103-5. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1997.17761863.x>.
38. Isoda K, et al. Effects of washing of the face with a mild facial cleanser formulated with sodium laureth carboxylate and alkyl carboxylates on acne in Japanese adult males. *Ski Res Technol.* 2015; 21 (2): 247-53. <https://doi.org/10.1111/srt.12183>.
39. Sakuma TH, Maibach HI. Oily skin: An overview. *Skin Pharmacol Physiol.* 2012; 25 (5): 227-35. <https://doi.org/10.1159/000338978>.
40. Mukhopadhyay P. Cleansers and their role in various dermatological disorders. *Indian J Dermatol.* 2011; 56 (1): 2-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2/>.
41. Choi JM, et al. A single-blinded, randomized, controlled clinical trial evaluating the effect of face washing on acne vulgaris. *Pediatr Dermatol.* 2006; 23 (5): 421-7. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2006.00276.x>.
42. Kubba, et al. Cosmetics and skin care in acne. *Indian J Dermatology Venereol Leprol.* 2009; 75 (7): 55.
43. Draelos ZD. Male skin and ingredients relevant to male skin care. *Br J Dermatol.* 2012; 166 (Suppl 1): 13-6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10784.x>.
44. Oblong JE. Male skin care: Shaving and moisturization needs. *Dermatol Ther.* 2012; 25 (3): 238-43. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2012.01502.x>.
45. Goodman G. Cleansing and moisturizing in acne patients. *Am J Clin Dermatol.* 2009; 10 (1): 1-6. <https://doi.org/10.2165/0128071-200910001-00001>.

Manifestaciones clínicas no respiratorias, secundarias a infección por SARS-CoV-2 en niños

Non-respiratory clinical manifestations, secondary to SARS-CoV-2 infection in children

Armando Reyes-Cadena

Los coronavirus son importantes patógenos humanos y animales. A finales de 2019 se identificó un nuevo coronavirus causante de neumonía, en un grupo de casos, en Wuhan, China. En febrero 2020 la OMS designó a la enfermedad COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus 2019. El virus que causa COVID-19 se denomina síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). El 11 de marzo de 2020 la OMS declaró pandemia al COVID-19.¹

Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae, integrada por dos subtipos: Coronavirinae y Torovirinae. Son virus ARN con una cubierta de glicoproteínas en forma de espiga, envoltura y proteínas de la membrana, tienen forma esférica y miden de 70 a 120 nm de diámetro, con cuatro proteínas estructurales. Las proteínas espigadas ayudan al virus a entrar a las células del huésped. El virus invade múltiples tipos de células epiteliales respiratorias, macrófagos alveolares y monocitos, utilizando los receptores ACE2.¹ **Figura 1**

El COVID-19 parece ser más leve en niños, que en adultos, y sus síntomas pueden pasar inadvertidos antes del diagnóstico, aunque se han informado casos graves. De los 69,703 casos de COVID-19 confirmados por laboratorio en menores de 20 años, notificados a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos al 30 de mayo 2020, los niños y las niñas se vieron igualmente afectados.¹

Si bien los hallazgos clínicos en niños con COVID-19 son diversos, la fiebre y la tos son los síntomas notificados con más frecuencia. En la vigilancia de casos en Estados Unidos (hasta el 30 de mayo 2020), la

Adscrito al servicio de Consulta externa Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 4 de diciembre 2020

Aceptado: 15 de diciembre 2020

Correspondencia

Armando Reyes Cadena
cadenadr@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como: Reyes-Cadena A. Manifestaciones clínicas no respiratorias secundarias a infección por SARS-CoV-2 en niños. Acta Pediatr Méx. 2021; 42 (1): 48-52.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18233/APM-42No1pp48-522215>

información de los síntomas estuvo disponible para 5188 niños de 0-9 años y 12,689 de 10-19 años.¹ La frecuencia de síntomas en niños de 0 a 19 años se describe en el **Cuadro 1**.

Los síntomas gastrointestinales pueden ocurrir sin síntomas respiratorios. La diarrea, vómitos y dolor abdominal son los síntomas gastrointestinales más comunes notificados en niños. También se ha reportado colestasis aguda en adolescentes.

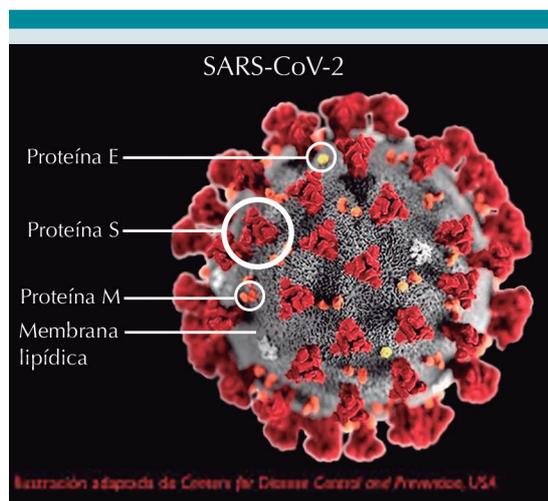


Figura 1. Estructura de SARS-CoV-2.

Cuadro 1. Frecuencia de los síntomas en niños de 0 a 19 años

Síntoma	Edad 0-9 años %	Edad 10-19 años %
Fiebre	46	35
Tos	37	41
Dificultad respiratoria	7	16
Mialgia	10	30
Rinorrea	7	8
Odinofagia	13	29
Cefalea	15	42
Náuseas-vómitos	10	10
Dolor abdominal	7	8
Diarrea	14%	14
Anosmia-disgeusia	1	10

En menores de 12 meses los hallazgos clínicos adicionales incluyen dificultad para alimentarse y fiebre, sin una fuente obvia. Los síntomas respiratorios pueden ser mínimos.¹

Los hallazgos cutáneos se han informado con poca frecuencia; se han descrito 5 patrones clínicos:

1. **Lesiones pseudosabañón (19%):** máculas, placas y nódulos rojo-violáceos en áreas acrales (pies y manos). En menor frecuencia puede verse un patrón de eritema multiforme *like* con máculas pequeñas, menores de 1 cm, redondeadas, eritematosas y vesículas con tendencia a la coalescencia. Pueden aparecer áreas purpúricas, casi siempre asimétricas y acompañadas de dolor o prurito. **Figura 2**
2. **Erupciones vesiculares tipo vesícula *like* (9%):** por lo general son pequeñas vesículas que aparecen en el tronco y las extremidades. No afectan a las mucosas. Pueden tener contenido hemorrágico y, a veces, son grandes o difusas. El prurito es leve o ausente.
3. **Lesiones tipo urticarias (19%):** son pruriginosas y mayormente se distribuyen en el tronco o son dispersas.
4. **Erupciones maculopapulares (47%):** se describen lesiones de distribución perifolicular y descamación, lesiones pitiriasis rosada-*like*, lesiones purpúricas puntiforme o en grandes áreas, pápulas pseudovesiculares en las extremidades y lesiones de eritema multiforme. **Figura 3**
5. **Livedo o necrosis (6%):** En el tronco o las áreas acrales.²

Las lesiones acroisquémicas afectan a niños y adolescentes que lucen aparentemente sanos; los principales sitios de afectación son los pies y,

algunas veces, las manos. Los dedos casi siempre están afectados, en algunas ocasiones también la región plantar; las lesiones no afectan todos los dedos, en promedio 3, con frecuencia separados por dedos no afectados.

Las lesiones pueden ser redondeadas, medir algunos milímetros y ser múltiples o afectar todo el dedo, casi siempre con una demarcación clara a nivel metatarsal. Al principio tienen un color rojo-purpúreo o azulado. Durante su evolución pueden llegar a tener bulas o costras negras; la mayor parte de las veces son dolorosas e involucionan en el transcurso de dos semanas, con desaparición completa. Estas lesiones pudieran ser la expresión de microtrombosis secundaria debida a daño endotelial y alteraciones vasculares. Las manifestaciones dermatológicas pudieran ser útiles para identificar niños y adolescentes con formas leves de infección, pero que son fuentes potenciales de contagio.³ **Figura 4**



Figura 2. Máculo-pápulas de aspecto discoide sugiere de eritema multiforme. Tomado de Maqueda-Zamora A, et al. Manifestaciones dermatológicas de la infección por COVID-19 en Pediatría. Rev Clin Med Fam. 2020; 13 (2): 166-70.

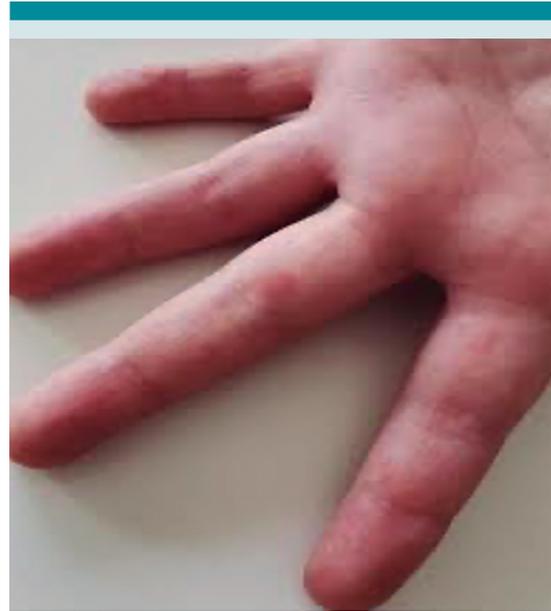


Figura 3. Pápulas eritematosas en dedos de las manos. Tomado de Maqueda-Zamora A, et al. Manifestaciones dermatológicas de la infección por COVID-19 en Pediatría. Rev Clin Med Fam 2020; 13 (2): 166-70.



Figura 4. Lesiones acroisquémicas purpúricas. Tomado de Mazzotta F, Troccoli T. Acute Achromia in the child at the time of COVID-19. Dermatología Pediátrica, Bari 2020; 2-4.

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños

Es una afección poco común, pero grave, asociada con COVID-19 que se ha informado en niños de Europa y América del Norte. En abril de 2020, informes del Reino Unido documentaron una presentación en niños similar a la enfermedad de Kawasaki incompleta o al síndrome de choque tóxico. La afección se denominó síndrome inflamatorio multisistémico en niños. La incidencia de este síndrome, secundaria a COVID-19 en niños, se ha estimado en 2 casos por cada 100,000 afectados.⁴ Las características clínicas de este síndrome pueden ser similares a las de la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki y el síndrome de choque tóxico.⁵

La mayoría de los casos de este síndrome se reporta en niños mayores y adolescentes, más de 70% previamente sanos. Los niños de raza negra e hispanos se han visto más afectados; se reportan 25-45% de los casos en niños de raza negra, 30-40% en niños hispanos, 15-25% niños blancos y 3-28% en niños asiáticos. La frecuencia de síntomas del síndrome inflamatorio multisistémico en niños se describe en el **Cuadro 2**. Los síntomas gastrointestinales son particu-

Cuadro 2. Frecuencia de síntomas del síndrome inflamatorio multisistémico en niños

Síntoma	Frecuencia %
Fiebre persistente (duración media 4-6 días)	100
Exantema	46-76
Conjuntivitis	30-81
Afectación de membranas mucosas	27-76
Síntomas neurocognitivos (cefalea, letargo, confusión)	29-58
Síntomas respiratorios	21-65
Odinofagia	10-16
Mialgia	8-17
Edema de manos y pies	9-16

larmente frecuentes y prominentes; en algunos niños la presentación clínica simula apendicitis.

Cuando hay síntomas neurocognitivos puede haber manifestaciones neurológicas más graves: encefalopatía, convulsiones, coma, meningoencefalitis, debilidad muscular y signos del tronco encefálico y cerebeloso. Los hallazgos clínicos más comunes informados en las series disponibles se mencionan en los **Cuadros 3 y 4**.

La incidencia de anomalías en las arterias coronarias fue similar en los síndromes inflamatorios multisistémicos asociados con COVID-19, se observaron en 16 a 21% de los casos, lo que destaca la importancia de la ecocardiografía de rutina en todos los niños con síndrome inflamatorio multisistémico durante su evolución.

Existe una sobreposición fenotípica considerable con el síndrome inflamatorio multisistémico y la enfermedad de Kawasaki. En las series de casos disponibles, aproximadamente de 40-50% de los niños con este síndrome cumplieron los criterios de enfermedad de Kawasaki, completo e incom-

Cuadro 3. Hallazgos clínicos más comunes informados en las series disponibles

Síntoma	Frecuencia %
Choque	32-76
Cumplen criterios para enfermedad de Kawasaki completa	22-64
Disfunción miocárdica	51-90
Arritmia	12
Insuficiencia respiratoria aguda que requiere ventilación invasiva o no invasiva	28-52
Lesión renal aguda	8-52
Serositis (derrame pleural, pericárdico, ascitis)	24-57
Hepatitis o hepatomegalia	5-21
Encefalopatía, convulsiones, coma o meningoencefalitis	6-7

Cuadro 4. Espectro clínico de COVID-19 asociado con síndromes inflamatorios multisistémicos en niños

Estado inflamatorio febril	Enfermedad similar a enfermedad de Kawasaki	Síndrome inflamatorio multisistémico severo
Algunos niños pueden tener fiebre persistente y síntomas leves (fatiga y cefalea). Los marcadores inflamatorios se pueden elevar, pero sin signos de afectación sistémica severa	Algunos niños cumplen criterios incompletos o completos para enfermedad de Kawasaki y no sufren choque ni tienen afectación severa multisistémica	Niños con marcadores inflamatorios muy elevados y daño multisistémico severo. Son comunes el daño cardíaco y el choque sistémico

pleto. En particular, existen similitudes entre el síndrome inflamatorio multisistémico y el síndrome de choque asociado con la enfermedad de Kawasaki que ocurre, aproximadamente, en 5% de los casos de esta enfermedad y se caracteriza por la importante afectación cardiovascular.⁵

En México se han reportado cuatro casos de niños, residentes en Baja California, con síndrome inflamatorio multisistémico asociado con COVID-19. La media de edad fue de 8.2 años (9 meses a 14 años), dos de sexo masculino y dos del femenino. Todos los casos se manifestaron con fiebre (media de cinco días previos a su admisión hospitalaria), exantema, conjuntivitis no supurativa, edema y eritema en las extremidades, mucositis oral y queilitis en los labios, dolor abdominal, náusea y vómito. Los pacientes cursaron con dilataciones coronarias diagnosticadas por ecocardiograma y uno con miocarditis. En ese estudio se confirmó, en los cuatro casos, infección por SARS-CoV-2 por medio de PCR en tiempo real de muestras de nasofaringe; sin embargo, sorpresivamente, no había historia clínica de casos de COVID-19 en sus familias. Estos cuatro pacientes ingresaron con choque y fueron resistentes al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, lo que coincidió con lo reportado en otros países.⁶

Algunos estudios sugieren que la mayoría de los niños con infección por SARS-CoV-2 tienen síntomas leves y mejor pronóstico; de ahí que casi todos mejoren rápidamente. Los niños infec-

tados, a pesar de encontrarse asintomáticos, son portadores del virus y juegan un papel relevante en la diseminación de la infección. En los niños infectados, la severidad de los síntomas es muy variable.⁷

REFERENCIAS

1. Deville J, Song E, Ovellette CP. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical manifestations and diagnosis in children. En: Edwards M, ed. *Up To Date*. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children>.
2. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité de Dermatología de la Sociedad Argentina de Pediatría. COVID -19 Manifestaciones cutáneas. 2020. https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_manifestaciones-cutaneas-covid-05-20_1588889992.pdf.
3. Mazzotta F, Troccoli T. Acute Achromic ischemia in the child at the time of COVID-19. *Dermatología Pediátrica, Bari* 2020; 2-4.
4. Riphageb S, Gómez X, González-Martínez C, Wilkinson N, Therocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
5. Sau M, Fredman K. Coronavirus disease 2019 (COVID - 19): Multisystemic Inflammatory Syndrome in children (MIS-C). Clinical features, evaluation, and diagnosis. En Armsby C, Tepas E, ed. *Up To Date*. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-multisystemic-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis-in-children>.
6. Chacón E, Correa Y, Urrea G, Lopatynsky E, Chan F, Montano J. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children associated with COVID-19: Report of four cases in Mexico across the Mexico-US Border. *J Infect Dis Cas Rep*. 2020; 1 (4):1-3.
7. Saleem H, Rahman J, Aslam N, Murtazaliev S, Khan S. Coronavirus Disease 2019 (COVID -19) in Children: Vulnerable or Spared? A Systematic Review. *Cureus*. 2020; e8207: 1-10.

Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15).

Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas (Normas de Vancouver)

Acta Pediátrica de México es el órgano oficial del Instituto Nacional de Pediatría, una publicación bimestral que tiene como propósito fundamental la divulgación de evidencia científica y de información generada como producto de investigación original básica, clínica, epidemiológica y social en el campo de la pediatría, que permita generar y mejorar los modelos de atención a la salud durante la infancia y la adolescencia.

Sus objetivos específicos son estimular la reflexión y actualización en el conocimiento del médico pediatra sobre los cambios que continuamente se generan en la promoción de la salud, prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento integral de enfermedades que afectan a los niños y que pueden tener repercusión durante su vida adulta. Es también objetivo de Acta Pediátrica de México, ser un instrumento para que los investigadores puedan exponer sus resultados y se convierta en un vínculo entre investigadores básicos y clínicos.

La revista publica los siguientes tipos de manuscritos: Editoriales, Artículos originales, Casos clínicos de interés especial, Casos clínicos de la sesión anatómo-patológica del Instituto Nacional de Pediatría, Artículos de Revisión, Criterios pediátricos y Cartas al editor.

Los textos publicados en cada una de las secciones son puestos a consideración de un comité editorial, conformado por reconocidos médicos e investigadores de México y el resto del mundo, el cual evalúa la pertinencia, calidad, originalidad y relevancia del artículo. Todos los manuscritos que son puestos a consideración para ser publicados en el Acta Pediátrica de México son sometidos a un proceso de revisión por pares.

Acta Pediátrica de México se encuentra indizada en EBSCO (MedicLatina), Scopus, Latindex. Su distribución es a nivel nacional e internacional entre profesionales e investigadores en diferentes campos de la pediatría.

Criterios de evaluación y selección de artículos

Acta Pediátrica de México se publica en forma impresa y en línea (www.actapediatrica.org.mx) en español e inglés, o solamente en este último idioma, cuando sea el original de la publicación. La traducción del español al inglés será cubierta por un equipo profesional de traductores de publicaciones médicas asociados a la revista, pero si los autores así lo requieren, podrán realizar por su cuenta y costo, una revisión de estilo del inglés.

Los criterios de selección que se utilizan en Acta Pediátrica de México son la solidez científica del trabajo y la originalidad, así como la actualidad y oportunidad de la información. Tienen prioridad los artículos originales con resultados de investigación sobre los reportes de casos clínicos de interés especial y los artículos de revisión. Estos últimos, se reciben preferentemente por invitación directa de la revista, aunque serán evaluados por el Comité Editorial, aquellos artículos que revisen un tema importante de la pediatría y tengan excepcional calidad.

Los trabajos que el Consejo de Editores considera pertinentes se someten al proceso de revisión por pares. El proceso completo implica:

- Todos los textos deberán ser registrados en nuestra plataforma OJS, disponible en la siguiente liga: <http://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/user/register>.
- Una vez recibido el material, se realizará una primera revisión —que queda en manos del Comité Editorial—, en la que se determina la importancia y relevancia del trabajo; si el manuscrito corresponde a la línea editorial; si se apega a las normas y criterios generales de publicación de Acta Pediátrica de México.
- El proceso de revisión y arbitraje de todo artículo sometido para publicación en Acta Pediátrica de México es por pares —se encomienda cuando menos a dos especialistas—, a partir del cual

el Comité Editorial elaborará un dictamen. Éste puede ser de aceptación, rechazo, o condicionamiento a realizar las modificaciones sugeridas por los revisores. Toda decisión se comunica por escrito exclusivamente al autor de correspondencia, en un plazo de 6 a 8 semanas a partir de la fecha en que se recibe el original. Si el trabajo resulta condicionado, la nueva versión deberá enviarse en el plazo que se le indique, pero en ningún caso podrá exceder de 30 días naturales. Pasado este lapso, el autor deberá, si así lo desea, iniciar nuevamente el trámite de sometimiento del artículo.

- Realizadas las modificaciones por parte de los autores, éstas serán revisadas por los especialistas asignados, y la respuesta de aprobación final no excederá de 2 semanas.
- Una vez aprobado el artículo por parte del Comité Editorial y los revisores, éste será programado para su publicación.

Especificaciones de las secciones

Editorial. Los textos publicados serán por invitación expresa del Comité Editorial de Acta Pediátrica de México y se deberá procurar no exceder de 800 palabras. Se recibirán artículos editoriales que se sometan en forma espontánea. Sin embargo, la aceptación de estos se hará a criterio del Editor en Jefe de la revista.

Artículos originales. En esta sección se publican resultados de proyectos de investigación básica, clínica, epidemiológica en el campo de la pediatría, cuyo contenido no haya sido publicado en otros medios (impresos o electrónicos). La extensión de los artículos idealmente no deberá exceder de las 4000 palabras y contar con máximo 5 ilustraciones, cuadros o gráficos.

Cuando por su importancia, la extensión del artículo o el número de ilustraciones supere la recomendación de Acta Pediátrica de México, el autor deberá enviar una carta justificándolo.

Casos clínicos de interés especial. En esta sección se publican aquellos casos que por su actualidad, tema, diagnóstico, tratamiento y resolución, presenten una línea relevante, poco explorada u original en el ámbito de la pediatría. El número de palabras no deberá exceder de 2000 ni contar con más 3 ilustraciones, cuadros o gráficos.

Artículos de revisión. Los artículos publicados en esta sección serán preferentemente solicitados por encargo del Comité Editorial y en base a un calendario anual —publicado en el primer bimestre del año—. Se evaluará cualquier artículo de este tipo que sea sometido al comité, pero sólo se publicarán aquellos que por su calidad editorial e importancia en el campo de la pediatría se consideren de valor excepcional.

Casos de Sesión anatómo-clínica. En esta sección se publican artículos de casos presentados en la sesión anatómo-clínica del Instituto Nacional de Pediatría, y cuya evaluación y selección se hará por parte del Comité Editorial, en conjunto con el coordinador de la sesión y el patólogo responsable de la misma.

Cartas al editor. Sólo serán publicadas aquellas misivas de no más de 500 palabras que aporten comentarios constructivos y busquen incentivar el diálogo respecto a alguno de los artículos publicados en los dos números anteriores.

Criterios pediátricos. En esta sección sólo se publicarán aquellos manuscritos que sean solicitados por el Comité Editorial de Acta Pediátrica de México de acuerdo a una planeación anual, que será a dada a conocer en el primer número de cada año.

Cursos y Congresos. Se anunciarán sólo aquellos cursos, reuniones o congresos médicos que sean de índole estrictamente académica, enviados al Comité Editorial con al menos cuatro meses de antelación a la fecha de su realización.

Noticias. Se publicarán aquellas noticias que el Comité Editorial considere de importancia para la comunidad que lee y escribe en Acta Pediátrica de México.

Características generales del texto

Todos los manuscritos deberán estar a interlineado doble en Arial a 12 puntos con márgenes: superior e inferior de 2 cm; e izquierdo y derecho de 3 cm. El texto deberá enviarse en archivo electrónico en formato .doc o .txt. En caso de que el artículo cuente con imágenes, éstas deberán estar mencionadas en el texto y ubicadas después de las referencias bibliográficas. Además, se deben anexar en una carpeta electrónica en formato .jpg o .tif con resolución mínima de 300dpi.

El texto deberá estar conformado de la siguiente manera:

Hoja Frontal

- Título. El título debe dar una descripción "sintetizada" (preferentemente no mayor a 85 caracteres) del artículo completo y debe incluir información que junto con el resumen, permita que la consulta electrónica del artículo sea sensible y específica. Acta Pediátrica de México recomienda que el diseño del estudio sea parte del título (especialmente en caso de tratarse de ensayos clínicos o meta-análisis). También deberán asignarse un título en inglés y un título corto (no mayor de 40 caracteres) para las cornisas.
- Información sobre el autor o autores. Debe escribirse el nombre completo de cada autor iniciando por los apellidos e indicando su máximo grado académico. Especificar claramente el nombre del(los) departamento(s) o servicio(s) e institución(es) donde el artículo fue desarrollado. La página frontal debe incluir la información completa de contacto del autor de correspondencia. Debe indicarse la información para contactar a todos los autores, incluyendo dirección de correo electrónico y teléfono. Deberá especificarse cuál fue la contribución de cada uno de los autores.
- Exención(es) de responsabilidad. Carta donde el autor informa claramente que los hallazgos, opiniones o puntos de vista contenidos en el artículo son particulares al autor(es) y no como resultado de una posición oficial de la Institución donde labora o de la institución que financió la investigación.
- Financiamiento. Esto incluye becas, equipo, fármacos y cualquier otro apoyo que se haya recibido para realizar el trabajo descrito en el artículo o para la redacción del mismo.
- Número de palabras. Debe informarse el número de palabras que conforman el artículo sin incluir el resumen, agradecimientos, leyendas de tablas y figuras ni referencias.
- Número de figuras y tablas. Deberá informarse el número y título(s) de las figuras y tablas que serán incluidas en el texto independientemente que se manden en archivo adjunto.
- Declaración de conflictos de interés. Informar si el autor(es) forman parte de un comité asesor de una compañía farmacéutica, o recibe o ha recibido, algún apoyo económico de una fuente comercial para realizar el artículo que está siendo sometido para evaluación.

Hoja de Resumen

La redacción de un resumen estructurado es esencial para reportes de casos clínicos de interés especial, artículos originales, revisiones, revisiones sistemáticas y meta-análisis. Éste, debe reflejar el contexto en que la investigación fue realizada, objetivo, material y métodos (método de selección de participantes para el estudio, lugar donde se realizó, medidas y métodos analíticos), resultados principales y conclusiones. Enfatizar los aspectos más importantes o novedosos del estudio e informar sobre sus limitaciones.

En forma separada (después del resumen), debe informarse sobre la fuente de financiamiento para facilitar su exposición e indización. Debido a que el resumen, especialmente su versión en inglés (Abstract), es la parte del artículo que se muestra en las bases de datos electrónicas, y la única que la mayoría de los lectores consultarán, es importante que los autores garanticen que refleje de manera objetiva y exacta el contenido del artículo. La extensión del resumen no deberá ser mayor de 200 palabras.

Palabras clave. Al final del resumen, los autores deberán incluir de 3 a 10 palabras clave en idioma español e inglés que permitan la indización y hallazgo del artículo en las bases de datos electrónicas.

Cuerpo del artículo

El cuerpo del artículo debe contener:

Introducción. En este apartado se debe incluir el propósito del trabajo, así como los antecedentes más relevantes que le den fundamento.

Material y métodos. Se deben incluir todos los procedimientos de selección del material experimental o población utilizada y se identificarán los métodos, equipo y procedimientos con el fin de permitir su reproducción. Debe informarse claramente sobre los métodos estadísticos utilizados para que el lector experto pueda decidir si fueron los apropiados, así como el programa de cómputo (incluyendo la versión) utilizada para el análisis estadístico.

Resultados. Se deben presentar siguiendo una secuencia lógica, tanto en el texto como en los cuadros y figuras. Los datos consignados en los cuadros y figuras no deberán repetirse en el texto.

Discusión. En esta sección se debe de destacar las aportaciones del estudio comparándolas con lo que ha sido previamente publicado y exponer las conclusiones. Se sugiere señalar las limitaciones del trabajo y líneas de investigación para futuros estudios.

Agradecimientos. De acuerdo con los lineamientos del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

Referencias bibliográficas. Las referencias deben ser numeradas consecutivamente conforme aparecen en el texto. Las referencias deben identificarse con números arábigos entre paréntesis en el texto, tablas y figuras. Las referencias que son citadas solamente en tablas o figuras deberán ser numeradas de acuerdo con la secuencia establecida de aparición en el artículo.

Se debe ocupar el sistema de La Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, disponibles en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/> y los títulos de las revistas deben ser abreviados con el estilo utilizado por Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). En caso de artículos con más de 6 autores, se deberán citar sólo los primeros 6 autores como se indica en el siguiente ejemplo:

Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. *J Am Coll Surg.* 2005;200(6):869-75.

Aspectos Legales y Derechos de Autor

Todos los trabajos sometidos para ser publicados en Acta Pediátrica de México deben ser inéditos y originales y no estar participando para su publicación en otra revista, mientras se encuentran bajo evaluación del Comité Editorial de Acta Pediátrica de México. Todos los trabajos serán publicados con pleno conocimiento de los autores.

Al someter un artículo para publicación, el (los) autores ceden a Acta Pediátrica de México, todos los derechos patrimoniales sobre el artículo en cuestión, a fin de que ésta lo edite, publique, reproduzca, difunda, comercialice, traduzca o autorice su traducción a cualquier idioma. Los derechos transferidos incluyen la publicación del artículo por cualquier medio, sea éste impreso, magnético o electrónico, o por cualquier otro soporte o medio de difusión que exista o pueda crearse en el futuro, así como la realización de publicaciones mediante la concesión de licencias totales o parciales a terceros.

Acta Pediátrica de México se reserva todos los derechos patrimoniales de los artículos aceptados para su publicación. No está permitida la reproducción total o parcial del material publicado en la revista, sin contar con la autorización expresa, por escrito del Editor en Jefe de la revista.

Cualquier punto no especificado en el presente documento, por favor comunicarse vía correo electrónico a: editor@actapediatrica.org.mx