

# Acta Pediátrica de México

Volumen 35 Número 1  
Enero-febrero, 2014

ISSN 01862 391

## EDITORIAL

Acta Pediátrica de México. Retos para incrementar su impacto  
El nacimiento de un niño con síndrome de Down. El impacto de la primera entrevista con los padres

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Evaluación de la calcinosis distrófica en dermatomiositis juvenil y esclerosis sistémica  
Diagnóstico y tratamiento de la enuresis no orgánica en pacientes pediátricos. Guía de práctica clínica  
Conexión anómala total de venas pulmonares a la vena porta. Valor de la angiotomografía multicorte. Informe de tres casos  
Enfermedad de Niemann-Pick tipo B. Estudio de tres casos y revisión de la literatura

## CASO CLÍNICO DE INTERÉS ESPECIAL

Hipercortisolismo e hiperandrogenismo como manifestaciones de adenoma suprarrenal. Informe del caso de una niña mexicana y revisión de la literatura

## CASO DE SESIÓN ANATOMO-CLÍNICA

Enfermedad injerto contra huésped en un paciente con leucemia granulocítica crónica con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

La mitosis y su regulación  
La consulta pediátrica prenatal

## CARTAS AL EDITOR

Armando Partida-Gaytán sobre el artículo "Medición del óxido nítrico exhalado en niños con crisis asmática: revisión sistemática"  
Respuesta: Luis Guillermo Meave-Cueva, Luisa Díaz-García, Beatriz Llamosas-Gallardo, Ana Alejandra Ortiz-Hernández

## CRITERIOS PEDIÁTRICOS

Lo imprescindible del consultorio de un pediatra  
Valoración pediátrica inicial en Urgencias

## CURSOS Y CONGRESOS

## NOTICIAS

## PRÓXIMOS TEMAS DE ACTA PEDIÁTRICA DE MÉXICO 2014

Nuevo

# OKI 3A

Lisinato de Ketoprofeno

## Trilogía de alivio vs. fiebre, dolor e inflamación



**¡OK!**  
Ya me  
siento  
**BIEN**

- **Único lisinato de ketoprofeno** que cumple con las necesidades del médico – mamá – niño
- **Rapidez** de acción<sup>1-3</sup>
- **Potencia analgésica – antiinflamatoria** hasta por 8 hrs.<sup>1,4</sup>
- **Menor riesgo** de alteraciones gástricas<sup>3</sup>
- **Trilogía de acción:** antipirética - analgésica - antiinflamatoria<sup>1</sup>
- **Presentaciones adecuadas** para uso pediátrico



El bisobre es divertido



Fresco sabor  
**gomiment**



Rico sabor  
**menta inglesa**

### REFERENCIAS:

1. OKI 3A<sup>®</sup>, Información para prescribir. 2. Balzanelli B, et al. Efficacy and tolerability 80 mg granulated ketoprofen lysine salt in posttraumatic orodental pain: double blind vs placebo study. Minerva Stomatol 1996; 45 (1-2): 53-9. 3. Natale F. Estudio de biodisponibilidad en sujetos voluntarios sanos relativo a la farmacocinética del ketoprofeno después de la administración por vía oral en forma de sal de lisina en formulación de sobres de granulado y en forma de ácido de ketoprofeno en cápsulas. Asociación de las Comunidades Virgilianas. Unidad Socio-Sanitaria 47, 1991. 4. Messeri A. Analgesic efficacy and tolerability of ketoprofen lysine salt vs paracetamol in common paediatric surgery. A randomized, single-blind, parallel, multicentre trial. Paediatr Anaesth 2003; 13 (7): 574-8.

No. de entrada SSA: 093300203A2701

# Nuevo

# OKI 3A

Lisinato de Ketoprofeno

## Trilogía de alivio

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**  
**OKI 3A<sup>®</sup>** LISINATO DE KETOPROFENO  
**GRANULADO OKI 3A<sup>®</sup>**  
LISINATO DE KETOPROFENO  
**SOLUCIÓN GOTAS OKI 3A<sup>®</sup>**  
LISINATO DE KETOPROFENO  
**SOLUCIÓN ENJUAGUE BUCAL**

### FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

<b>GRANULADO</b>	
Cada SOBRE BIPARTITA contiene:	
Lisinato de Ketoprofeno	80 mg
Excipiente cbp	1 sobre
<b>GOTAS</b>	
Cada 100 ml de SOLUCIÓN contiene:	
Lisinato de Ketoprofeno	8 g
Vehículo cbp	100 ml
<b>ENJUAGUE BUCAL</b>	
Cada 100 ml de SOLUCIÓN contiene:	
Lisinato de Ketoprofeno	1600 mg
Vehículo cbp	100 ml

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

**Adultos:** Tratamiento sintomático de condiciones inflamatorias asociadas con dolor, incluyendo: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrosis dolorosa, reumatismo extra-articular, inflamación post-traumática, en trastornos periarticulares como la bursitis y la tendinitis. También se utiliza en la dismenorrea, dolor postoperatorio, odontalgia, gota aguda y en inflamaciones posteriores a las intervenciones quirúrgicas de la cavidad oral (extracción del tercer molar). Para afecciones inflamatorias dolorosas en odontología, otorrinolaringología, urología y neurología.  
**Niños:** Tratamiento sintomático y de corto plazo de condiciones inflamatorias asociadas con dolor, también acompañadas de prurito tales como aquellas que afectan al aparato osteoarticular, dolor post-operatorio y otras.  
En enjuague bucal, antiinflamatorio y analgésico de cavidad oral coadyuvante en el tratamiento del dolor causado por procesos inflamatorios de boca y garganta tales como: estomatitis, glositis, gingivitis, causadas por infecciones traumáticas, agentes tóxicos o irritantes, alveolitis después de la extracción dental, intervenciones quirúrgicas de la cavidad oral, traumas y dislocación de la mandíbula, faringitis, laringitis y amigdalitis.

### FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

EL Ketoprofeno es un derivado del ácido propiónico, es un antiinflamatorio no esteroideo, con propiedades anti-inflamatoria, analgésica y antiprurítica.  
El ketoprofeno se absorbe inalterado en el tubo digestivo, la concentración plasmática se alcanza entre 0.5 y 2 horas tras su administración. Administrado por vía tópica, el ketoprofeno se absorbe en una pequeña cantidad, además administrado oralmente es poco soluble, la velocidad aumenta su solubilidad favoreciendo su absorción. Si se administra con alimentos, su biodisponibilidad no se altera, pero la velocidad de absorción disminuye. El ketoprofeno se une un 99% a proteínas y se detectan importantes concentraciones del fármaco en el líquido sinovial. La vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 1.5 a 4 horas. Se metaboliza por conjugación glucurónica y se excreta fundamentalmente por la orina.

Las concentraciones que alcanza a nivel local son altas, reduciendo la posibilidad de efectos adversos al mínimo.  
En el estudio de biodisponibilidad en sujetos sanos relativa a la farmacocinética del ketoprofeno después de la administración por vía oral en forma de sal de lisina en formulación de sobres de granulados (dosis única y repetida) y en forma de ácido ketoprofeno formulado en cápsulas se observó que el ABC relativa a los distintos tratamientos demostraron que 80 mg del granulado de lisinato de Ketoprofeno en solución son bioequivalentes a 50 mg de ácido de ketoprofeno en cápsulas.

La absorción de Ketoprofeno después de la ingesta oral fue más rápida y regular después de la administración de lisinato de Ketoprofeno que después de la administración del ácido en cápsulas. La semivida de eliminación fue similar en ambas formulaciones cerca de 2 horas. La formulación del lisinato de Ketoprofeno garantiza una biodisponibilidad del principio activo equivalente a la de la cápsula conteniendo 50 mg del ácido de Ketoprofeno. La rápida y regular absorción de la solución es útil para el tratamiento de las patologías dolorosas que requieren predominantemente un pronto alivio.  
La corta permanencia en el tracto gastrointestinal resulta en una mejor tolerancia gástrica, mediante la reducción de un efecto gastro-lesivo directo, que se encuentra presente en los fármacos de la categoría de antiinflamatorios no esteroideos.

### CONTRAINDICACIONES

- OKI 3A<sup>®</sup> no debe ser administrado en los siguientes casos:
  - Hipersensibilidad al ingrediente activo, a otros fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) o a alguno de los excipientes.
  - Pacientes en quienes sustancias con un mecanismo de acción análogo (ej: ácido acetilsalicílico u otros AINEs) provocan ataques de asma, broncospasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
  - Sospecha de úlcera gastrointestinal o activa o úlcera gastrointestinal previa o dispepsia crónica.
  - Antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relativos a tratamientos activos previos o antecedentes de hemorragia/úlcera péptica recurrente (dos o más episodios distintos a la úlcera actual o sangrado).
  - Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
  - Asma bronquial previa.
  - Insuficiencia cardíaca severa.
  - Disfunciones hepáticas o renales severas.
  - Diátesis hemorrágica y otros trastornos de coagulación o pacientes con terapia anticoagulante.

### PRECAUCIONES GENERALES

Deberá evitarse el uso concomitante de OKI 3A<sup>®</sup> con AINEs inhibitorios selectivos de COX-2.  
Los efectos no deseados pueden ser minimizados con el uso de la dosis mínima eficaz, durante el periodo de tratamiento más corto posible que se requiera para controlar los síntomas.  
Debe ser administrado cuidadosamente a pacientes con manifestaciones alérgicas o con alergia previa.  
Pacientes que presenten una enfermedad gastrointestinal previa, deberán ser cuidadosamente monitoreados por el inicio de trastornos digestivos, principalmente sangrado gastrointestinal. Los pacientes que presenten sangrado gastrointestinal o ulceración con OKI 3A<sup>®</sup> deberán suspender inmediatamente al tratamiento.

En algunos pacientes pediátricos tratados con lisinato de ketoprofeno, se ha observado algunas veces sangrados gastrointestinales ocasionales severos y úlcera péptica (véase "Reacciones Secundarias y Adversas"); por lo que, el producto debe suministrarse bajo estricto control médico, quien deberá valorar el esquema de dosificación regularmente.  
Como es el caso para otros inhibidores de la síntesis de la prostaglandina, el medicamento podría ser asociado a efectos adversos del sistema renal que pudieran causar nefritis glomerular, necrosis renal papilar, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.  
OKI 3A<sup>®</sup> deberá ser cuidadosamente administrado a pacientes con alteraciones hematopoyéticas, lupus eritematoso sistémico o trastornos mixtos del tejido conectivo.

Como en el caso de otros AINEs, el ketoprofeno pudiera enmascarar síntomas de enfermedades infecciosas.  
Se deberá tener cautela en pacientes con antecedentes de hipertensión u/o insuficiencia cardíaca ya que, en asociación con terapia AINE, se ha reportado retención de líquidos y edema. Se requiere de cautela en caso de alteraciones de las funciones hepática, renal (véase "Dosis y Modo de Administración") o cardíaca, así como en presencia de otras condiciones que predispongan a la retención de líquidos. En estos casos, los AINEs pudieran provocar deterioro de la función renal y retención de líquidos.

Es necesario tener cautela en pacientes con terapia diurética o en pacientes probablemente hipovolémicos, ya que el riesgo de nefrototoxicidad es mayor.  
Han sido reportados severas reacciones cutáneas, algunas fatales, incluyendo la dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, muy raramente asociados con el uso de AINEs (véase sección "Reacciones Secundarias y Adversas"). Parece ser que los pacientes en la primera fase de liquidez y edema. Se requiere de cautela en la mayoría de los pacientes, el surgimiento de reacciones se presenta en el primer mes de tratamiento OKI 3A<sup>®</sup> debe ser suspendido al primer indicio de rash cutáneo, lesiones en la mucosa o de cualquier otro signo de hipersensibilidad.

OKI 3A<sup>®</sup> puede causar reacciones de fotosensibilidad.  
**Geriatría:** Los pacientes geriátricos son más propensos a eventos adversos por AINEs, en especial sangrado o perforación gastrointestinal, las cuales pudieran ser fatales (véase sección de Dosis y Modo de Administración).  
En cualquier momento durante el tratamiento con algún AINE, pudiera presentarse hemorragia gastrointestinal, ulceración y perforación, con o sin síntomas previos o antecedentes de eventos gastrointestinales severos, los cuales pudieran ser fatales.  
Los pacientes geriátricos tienen una mayor predisposición a una disminución en las funciones renal, cardiovascular o hepática.  
En algunos pacientes geriátricos con úlcera previa, sobre todo con complicaciones de sangrado o perforación (véase sección Contraindicaciones), el riesgo de sangrado gastrointestinal, ulceración o perforación es más alto con el incremento de la dosis de los AINEs. En estos pacientes el tratamiento debe ser iniciado con la dosis más baja disponible. En estos pacientes deberá considerarse el uso concomitante de agentes protectores (misoprostol o inhibidores de la bomba protonica) y también en pacientes a quienes se les suministran dosis bajas de aspirina o de otros fármacos que pudieran incrementar el riesgo de eventos gastrointestinales (véase siguiente sección de Interacciones Medicamentosas).  
Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, particularmente geriátricos, deberán informar cualquier síntoma gastrointestinal inusual (en especial hemorragia gastrointestinal), principalmente en la fase inicial del tratamiento.

Deberá tenerse cautela en pacientes con fármacos concomitantes que pudieran incrementar el riesgo de ulceración o de sangrado, como los corticosteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibitorios selectivos de la recaptura de la serotonina o de agentes anti-agregantes como la aspirina (véase sección de Interacciones Medicamentosas).  
Los AINEs deben ser suministrados con cautela en pacientes con antecedentes de una enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, síndrome de Crohn) ya que tales condiciones pudieran ser exacerbadas (véase sección de Reacciones Secundarias y Adversas).

**Advertencias Especiales:**  
No se recomienda el uso de OKI 3A<sup>®</sup>, como cualquier otro fármaco inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas y de la ciclo-oxigenasa, en mujeres quienes desean embarazarse.  
La administración de OKI 3A<sup>®</sup>, deberá ser suspendida en mujeres con problemas de fertilidad o quienes se encuentran sometidas a estudios de fertilidad.  
OKI 3A<sup>®</sup> no interactúa con dietas hipocalóricas o controladas y puede ser administrado a pacientes diabéticos.  
OKI 3A<sup>®</sup> no contiene plomo y por tanto puede ser administrado a pacientes que padecen una enfermedad colérica.  
OKI 3A<sup>®</sup> no contiene aspartame y por lo tanto puede ser administrado a pacientes que padecen fenilcetonuria.

### RESTRICCIONES DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

**Embarazo:** El ketoprofeno pertenece a la categoría B de riesgo de embarazo de la FDA. En la especie humana no se ha reportado ningún efecto de malformación en particular.  
En el curso del 3er. trimestre todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden reducir a una toxicidad cardiopulmonar (hipertensión pulmonar con el cierre prematuro del canal arterial) y renal. Además, los AINEs pudieran afectar la función plaquetaria del feto e inhibir la función renal fetal causando oligohidramnios y anuria neonatal.  
Al final del embarazo la madre y el producto aumentan el tiempo de sangrado. En consecuencia todo uso de AINEs queda absolutamente contraindicado durante el 3er. trimestre del tratamiento.  
No se ha demostrado en animales un efecto embriótico y existe evidencia epidemiológica respecto a la seguridad del ketoprofeno en el embarazo humano. Sin embargo, OKI 3A<sup>®</sup> no deberá ser administrado durante el embarazo.

**Lactancia:** El ketoprofeno no está indicado en mujeres lactando.

### REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Los eventos adversos más observados son de naturaleza gastrointestinal. Pudieran presentarse úlcera péptica, perforación o hemorragia gastrointestinal, a veces fatales, en particular en pacientes geriátricos (véase sección Precauciones Generales).  
Tras la administración de OKI 3A<sup>®</sup> han sido reportados: náusea, vómito, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y síndrome de Crohn (véase sección Precauciones Generales).  
Con menor frecuencia se ha observado gastritis.

En el tratamiento concomitante con AINEs se ha reportado edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca.  
Las reacciones alérgicas incluyen: Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica (muy raramente).  
La experiencia reportada de la comercialización de las formulaciones orales de OKI 3A<sup>®</sup> indica que la presentación de efectos no deseados es muy rara. En base a una estimación de pacientes expuestos al fármaco derivada del número de envases vendidos, y considerando el número de comunicaciones espontáneas, menos de un paciente de 100,000 ha presentado reacciones adversas. En la mayoría de los casos, los síntomas fueron transitorios y resueltos después de suspender la terapia, y en algunas ocasiones, después de un tratamiento farmacológico específico.

Las siguientes son reacciones adversas reportadas, observadas muy raramente con las formulaciones orales OKI 3A<sup>®</sup> (incidencia < 1/10,000):  
**Piel y anexos:** urticaria, eritema, exantema, exantema maculopapular, prurito, angioedema, dermatitis, erupciones cutáneas, rash cutáneo.  
**Sistema digestivo:** dolor gástrico y abdominal, náusea, vómito, diarrea, dispepsia, proisla gástrica. Ocasionalmente, también se ha reportado sangrado gastrointestinal severo así como úlcera gástrica y duodenal, gastritis y gastritis corrosiva. En dos casos individuales, se presentó hematemesis o melena, respectivamente. Se reportaron dos casos individuales de estomatitis, y edema lingual, respectivamente. Fue reportado un incremento en los valores de las enzimas hepáticas y hepatisis.

**Condiciones generales:** reacciones alérgicas y de tipo anafiláctico, shock anafiláctico, edema bucal. En casos individuales se ha reportado edema periférico y síncope.  
**Sistema nervioso:** mareo y vértigo. Se reportó un caso de tremor e hiperreflexia en una paciente anciana tratada concomitantemente con antibiótico quinolónico.  
**Sistema cardiovascular:** palpitaciones, taquicardia, hipotensión, hipertensión. Excepcionalmente se ha reportado vasculitis y enrojecimiento cutáneo.  
**Sistema respiratorio:** broncospasmo, disnea, edema de laringe y laringospasmo. Se reportó un caso de insuficiencia respiratoria aguda con resultado fatal en un paciente asmático sensible a la aspirina.

**Trastornos hematológicos:** Han sido reportados casos individuales de leucocitosis, linfangitis, púrpura, púrpura trombocitopénica, trombocitopenia y leucocitopenia.  
**Trastornos del tracto urinario:** edema facial y hematuria. Se reportó un solo caso de oliguria.  
**Trastornos metabólicos:** edema periorbitario.  
**Trastornos psiquiátricos:** Fue reportado un solo caso de ansiedad, alucinaciones visuales, hiperexcitabilidad y comportamiento alterado en un paciente pediátrico quien recibió una dosis dos veces mayor a la recomendada. Los síntomas desaparecieron espontáneamente a los 1-2 días. Las reacciones adversas severas raramente observadas, incluyen principalmente reacciones cutáneas (urticaria, eritema, exantema, angioedema), reacciones del tracto gastrointestinal y respiratorio (broncospasmo, disnea, edema de laringe), así como episodios de reacciones alérgicas/tipo anafilácticas, choque anafiláctico y edema bucal. Como ya se mencionó, se presentó un solo caso de insuficiencia respiratoria aguda en un paciente asmático y sensible a la aspirina con resultado fatal. La mayoría de las reacciones ocurrieron en pacientes alérgicos/embricados y/o con una hipersensibilidad severa conocida a los AINEs.

Se han observado algunos efectos indeseables solo ocasionalmente después de la administración del ketoprofeno: constipación, parestesia, excitabilidad, insomnio, escalofríos, discinesia transitoria, astenia, cefalea y reacciones fotosensibles.  
Algunos AINEs, incluyendo al ketoprofeno, pueden causar reacciones mucocutáneas extremadamente raras (Stevens-Johnson, síndrome de Lyell), así como reacciones hematológicas (anemia aplásica y hemolítica, y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

**Cardiovasculares:** Incrementan el riesgo de ulceración o de hemorragia gastrointestinal (véase sección Precauciones Generales).  
**Anticoagulantes:** Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina (véase sección Precauciones Generales).  
**Agentes anti-agregantes e inhibitorios selectivos de la re-captura de la serotonina:** Incrementan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (véase sección Precauciones Generales).  
Las siguientes interacciones, concuerdan en general a los AINEs:

- Combinaciones no recomendadas:**
  - Otros AINEs, incluidas altas dosis de salicilatos (≥ 3 g/día). La administración concurrente de varios AINEs pudiera incrementar el riesgo de eventos gastrointestinales y de sangrado, debido a un efecto sinérgico.
  - Anticoagulantes de uso parenteral y tioropidina. Incrementan el riesgo de sangrado debido a la inhibición de la función plaquetaria y daño a la mucosa gastrointestinal.
  - Litio (descrito con diversos AINEs). Los AINEs incrementan los niveles plasmáticos del litio (disminución de la secreción renal del litio) pudiendo alcanzar valores tóxicos. Este parámetro requiere por lo tanto ser monitoreado al inicio del tratamiento, durante el ajuste a la dosis y después de discontinuar el tratamiento con ketoprofeno.
  - Mefloretato, utilizado en altas dosis de 15 mg/semana o mayores: Incrementa la toxicidad hemática del mefloretato ya que es disminuida su eliminación renal, debido en general, a los agentes anti-inflamatorios.
  - Hidantoinas y sulfonamidas: pudieran incrementarse los efectos tóxicos de estas sustancias.

**Combinaciones que requieren de precaución:**

- Diuréticos, inhibidores de la enzima que convierten a la angiotensina. El tratamiento con AINEs está asociado con el riesgo de una insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados (disminución de la filtración glomerular debida a una reducción en la síntesis renal de prostaglandinas). El tratamiento con un AINE pudiera reducir su efecto anti-hipertensivo. Cuando el ketoprofeno es prescrito junto con un fármaco diurético, es esencial asegurarse que el paciente está adecuadamente hidratado y monitorear la función renal al inicio del tratamiento.
- El mefloretato, utilizado en altas dosis de 15 mg/semana: Incrementa la toxicidad hemática del mefloretato ya que disminuye su eliminación renal debida en general, a los agentes anti-inflamatorios. Monitorear semanalmente el examen hemocromático durante las primeras semanas del tratamiento de combinación. Deberá realizarse un monitoreo más frecuente en caso de que se presente un leve deterioro de la función renal, así como en pacientes geriátricos.
- Pentoxifilina: Incrementa el riesgo de sangrado. Se requiere de un monitoreo clínico más frecuente y revisión del tiempo de sangrado.
- Zidovudina: Riesgo de un incremento en la toxicidad de las células grasas debido a su acción en los reticulocitos, con anemia severa que se presenta una semana después del inicio del tratamiento con el AINE. Revisión del examen hemocromático completo y cuenta de reticulocitos una o dos semanas posteriores al inicio del tratamiento con AINE.
- Sulfonilureas: Los AINEs pudieran incrementar el efecto hipoglucémico de las sulfonilureas desplazándolas de sus sitios de unión con las proteínas plasmáticas.

**Combinaciones que requieren ser consideradas:**

- Beta-bloqueadores: El tratamiento con un AINE pudiera disminuir su efecto anti-hipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Ciclosporina y tacrolimus: Los AINEs pueden incrementar la nefrototoxicidad debido a los efectos medicados por las prostaglandinas renales. Durante la terapia de combinación, deberá ser revisada la función renal.
- Trombolíticos: Incrementa el riesgo de sangrado.
- Probenecid: Pueden incrementar las concentraciones plasmáticas del ketoprofeno, tal interacción pudiera deberse a un mecanismo inhibitorio en el sitio de la secreción renal tubular y a la glucuronooconjugación, haciendo necesario un ajuste a la dosis del ketoprofeno.

**ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO**  
El ketoprofeno y sus metabolitos en orina interfieren en las pruebas para detectar albúmina sales biliares 17-cetosteroides o 17-hidroxicorticosteroides. Como sucede con todos los AINEs, el medicamento pudiera incrementar los niveles de nitrógeno ureico en plasma y creatinina.  
Como con otros AINEs, el medicamento pudiera causar un leve incremento transitorio de algunos parámetros hepáticos, así como un incremento significativo de la función renal (véase "Efectos no Deseados"). En caso de un incremento relevante en tales parámetros, la terapia debe ser suspendida.

**PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉISIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**  
El ketoprofeno no presenta actividad teratogénica en ratones y conejos bajo dosis diaria de 3, 6 y 9 mg/kg durante el periodo de organogénesis. En cuanto a actividad embriotóxica ésta no pudo evaluarse completamente en los conejos a los dos niveles más elevados en los que se observó una leve embriotoxicidad la cual pudo haber sido causada por toxicidad materna.

### DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

**GRANULADO**  
**Adulto:** un sobre de 80 mg (dosis completa) cada 8 horas hasta por un periodo de 10 días dependiendo del dolor y su evolución.  
**Niños entre 6 y 14 años:** 40 mg (media dosis o medio sobre) cada 8 horas hasta por un periodo de 10 días dependiendo del dolor y su evolución.  
**Poblaciones Especiales:**  
**Pacientes geriátricos:** la posología debe suministrarse bajo estricto control médico, quien deberá valorar la reducción eventual de la dosis arriba indicada (véase sección "Precauciones Generales").  
**Pacientes con insuficiencia hepática:** se recomendó establecer la terapia en la dosis mínima diaria (véase sección "Precauciones Generales").  
**Pacientes con insuficiencia renal leve o moderada:** se recomendó monitorear el volumen de diuresis, así como a la función renal (véase sección "Precauciones Generales").  
OKI 3A<sup>®</sup>, no deberá ser utilizado en pacientes con una disfunción hepática o renal severa (véase sección "Contraindicaciones").

**Instrucciones de uso del sobre:**  
**Para la dosis de adultos (80 mg):** Cortar el sobre por la línea indicada que dice dosis completa (ADULTO).  
**Para la dosis de niños (40 mg):** Cortar el sobre en la esquina superior, por la línea indicada que dice media dosis (NIÑOS).  
Verificar el contenido del sobre en medio vaso con agua y revolver.  
**GOTAS**  
Niños de 6 a 14 años: 1 mg/kg/dosis cada 8 horas o 1 gota por cada 3 kg de peso corporal cada 8 horas.  
ENJUAGUE BUCAL  
Diluir 10 ml (160 mg) en 100 ml de agua y hacer colutorios 2 o 3 veces al día por 3 a 5 días.  
**Administración:** Oral.

**SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS)**  
Para alcanzar niveles tóxicos de ketoprofeno se requiere ingerir dosis mayor a 480 mg/kg, que corresponden a la dosis letal media del ratón. En pocos individuos se han reportado manifestaciones tales como: somnolencia, vómito y dolor abdominal. En caso de ocurrir una sobredosis se debe provocar el vómito o bien realizar un lavado gástrico para vaciar el estómago.  
**PRESENTACIONES**  
**GRANULADO**  
Caja con 3 sobres bipartitas.  
**GOTAS**  
Caja con 1 frasco gotero con 30 ml.  
**ENJUAGUE BUCAL**  
Caja con un frasco con 150 ml.

**RECOMENDACIONES PARA SU ALMACENAMIENTO**  
Conservarse en lugar seco y a temperatura ambiente a no más de 30°C.

### LEYENDAS DE PROTECCIÓN

- No se debe ingerir el contenido de los niños.
- No se administrará durante el embarazo ni la lactancia.
- Literatura exclusiva para médicos.

Reg. No. 126M2008 SSA VI  
224M2007 SSA IV  
180M2007 SSA VI

IPA: N° EEAR 063300CT050420/R2008  
HEAR 06330060161544/R2007  
GEAR 06330060102635/R2007

Distribuido por:  
**ARMSTRONG LABORATORIOS DE MÉXICO S.A. DE C.V.**  
Av. División del Norte 331, Col. Cuauhtémoc, Coyoacán  
04380 México D.F.



# Acta *P*ediátrica *de México*

---

**Volumen 35 Número 1**  
Enero-febrero, 2014

ISSN 01862 391



NUEVO

# Biomics®



el antibiótico de acción superior



## Biomics

es **cefixima**, una  
cefalosporina  
de tercera  
generación para  
**administración  
única al día** por  
vía oral.

•Faringoamigdalitis •Otitis media aguda •Sinusitis aguda •Bronquitis aguda

ALTIA®

Senosiain®

# Biomics®



## FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Hecha la mezcla, cada 100 ml contienen:

Cefixima trihidratada 2.24 g equivalente a 2 g de Cefixima

Vehículo cbp 100 ml

Cada 5 ml equivalen a 100 mg de Cefixima

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

**Biomics** está indicado en procesos infecciosos donde se requiera la acción de una cefalosporina de tercera generación con amplio espectro y resistente a las betalactamasas como: Sinusitis, Otitis media, faringitis y amigdalitis, bronquitis aguda y agudizaciones en la bronquitis crónica, neumonía, infecciones urinarias no complicadas, gonorrea no complicada, infecciones gastrointestinales como salmonelosis, shigelosis, fiebre tifoidea y aquellas infecciones causadas por gérmenes sensibles. Después de su administración oral, la concentración de cefixima en suero es superior a concentración mínima inhibitoria de los gérmenes sensibles incluyendo algunas cepas resistentes a penicilinas y cefalosporinas como: *Streptococcus pneumoniae* y *pyogenes*, *H. influenzae* y *parainfluenzae* (betalactamasa positivo y negativo), *E. coli*, *P. mirabilis* y *N. gonorrhoeae* (betalactamasa positivo y negativo). *Streptococcus agalactiae*, *Proteus vulgaris*, *K. pneumoniae* y *oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Providencia sp*, *Salmonella sp*, *Shigella sp*, *Citrobacter amalonaticus*, *Serratia marcescens*, Gérmenes resistentes: *Pseudomonas sp*, algunas cepas del grupo D de *Streptococcus* (enterococcus), *Listeria monocytogenes*, *Staph.* (incluyendo meticilino resistentes), enterobacterias, *Bacteroides fragilis* y *Clostridio*.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cefalosporinas u otros betalactámicos.

## PRECAUCIONES GENERALES

Historia de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis. Se sabe que los antibióticos de amplio espectro pueden producir diarrea o colitis pseudomembranosa. En caso de insuficiencia renal grave se recomienda ajustar la dosis. Contiene 50 % de azúcar.

## RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Su uso durante el embarazo, lactancia y menores de 6 meses, queda bajo la responsabilidad del médico.

## REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Diarrea, dolor abdominal, náusea o vómito, dispepsia, flatulencia, colitis pseudomembranosa, reacciones de hipersensibilidad como: prurito, rash, Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrosis tóxica epidérmica y choque anafiláctico, hepatitis e ictericia, dolor de cabeza y mareo, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia y eosinofilia, prurito genital, vaginitis y candidiasis genital.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

La Cefixima disminuye la respuesta inmunológica a la vacuna tifoidea por lo que se recomienda, administrar **Biomics** 24 horas después de la vacunación. En el caso de coadministración con anticoagulantes, se sugiere monitorear los tiempos de coagulación. El uso concomitante de cefalosporínicos más aminoglucósidos aumenta el potencial de nefrotoxicidad.

## PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Hasta el momento no se han descrito.

## DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

Niños	8 mg/kg dosis única	Tiempo de duración: de acuerdo a la severidad de la infección
Adultos y niños mayores de 12 años o peso superior a 50 kg	400 mg dosis única al día	
Salmonelosis	10 mg/kg dosis dividida c/12 hrs.	Por lo menos 12 días
Shigella		Por lo menos 5 días
S. pyogenes (faringoamigdalitis)		Por lo menos 10 días

## MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Hasta el momento no se ha reportado, sin embargo se sugiere medidas sintomáticas.

## PRESENTACIONES

Suspensión. Caja con dos frascos, uno con polvo y otro con diluyente para reconstruir 50 ó 100 ml, y pipeta dosificadora.

## RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. Hecha la mezcla, la suspensión se conservará 8 días a temperatura ambiente y 14 días en refrigeración (2-8°C).

## LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.

Hecho en México por: Laboratorios Keton de México, S.A. de C.V. Lago Garda No. 100, Col. Anáhuac, C.P. 11320, México, D.F.

Para: **Laboratorios Senosiain, S.A. de C.V.** Camino a San Luis Rey 221, Celaya, Gto. 38137

No. de Reg.: 188M2009 SSA

No. de entrada: 108300203A3940

BIOM-01A-10



**Senosiain®**

## Comité editorial y de arbitraje

### Editor Emérito

Dr. Jorge Espino Vela

### Editor en Jefe

Dr. Francisco Espinosa Rosales

### Editores Ejecutivos

Psic. Cinthya Tapia Ponce

---

### Editores asociados

Dr. Raúl Calzada León

*Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.*

Dra. Ma. Dolores Correa Beltrán

*Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.*

Dra. Sara Frías Vázquez

*Instituto de Inv. Biomédicas UNAM/ México D. F.*

Dr. Carlos López Candiani

*Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.*

Dra. María del Carmen Sánchez Pérez

*Universidad Autónoma Metropolitana/ México D.F.*

Dra. Eulalia Baselga Torres/ Hospital de la Santa Creu i Sant Pau/ Barcelona, España  
Dra. Vanessa Bosch Canto/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
MD Antonio Gabriel Cabrera/ Texas Children's Hospital/ Baylor College  
of Medicine Houston, TX/ EE. UU  
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. Alberto Contreras Verduzco/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dr. Eduardo de la Teja Ángeles/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dr. Luis de la Torre Mondragón/ University of Pittsburgh Medical Center at Children's  
Hospital of Pittsburgh/ Pensilvania EE. UU.  
Dra. Carola Durán McKinster/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dra. Nuria Francisco Revilla Estivill/ Hospital Médica Sur/ México D. F.  
Dr. Silvestre Frenk/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dr. Silvestre García de la Puente/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dr. Luis Martín Garrido García/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dra. Rosalía Garza Elizondo/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dra. Ariadna González del Ángel/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dr. Alejandro González Garay/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dr. Luis Oscar González González/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dr. José Francisco González Zamora/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dr. Hugo Juárez Olguín/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dr. Ismael Lares Asseff/ Instituto Politécnico Nacional/ Durango, Durango  
Dr. José Luis Mayorga Butrón/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dra. Diana Molina Valdespino/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dr. José Martín Palacios Acosta/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dra. Marcia Rosario Pérez Dosal/ Hosp. Gral. "Dr. Manuel Gea González" / México D. F.  
Dra. Cecilia Ridaura Sanz/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dr. Ivan Rolando Rivera González/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dr. Raymundo Rodríguez Herrera/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dra. Ana Luisa Rodríguez Lozano/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dr. Fernando Rueda Franco/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dra. Patricia Saltigeral Simental/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dra. Ana Luisa Sesman Bernal/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dr. Mario Soto Ramos/ Hosp. Infantil de Especialidades Chihuahua/ Chihuahua, México.  
MD, Ph. D. Fts Margarita Terán García/ University of Illinois at Urbana- Champaign/  
Chicago, Illinois, EE. UU  
Dra. Mirella Vázquez Rivera/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dra. Marcela Vela Amieva/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dr. Salvador Villalpando Carrión/ Hospital Infantil de México/ México D. F.  
Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dra. Emiy Yokoyama Rebolgar/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dra. Martha Margarita Zapata Tarres/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.  
Dra. Flora Zárate Mondragón/ Instituto Nacional de Pediatría/ México D. F.

---

**Acta Pediátrica de México** es el Órgano Oficial del Instituto Nacional de Pediatría. Revista bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. 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@actapediatricademexico.org

**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 04-1986-00000000264-102. 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>) y en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MedicLatina). Publicación realizada, comercializada y distribuida por **EDICIÓN Y FARMACIA, SA de CV**. José Martí núm. 55, colonia Escandón, CP 11800, México, DF. Tel.: 5678-2811, fax: 5678-4947.  
E-mail: [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)

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

Impresa por Computipo Scanner Editorial S.A. Azafrán 313 y 315, Colonia Granjas México, Delegación Iztacalco, CP. 08400. México, DF.

**EVEREST®** TABLETAS FORMULACIÓN Y FORMULACIÓN: Cada TABLETA contiene: Montelukast sódico equivalente a 10 mg. de Montelukast Excipiente, c.p.p. 1 Tableta. EVEREST-M<sup>®</sup> Montelukast Tabletas Cada Tableta contiene: Montelukast sódico equivalente a 4 ó 5 mg. de Montelukast Excipiente c.p.p. 1 Tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Montelukast está indicado en: el tratamiento y prevención de los síntomas de asma crónica, ya sea como monoterapia o bien como terapia añadida en pacientes con leve/moderada o leve/moderada a controlada mal controlada con corticosteroides inhalados, incluyendo la profilaxis de los síntomas diurnos y nocturnos, el tratamiento de pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, y la prevención de la broncoconstricción inducida por el esfuerzo físico; También, están indicadas para el alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica (rinitis alérgica estacional en adultos y niños desde 2 años de edad y rinitis alérgica perenne). **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula, embarazo y lactancia. **PRECAUCIONES GENERALES:** Tabletas de 4 y 5 mg: No se han estudiado la seguridad y eficacia Montelukast en pacientes menores de seis meses de edad. Los estudios han demostrado que Montelukast no afecta la tasa de crecimiento en niños. Las tabletas masticables Montelukast deben usarse con precaución en pacientes con fenilcetonuria. Cada tableta masticable de 4 mg y 5 mg contiene 2.4 mg y 3 mg, respectivamente, de aspartamo. Tabletas de 10 mg y tabletas de 4 y 5 mg: No se debe usar Montelukast por vía oral para tratar los ataques asmáticos agudos, porque no se ha determinado su eficacia para tratar dichos ataques. Se debe indicar a los pacientes que tengan siempre disponible la medicación de urgencia apropiada. Además, Montelukast no debe usarse como monoterapia para el manejo de broncoespasmo inducido por ejercicio. No se deben sustituir bruscamente con Montelukast los corticosteroides inhalados o por vía oral, se deben disminuir gradualmente la dosis del corticosteroide inhalado concomitante, bajo supervisión médica. Se han reportado trastornos del sueño y cambios de comportamiento/humor. Los médicos deben comentar estos eventos adversos con sus pacientes y/o padres. Los pacientes y/o padres deben ser instruidos de notificar a su médico si ocurren dichos cambios (véase reacciones secundarias y adversas). La reducción de la dosis de corticosteroides sistémicos en pacientes que reciben agentes antiastmáticos incluyendo a los antagonistas de receptores de leucotrienos ha sido seguida en raros casos por la ocurrencia de uno o más de lo siguiente: eosinofilia, erupción cutánea vasculítica, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía diagnóstica algunas veces como síndrome de Churg-Strauss eosinofílica sistémica. Se recomienda la vigilancia y la adecuada supervisión clínica cuando se considere la reducción de corticosteroides sistémicos en pacientes que estén recibiendo Montelukast. En los estudios clínicos no hubo ninguna diferencia relacionada con la edad de los pacientes, incluyendo los de edad avanzada, en los perfiles de eficacia y seguridad de Montelukast. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Embarazo: Montelukast no ha sido estudiado en mujeres embarazadas. Sólo se debe usar durante el embarazo si es claramente necesario. Durante la experiencia de comercialización, se han reportado de manera rara defectos congénitos de los miembros en los hijos de mujeres que han sido tratadas con Montelukast durante el embarazo. No se ha establecido una relación causal con Montelukast. Lactancia: Se debe tener precaución cuando se administre Montelukast a una mujer que está amamantando porque se desconoce si Montelukast es excretado con la leche humana. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Montelukast ha sido generalmente bien tolerado. En general, los efectos colaterales, que usualmente fueron leves, no hicieron necesario suspender el tratamiento. La incidencia total de efectos colaterales reportada con Montelukast fue similar a la del placebo. Durante los estudios clínicos iniciales, se evaluó la seguridad de Montelukast en más de 2,600 adolescentes y pacientes adultos y 320 pacientes pediátricos, muchos de los cuales recibieron el fármaco por un año cuando menos. En general, Montelukast fue bien tolerado. Las reacciones adversas, por cualquier causa, reportadas con más frecuencia en pacientes tratados con Montelukast que en pacientes tratados con placebo, incluyeron: astenia o somnolencia (1.8% contra 1.2%), fiebre (1.9% contra 0.9%), dolor abdominal (2.9% contra 2.5%), dispepsia (2.1% contra 1.1%), gastritis (1.5% contra 0.5%), dolor dental (1.7% contra 1.1%), vértigo (1.9% contra 1.4%), cefalea (18.4% contra 18.1%), congestión nasal (1.6% contra 1.3%), tos (2.7% contra 2.4%), y erupción maculopapular (1.6% contra 2%). El perfil de las reacciones adversas de Montelukast en general es similar en pacientes pediátricos y adultos. Experiencia post comercialización: Debido a que estas reacciones son reportadas por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible un estimado confiable de la frecuencia o establecer una relación causal al medicamento expuesto: Aumento en la incidencia de sangrado; Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, muy raramente infiltración eosinofílica hepática; Agitación incluyendo comportamiento agresivo u hostil, ansiedad, depresión, trastornos del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, inquietud, sonambulismo, pensamientos y acciones suicidas (suicidalidad), temblores; Vértigo, somnolencia, parestesia/hipostesia, muy raramente convulsiones; Palpitaciones; Epilepsias; Diarrea, dispepsia, náusea, vómito; Enzimas hepáticas ALT y AST) incrementadas, muy raramente hepatitis incluyendo hepatitis aguda/hepatocelular asociada al daño hepático; Angioedema, confusión, eritema nodoso, prurito, erupción cutánea urticaria; Artralgia, mialgia incluyendo calambres musculares; Edema, hipertermia. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Montelukast se puede administrar con otros tratamientos usados comúnmente en la prevención y el tratamiento crónico del asma, a la dosis clínica recomendada y en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional. En los estudios sobre Montelukast no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: isoflurano, prednisona, prednisolona, anticonvulsivos orales (letimetilradol/noretindrona 35/1), fenilacetileno, digoxina y warfarina. Aunque no se hicieron otros estudios específicos sobre interacciones farmacológicas, en los estudios clínicos se usó Montelukast al mismo tiempo que una amplia variedad de medicamentos de prescripción común, sin ningún indicio de interacciones clínicas adversas. Esos medicamentos incluyeron hormonas tiroideas, hipnóticos sedantes, agentes antiinflamatorios no esteroides, benzodiazepinas y descongestionantes. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de Montelukast disminuyó 40% aproximadamente durante la coadministración de fenobarbital, pero no se recomienda ningún ajuste de la dosificación de Montelukast. Estudios in vitro han demostrado que Montelukast es un inhibidor del CYP 2C8. Sin embargo, los datos de un estudio clínico de interacción fármaco-fármaco, que involucra a Montelukast y rosiglitazona (un sustrato probado como representativo de fármacos metabolizados principalmente por CYP2C8, demostró que Montelukast no inhibe al CYP2C8 in vivo. Por lo tanto, no se espera que Montelukast altere el metabolismo de fármacos metabolizados por esta enzima (por ejemplo, bacitaxel, rosiglitazona, repaglinida). **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Estudios en animales han reportado que Montelukast no es carcinogénico, ni genotóxico ni mutagénico y no afectó la fertilidad ni la conducta reproductiva, sin embargo los resultados de estudios realizados en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral Montelukast se debe tomar una vez al día. En el tratamiento de asma, la dosis se debe tomar en la tarde. En el tratamiento de la rinitis alérgica, el tiempo de administración puede ser ajustado a las necesidades del paciente. Adultos de 15 años o mayores con asma y/o rinitis alérgica: Una tableta de 10 mg al día en la tarde, puede tomarse líquidos después de la administración. Niños de 6 a 14 años de edad con asma y/o rinitis alérgica: una tableta de 5 mg al día. Niños de 2 a 5 años de edad con asma y/o rinitis alérgica: una tableta de 4 mg al día. Recomendaciones generales: Montelukast produce su efecto terapéutico sobre los parámetros de control del asma en el transcurso de 24 horas. Las tabletas se pueden administrar con o sin alimentos. Se debe recomendar a los pacientes que, durante los periodos de empeoramiento del asma, sigan con la administración de Montelukast mientras su asma está controlada. No es necesario ningún ajuste de la dosificación en los pacientes pediátricos, de edad avanzada, con insuficiencia renal o con deterioro hepático leve a moderado ni según el sexo del paciente. La terapia con Montelukast, se puede añadir a la terapia antiastmática actual de un paciente. Reducción del tratamiento concomitante: Broncodilatadores: Se puede añadir Montelukast al tratamiento de los pacientes en los que un broncodilatador sólo no controla suficientemente el asma. Cuando se aprueba una respuesta clínica (usualmente después de la primera dosis) se puede disminuir el tratamiento broncodilatador de acuerdo con la tolerancia del paciente. Corticosteroides inhalados: El tratamiento con Montelukast proporciona un beneficio clínico adicional a los pacientes tratados con corticosteroides inhalados. Se puede disminuir la dosis del corticosteroide de acuerdo con la tolerancia del paciente. Esa disminución de la dosis se debe hacer gradualmente y bajo supervisión médica. En algunos casos es posible ir disminuyendo la dosis del corticosteroide inhalado hasta suspenderlo por completo. No se deben sustituir bruscamente los corticosteroides inhalados con Montelukast. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL (ANTIDOTO):** No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación de Montelukast. En estudios de asma crónica, se ha administrado Montelukast a pacientes adultos a dosis de hasta 200 mg diarios durante 22 semanas y, en estudios de corta duración hasta 900 mg diarios durante una semana aproximadamente, sin reacciones adversas de importancia clínica. Ha habido reportes de sobredosificación aguda con Montelukast en la experiencia postcomercialización y en estudios clínicos. Estos incluyen reportes en adultos y niños con dosis tan altas como 1,000 mg. Los hallazgos clínicos y de laboratorio observados fueron consistentes con el perfil de seguridad en adultos y pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad. En la mayoría de casos de sobredosificación no se han reportado efectos adversos. Los efectos adversos que ocurrieron con más frecuencia fueron consistentes con el perfil de seguridad de Montelukast, e incluyeron dolor abdominal, somnolencia, dolor de cabeza, vómito e hiperactividad psicomotora. No se sabe si el Montelukast es dializable por diálisis peritoneal o por hemodiálisis. **PRESENTACIONES:** Caja con 10, 20 ó 30 Tablet de 10 mg. Caja con 10, 20 ó 30 Tablet de 5 mg. Caja con 10, 20 ó 30 Tablet de 4 mg. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Su uso durante el embarazo o la lactancia queda bajo responsabilidad del médico. No se administran las tabletas en niños menores de 2 años. Contiene aspartamo. **LABORATORIOS LIOMONT S.A. DE CV, Adolfo López Mateos No. 68, Col. Cuajimalpa, C.P. 05030, Deleg. Cuajimalpa de Morelos, D.F., México. ® Marca Registrada Reg. No. 298M2011, 065M2012 SSA IV N de Aviso: 23300202C1549 REFERENCIAS: 1. Información Para Prescribir Everest® 2. Dockhorn R, Baumgartner R, Le J, et al. Comparison of the effects of intravenous and oral montelukast on airway function: a double blind, placebo controlled, three period, crossover study in asthmatic patients. *Thorax* 2000;55:260-265 3. Phillets G, Davis B, Cockcroft D, et al. Role of Leukotriene Receptor Antagonists in the Treatment of Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology* 2005;1(2):40-44 4. Carreño M, Ferrerola M. Uso de anti-leucotrienos en el Asma. *Inf Ter Sist Nas Salud* 2002;2(6):152-157 5. GINA. Pocket guide for asthma management and prevention for adults and children older than 5 years). Upload 2011. Consultado el 14 de enero de 2012 en: [http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA\\_Pocket\\_April2010.pdf](http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Pocket_April2010.pdf) 6. Sánchez Infante, Concepción, et al. Evaluación Clínica y Funcional en niños asmáticos tratados con Montelukast. *Rev Cubana Pediatr* 2011;83(3):215-224 7. Knorr B, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108:e48. DOI: 10.1542/peds.108.3.e48 8. Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, et al. Onset of action of oral/inhaled montelukast in seasonal allergic rhinitis patients exposed to grass pollen. *Krankeitelforschung* 2010;60(5):249-55 9. Van Adelsberg J, Philip G, LaForce C, et al. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma & Allergy* 2003;90(2):214-222 **Número de ingreso:****

# En Asma y Rinitis Alérgica<sup>1</sup>

# Everest<sup>®</sup>

## Montelukast



## El poder de la inspiración

Combinado con **Sensibit<sup>®</sup>** se reducen significativamente los síntomas de rinitis alérgica<sup>8</sup>

Mejora significativamente la calidad de vida<sup>9</sup>

La dosis debe ser preferentemente por la noche, con o sin alimentos<sup>6</sup>



De 2 a 5 años  
Tabletas masticables de 4 mg



De 6 a 14 años  
Tabletas masticables de 5 mg



De 15 años en adelante  
Tabletas de 10 mg



**LIOMONT**  
ÉTICA FARMACEUTICA DESDE 1938

Núm ingreso: 133300202C0955



**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**

Dr. José N. Reynés Manzur

**Dirección de Administración**

Lic. Marco Antonio Hernández González

**Dirección de Enseñanza**

Dra. Rosaura Rosas Vargas

**Dirección de Planeación**

L. E. Agustín Arvizu Álvarez

Para pacientes  
sensibles...

# LORATADINA

# Sensibit®

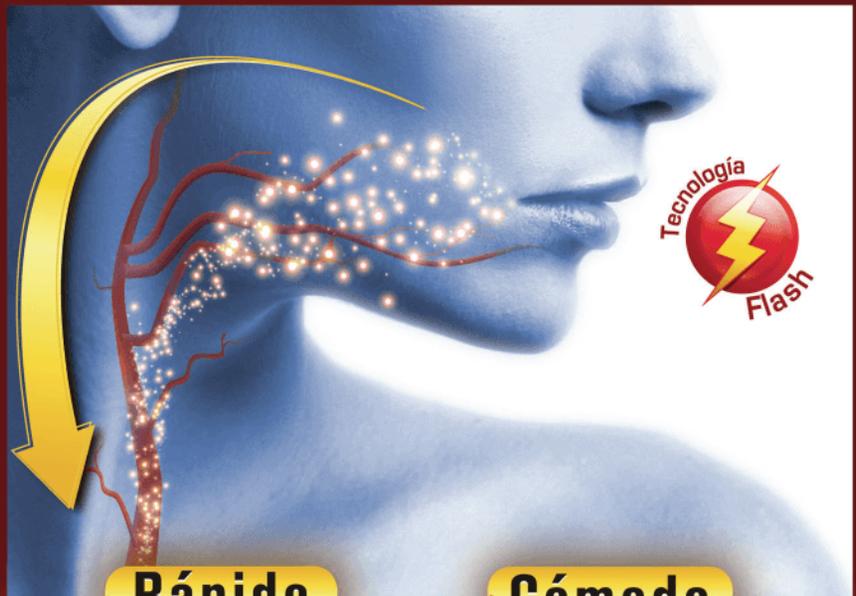
## ORODISPERSABLE

- Rinitis alérgica<sup>2</sup>
- Dermatitis atópica<sup>2</sup>
- Urticaria<sup>2</sup>



**Eficaz**

**24 horas** de protección  
antihistamínica<sup>1,2</sup>



**Rápido**

Se disuelve  
en segundos<sup>3</sup>

**Cómodo**

No necesita agua,  
ni masticarse<sup>3</sup>

## La primera loratadina OROdispersable en México

**SENSIBIT®** - Loratadina - Tabletas 10 mg - Oral - Orodispersables **FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada tableta contiene: Loratadina...10 mg + Excipiente csp...una tableta **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** SENSIBIT® (loratadina) es un antihistamínico antialérgico, para el tratamiento y prevención de los síntomas asociados a la rinitis alérgica, estacional, crónica y vasomotora (estornudos, rinorrea y prurito nasal, ocular y faríngeo), conjuntivitis alérgica, trastornos dermatológicos asociados a reacciones alérgicas que cursen con prurito, manifestaciones cutáneas leves no complicadas de urticaria y angioedema, en dermatografismo; en algunas manifestaciones alérgicas por inhalación o por alimentos, en el tratamiento del prurito asociado a pitiriasis rosácea y en fenómenos de hipersensibilidad: ayuda en el tratamiento del prurito y la urticaria asociada con reacciones alérgicas (sensibilidad a la penicilina, alergias alimentarias, reacción a picaduras de insectos, avépa, etc.). **CONTRAINDICACIONES:** Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la loratadina o a los componentes de la fórmula, durante el embarazo y la lactancia. **PRECAUCIONES GENERALES:** No se han establecido aun la seguridad y eficacia de loratadina en niños menores de 1 año; sin embargo, la farmacocinética de loratadina en niños de 1 a 2 años de edad es similar a la de niños mayores y adultos. En estudios realizados para evaluar las pruebas de desempeño psicomotor, loratadina no tiene efectos de potenciación cuando se administra con alcohol. La administración en pacientes con insuficiencia hepática o renal y uso en menores de 6 años deberá consultar con su médico.

**PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su seguridad en el embarazo no ha sido establecida. Por lo tanto, debe usarse sólo si los beneficios potenciales para la madre justifican el riesgo para el producto. La loratadina se excreta en la leche materna por lo que no se recomienda su administración durante ese periodo. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** A las dosis recomendadas, la incidencia de efectos adversos reportados es mínima siendo los más frecuentes: cefalea, fatiga, somnolencia, boca seca, náuseas, gastritis, erupción cutánea y en raras ocasiones alopecia, alteraciones hepáticas y anafilaxia. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** Hasta el momento se ha reportado que la administración concomitante con ketoconazol, eritromicina o cimetidina ha incrementado la concentración plasmática de la loratadina sin que se hayan observado cambios clínicamente significativos (incluyendo electrocardiográficos). Se debe administrar con precaución con otros medicamentos de los que se conoce que inhiben el metabolismo hepático. En estudios realizados para evaluar las pruebas de desempeño psicomotor, loratadina no tiene efectos de potenciación cuando se administra con alcohol. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En estudios realizados en diferentes especies animales (ratones y ratas), no se han demostrado evidencias de efectos carcinogénicos ni alteraciones embriogénicas y en la viabilidad de los productos utilizando dosis hasta 30 veces más altas de las recomendadas para uso humano (150 mg/kg/día) y en el caso de conejos, el

comportamiento fue similar para los parámetros evaluados con dosis hasta de 120 mg/kg/día. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** Oral. Colóquese sobre la lengua; permita que la tableta se disuelva y trague. Puede ser administrada con o sin agua.

Edad	Dosis
Adultos y niños de 6 años o mayores	1 tableta diaria; no usar más de 1 tableta en 24 horas
Niños menores de 6 años	Consulte a su médico
Pacientes con enfermedad hepática o renal	Consulte a su médico

**SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (Antídotos):** No hay un antídoto específico, el tratamiento debe ser sintomático y con medidas generales de sostén: inducir el vómito, lavado gástrico, oxígeno y líquidos parenterales. No es hemodializable. **PRESENTACION:** Caja con 2, 10, 20 y 30 tabletas en envase de burbuja. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Contiene aspartamo. **LABORATORIOS LIOMONT, S.A. de C.V.** Ética farmacéutica desde 1938 - Adolfo López Mateos 68, Col. Cuajimalpa - C.P. 05000 Cuajimalpa de Morelos, D.F., México - Reg. 218M2011 SSA VI No. de Ingreso SSA: 133300202C3923

**Referencias:**

1. De Alba L, Elizondo A, Sánchez P. Estudio abierto, comparativo y prospectivo entre la combinación de betametasona 0.25 mg/loratadina 5 mg tabletas y maleato de clorfeniramina 8 mg grageas de liberación prolongada, en pacientes con urticaria aguda moderada a severa. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2000;9(1):43-48
2. Haria M, Fitton A, Peters D. Loratadine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in allergic disorders. *Drugs* 1994;48(4):617-637
3. Jesmeen T, Uddin R. Orodispersible tablets: a short review. *S J Pharm* 2011;4(1):96-99



# MACROZIT®

azitromizina

El antibiótico con efecto post antibiótico<sup>1,2</sup>

MACROZIT® (Azitromicina), Suspensión, FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Hecho la mezcla Cada 5 ml contienen 200 mg de azitromicina. INDICACIONES TERAPÉUTICAS: MACROZIT® está indicado en infecciones del aparato respiratorio superior que incluyen bronquitis y neumonía, en infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones del aparato respiratorio inferior que incluyen sinusitis faringoamigdalitis y otitis media causadas por microorganismos susceptibles. En infecciones de transmisión sexual, MACROZIT® está indicado tanto en el hombre como en la mujer, en el tratamiento de infecciones no complicadas por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. Deberá excluirse la infección concomitante por *Treponema pallidum*. CONTRAINDICACIONES: El uso de este producto está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a la azitromicina o a cualquiera antibiótico del grupo de los macrólidos. PRECAUCIONES GENERALES: Debido a que azitromicina se elimina principalmente por el hígado, se deberá tener precaución al administrarse a pacientes con disfunción hepática. De igual manera, se deberá administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. No se han reportado casos de arritmia ventricular helicoidal en pacientes tratados con azitromicina en estudios clínicos, sin embargo, dicha complicación se ha observado con otros macrólidos. Se han reportado casos de taquicardia ventricular helicoidal e infarto agudo de miocardio inferior con el uso de azitromicina en la fase post comercialización. Azitromicina puede enmascarar o retardar la aparición de los síntomas de gonorrea y sífilis, por lo que se recomienda realizar pruebas de sensibilidad antes de iniciar el tratamiento. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: Los estudios de reproducción animal han demostrado que la azitromicina atraviesa la placenta, pero no revelaron evidencia de daño al feto. No existen datos acerca de la secreción en la leche. No se ha establecido la seguridad para su uso durante el embarazo y la lactancia. Sólo deberá utilizarse en mujer embarazada o durante la lactancia cuando no existan alternativas adecuadas disponibles. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: MACROZIT® es bien tolerado, con una baja incidencia de efectos secundarios que en su mayoría fueron de leves a moderados, siendo los más frecuentes de origen gastrointestinal, observándose ocasionalmente diarrea y heces blandas, malestar abdominal (dolor/cólicos), náusea, vómito, flatulencia, melena e ictericia colestática. En algunos estudios clínicos en donde se utilizaron dosis elevadas de azitromicina durante un tiempo prolongado, se observó deterioro reversible de la audición en algunos pacientes, ocasionalmente elevación reversible de las transaminasas hepáticas (con una frecuencia similar a otros macrólidos y penicilinas); en raras ocasiones se han observado casos de ictericia colestática. En algunos reportes se han observado episodios transitorios de neutropenia leve, aunque no se ha establecido una relación causal con azitromicina y se han llegado a presentar reacciones alérgicas que incluyen erupción cutánea, fotosensibilidad, angioedema y anafilaxis. Se han observado arritmias, incluyendo casos de taquicardia ventricular, taquicardia ventricular helicoidal y dolor precordial. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO: Teofilina: No hay evidencia de interacción farmacocinética cuando se administran en forma conjunta azitromicina y teofilina a voluntarios sanos. Sin embargo la coadministración de macrólidos y teofilina eleva las concentraciones de ésta. Warfarina: En un estudio de interacción farmacocinética, la azitromicina no modificó el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina cuando se administró a voluntarios sanos; sin embargo, en la clínica la administración concomitante de azitromicina y warfarina ha incrementado el efecto anticoagulante de ésta, por lo que se debe vigilar el tiempo de protrombina. Carbamazepina: En un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos, no se observó efecto significativo en los niveles plasmáticos de carbamazepina o su metabolito activo en pacientes que recibían azitromicina en forma concomitante. Ergotamina: La posibilidad teórica de ergotismo contraindica el uso concomitante de azitromicina con los derivados de la ergotamina. Ciclosporina: En ausencia de datos concluyentes de estudios farmacocinéticos o clínicos relativos al potencial de interacción entre azitromicina y ciclosporina, debe tenerse precaución antes de la coadministración de estos drogas. Si es necesaria la coadministración, deberá vigilarse los niveles de ciclosporina y ajustarse la dosis de acuerdo a las necesidades. Digoxina: Se han reportado que algunos antibióticos macrólidos alteran el metabolismo microbiano de la digoxina en el intestino en ciertos pacientes. Se deben monitorizar los niveles de digoxina en caso de coadministración con azitromicina ante la posibilidad de concentraciones elevadas de digoxina. Anticídicos: No se ha observado ningún efecto sobre la biodisponibilidad como tal, aunque la Cmax de azitromicina se redujo hasta en un 30%. Cimetidina: En un estudio de farmacocinética que investigó los efectos de una dosis única de cimetidina, administrada 2 horas antes que la azitromicina, no se observó ninguna alteración en la farmacocinética de esta última. Metilprednisolona: En un estudio de farmacocinética llevado a cabo en voluntarios sanos, la azitromicina no tuvo efectos significativos en la farmacocinética de la metilprednisolona. Zidovudina: En un estudio preliminar de la tolerancia y farmacocinética de azitromicina en pacientes HIV positivos tratados con zidovudina, los pacientes recibieron 1g de azitromicina cada semana durante cinco semanas y no se encontró ningún efecto estadísticamente significativo en los parámetros farmacocinéticos de zidovudina y su metabolito glucuronido siendo la única diferencia estadísticamente significativa en la farmacocinética de azitromicina, la reducción de la Tmax cuando se compararon los niveles del primero y último días. Terfenadina: azitromicina no afectó la farmacocinética de terfenadina cuando se administró a la dosis recomendada de 60 mg cada 12 horas, la adición de azitromicina no produjo cambios significativos en la repolarización cardíaca (segmento QTc) cuando éste se midió en el estado de equilibrio de terfenadina. PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Hasta el momento no se han llevado a cabo estudios en animales a largo plazo para evaluar su potencial carcinogénico. En las pruebas de laboratorio de rutina (prueba de linfoma en el ratón, prueba clastogénica en linfocitos humanos y prueba clastogénica en médula ósea del ratón), la azitromicina no ha mostrado potencial mutagénico. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN: Via de administración: oral. Dosis en niños: La dosis total en niños es de 30 mg/Kg., administrada a razón de 10 mg/Kg., al día, en una sola toma, durante 3 días. En bebés con peso de 5 a 15 Kg., la dosis de MACROZIT® deberá ser medida con exactitud. En niños con peso de 15 a 25 Kg., la dosis es de 200 mg (5.0 mL) una vez al día, durante 3 días. En niños con peso de 26 a 35 Kg., la dosis es de 300 mg (7.5 mL) una vez al día, durante 3 días. En niños con peso de 36 a 45 Kg., la dosis es de 400 mg (10 mL) una vez al día, durante 3 días. En niños con peso de más de 45 Kg., se administra la misma dosis que en el adulto. SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL-MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS): No existen datos en relación con sobredosis, sin embargo están indicados el lavado gástrico y medidas generales de apoyo. PRESENTACION: Frasco con polvo para 15 ml (600 mg) Frasco con polvo para 30 ml (1200 mg). LEYENDAS DE PROTECCION: No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Hecho en México por: LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C.V. Etica Farmacéutica desde 1938 A. López Mateos 68 Cuajimalpa, 05000 México, D.F. © Marca registrada Reg. 170M/2002 SSA

BIBLIOGRAFIA: 1. Debbia EA, Molinari G, Paglia P, Schito GC, Efecto post-antibiótico de la azitromicina sobre los patógenos del tracto respiratorio., 1990, P.P. 615-9. 2. Wang MG, AA Zhang, DM Zhu, Zhang J, Shi YG, Efectos postantibióticos de once agentes antimicrobianos en cinco bacterias, 2001, P.P. 804-8. 3. Jerry M. Zuckerman, MD, Los macrólidos más recientes: Azitromicina y Claritromicina, 2000, P.P. 449-462. 4. Baldwin DR, R Sabio, JM Andrews, JP Ashby, D Honeybourne, 1990, P.P. 886-90. 5. Dr. Efrén Villegas-Sánchez, Dr. Alberto de Lago-Acosta, Dr. Miguel Gerardo Parada-Tapia, Dr. Mario González de la Parra, Estudio comparativo de eficacia y seguridad de azitromicina vs amoxicilina-ácido clavulánico en niños con faringoamigdalitis, P.P. 309-310. 6. Foulds G, KH Chan, JJ Johnson, RM Sheparé, RB Johnson, Las concentraciones de azitromicina en el tejido amigdalino humano, P.P. 1991, P.P. 853-6. 7. América Edith Ortega Guillén, Uso de los macrólidos en infecciones pediátricas, 2010, P.P. 136-3. 8. Alvarez MP, Simón M, Sánchez S, Apoloza I, J Prieto, Estudio de farmacovigilancia de las tabletas de azitromicina (500mg) en el tratamiento de pacientes adultos con infecciones del tracto respiratorio, 200, P.P. 297-305. 9. Dr. José Luis Vargas Jiménez, Dr. Rodolfo Silva, Hernández, Dr. Alberto de Lago Acosta, Dr. Miguel G. Parada Tapia, Estudio comparativo, aleatorizado y prospectivo para evaluar la eficacia y seguridad de la azitromicina por 3 días vs. Amoxicilina + ácido clavulánico por 10 días en el tratamiento de la rinosinusitis bacteriana aguda, P.P. 6-3. 10. Harris JA, Kolokialis IN, Campbell M, Cassell GH, Hammerschlag MR, 1988, P.P. 865-71. No. de Entrada SSA: 133300202C251

MACRO  
Comodidad<sup>3,4</sup>

MACRO  
Apego<sup>7</sup>

MACRO  
Eficacia<sup>4</sup>

1

3

10

TOMA  
AL DÍA<sup>7</sup>

DÍAS DE  
TRATAMIENTO<sup>5</sup>

DÍAS DE  
ACCIÓN  
BACTERICIDA<sup>5</sup>

96%



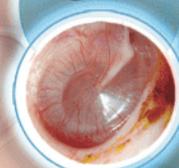
Sinusitis<sup>9</sup>

93%



Faringoamigdalitis<sup>8</sup>

91%



Otitis<sup>8</sup>



EMPRESA  
SOCIALMENTE  
RESPONSABLE

MACRO EFECTO bactericida

# Acta Pediátrica de México

Volumen 35, Núm. 1, enero-febrero, 2014

## CONTENIDO

## CONTENTS

### EDITORIAL

- 1 **Acta Pediátrica de México. Retos para incrementar su impacto**  
*Francisco Javier Espinosa-Rosales*
- 3 **El nacimiento de un niño con síndrome de Down. El impacto de la primera entrevista con los padres**  
*Karla Adney Flores-Arizmendi, Armando Garduño-Espinosa, Rosalía Garza-Elizondo*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 7 **Evaluación de la calcinosis distrófica en dermatomiositis juvenil y esclerosis sistémica**  
*Marimar Saéz-de Ocariz, Angélica Carrillo-Rincón, Chiharu Murata, Alonso Gutiérrez-Hernández, Rosa María Palma-Rosillo, Nelly Altamirano-Bustamante*
- 15 **Diagnóstico y tratamiento de la enuresis no orgánica en pacientes pediátricos. Guía de práctica clínica**  
*Luis Guillermo Meave-Cueva, Luisa Díaz-García, Rosalía Garza-Elizondo*
- 22 **Conexión anómala total de venas pulmonares a la vena porta. Valor de la angiografía multicorte. Informe de tres casos**  
*Sara Alejandra Solórzano-Morales, Francisco Javier López-Elías, Javier Horacio López-Terrazas, Max Alberto Bernal-Moreno, Alexis Javier Palacios-Macedo-Quenot, Alfredo Bobadilla-Aguirre*
- 30 **Enfermedad de Niemann-Pick tipo B. Estudio de tres casos y revisión de la literatura**  
*Jorge Zarco-Román, Alva Nydia García-Pérez, Paulina Andrade-Aldama, Luis Carbajal-Rodríguez, Raymundo Rodríguez-Herrera*

### CASO CLÍNICO DE INTERÉS ESPECIAL

- 38 **Hipercortisolismo e hiperandrogenismo como manifestaciones de adenoma suprarrenal. Informe del caso de una niña mexicana y revisión de la literatura**  
*Paola de Baro-Álvarez, Lizbeth García-García, Olinka Reyes-Posada, Jorge Cortés-Sauza, Pedro A. Sánchez-Márquez*

### EDITORIAL

- 1 **Acta Pediátrica de México. Challenges to increase its impact**  
*Francisco Javier Espinosa-Rosales*
- 3 **The birth of a child with Down syndrome. The impact of the first parent interview**  
*Karla Adney Flores-Arizmendi, Armando Garduño-Espinosa, Rosalía Garza-Elizondo*

### ORIGINAL ARTICLES

- 7 **Evaluation of dystrophic calcinosis in juvenile dermatomyositis and systemic sclerosis**  
*Marimar Saéz-de Ocariz, Angélica Carrillo-Rincón, Chiharu Murata, Alonso Gutiérrez-Hernández, Rosa María Palma-Rosillo, Nelly Altamirano-Bustamante*
- 15 **Diagnosis and treatment of non-organic enuresis in children: Clinical Practice Guidelines**  
*Luis Guillermo Meave-Cueva, Luisa Díaz-García, Rosalía Garza-Elizondo*
- 22 **Total anomalous pulmonary veins to the portal vein. Value of multislice CT angiography. Report of three cases**  
*Sara Alejandra Solórzano-Morales, Francisco Javier López-Elías, Javier Horacio López-Terrazas, Max Alberto Bernal-Moreno, Alexis Javier Palacios-Macedo-Quenot, Alfredo Bobadilla-Aguirre*
- 30 **Niemann-Pick disease type B. Study of three cases and literature revision**  
*Jorge Zarco-Román, Alva Nydia García-Pérez, Paulina Andrade-Aldama, Luis Carbajal-Rodríguez, Raymundo Rodríguez-Herrera*

### SPECIALLY INTERESTING CLINICAL CASE

- 38 **Hypercortisolism and hyperandrogenism as manifestations of adrenal adenoma. Report of a Mexican girl and review of the literature**  
*Paola de Baro-Álvarez, Lizbeth García-García, Olinka Reyes-Posada, Jorge Cortés-Sauza, Pedro A. Sánchez-Márquez*

## CASO DE SESIÓN ANATOMO-CLÍNICA

- 45 **Enfermedad injerto contra huésped en un paciente con leucemia granulocítica crónica con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas**  
*Marta Zapata-Tarrés, Eduardo López-Corella, Martín Pérez-García, Roberto Rivera-Luna*

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 55 **La mitosis y su regulación**  
*Alfredo de Jesús Rodríguez-Gómez, Sara Frias-Vázquez*
- 69 **La consulta pediátrica prenatal**  
*Carlos López-Candiani*

## CARTAS AL EDITOR

- 74 **Armando Partida-Gaytán sobre el artículo “Medición del óxido nítrico exhalado en niños con crisis asmática: revisión sistemática”**  
**Respuesta: Luis Guillermo Meave-Cueva, Luisa Díaz-García, Beatriz Llamosas-Gallardo, Ana Alejandra Ortíz-Hernández**

## CRITERIOS PEDIÁTRICOS

- 77 **Lo imprescindible del consultorio de un pediatra**  
*Mirella Vázquez-Rivera, José Reynés-Manzur*
- 82 **Valoración pediátrica inicial en Urgencias**  
*Eduardo Cázares-Ramírez, Mario Alberto Acosta-Bastidas*

## 88 CURSOS Y CONGRESOS

## 90 NOTICIAS

- 91 **PRÓXIMOS TEMAS DE ACTA PEDIÁTRICA DE MÉXICO 2014**

## GENERAL SESSION ANATOMO-CLINIC CASE

- 45 **Graft versus host disease in a patient with chronic granulocytic leukemia who received an hematopoietic progenitor cell transplant**  
*Marta Zapata-Tarrés, Eduardo López-Corella, Martín Pérez-García, Roberto Rivera-Luna*

## REVIEW ARTICLES

- 55 **Mitosis and its regulation**  
*Alfredo de Jesús Rodríguez-Gómez, Sara Frias-Vázquez*
- 69 **The prenatal pediatric visit**  
*Carlos López-Candiani*

## LETTERS TO THE EDITOR

- 74 **Armando Partida-Gaytán about the article “Measurement of exhaled nitric oxide in children with asthmatic crisis. Systematic review”.**  
**Response: Luis Guillermo Meave-Cueva, Luisa Díaz-García, Beatriz Llamosas-Gallardo, Ana Alejandra Ortíz-Hernández**

## PEDIATRICS CRITERIA

- 77 **The essential for a pediatrician office**  
*Mirella Vázquez-Rivera, José Reynés-Manzur*
- 82 **Initial assessment at the pediatric emergency room**  
*Eduardo Cázares-Ramírez, Mario Alberto Acosta-Bastidas*

## 88 SCIENTIFIC MEETINGS

## 90 NEWS

- 91 **COMING SOON IN ACTA PEDIÁTRICA DE MÉXICO**

Una bella *piel*  
puede cambiar

# Locoid®

17-butilato de hidrocortisona

Dermatitis atópica

Dermatitis alérgica

Dermatitis seborréica

Neurodermatitis

Dermatitis del pañal



**LOCROID® Crema Hidrocortisona FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada gramo contiene: 17-butilato de hidrocortisona ... 1 mg. Excipiente c.p.p. ... 1 g. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** LOCROID® (crema al 0.1%) químicamente es butirato de hidrocortisona, un éster no fluorado de la hidrocortisona, para aplicación tópica. Está indicado en las dermatosis inflamatorias, pruriginosas y/o alérgicas, no infectadas, de diversos tipos y localizaciones que responden a la corticoterapia local, p. Ej. Eczema seborréico o de contacto, dermatitis atópica, fotodermatitis, psoriasis vulgar, liquen plano, simple, crónico, escleroso y atrófico, neurodermatitis. **CONTRINDICACIONES:** Los corticosteroides tópicos están contraindicados en los pacientes con historia de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula, infecciones virales como varicela y herpes e infecciones bacterianas. **PRECAUCIONES GENERALES:** Los pacientes pediátricos pueden tener una gran susceptibilidad a los corticosteroides tópicos e inducción de la supresión del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal, debida a la gran superficie corporal en relación a su peso. Las manifestaciones de la supresión adrenal incluyen retardo del crecimiento, retardo de la ganancia de peso, niveles bajos de cortisol plasmático y ausencia de respuesta a la estimulación con ACTH. La administración tópica de corticosteroides en el paciente pediátrico debe estar limitada a la cantidad mínima compatible en el régimen terapéutico. La terapia crónica con corticosteroides puede interferir con el crecimiento y desarrollo de los niños. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Los corticosteroides tópicos no deben emplearse en pacientes embarazadas, en forma externa, en grandes cantidades o por tiempos prolongados, ya que los corticosteroides más potentes han mostrado ser teratogénicos en animales de laboratorio. No es conocido que por administración tópica los corticosteroides puedan ser absorbidos de manera suficiente para producir cantidades detectables en la leche materna. Por vía sistémica, los corticosteroides son excretados en la leche materna, en cantidades que no tienen efectos adversos sobre el lactante. No obstante, debe tenerse precaución al administrarlos a mujeres en periodo de lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Con el uso de corticosteroides tópicos se han reportado con poca frecuencia eventos adversos, pero estos pueden suceder con más frecuencia cuando se aplica una compresa oclusiva. Los eventos adversos que pueden ocurrir se listan en orden decreciente: sensación de quemadura, prurito, irritación, sensación de resequeced de la piel, foliulitis, hipertriosis, erupciones aneliformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica por contacto, maceración de la piel, infección secundaria, atrofia dérmica, miliaria y estrías. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** La absorción sistémica de corticosteroides ha llegado a producir supresión del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal. En estos casos se debe suspender de manera gradual la medicación. Si se desarrolla irritación, la aplicación tópica debe suspenderse para iniciar la terapia apropiada. En presencia de infecciones cutáneas está indicado el uso de un fungicida, un antiviral o un antibiótico; si la respuesta favorable no se presenta rápidamente, los corticosteroides deben ser suspendidos hasta que la infección haya sido adecuadamente controlada. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** No se han desarrollado estudios a largo plazo en animales para determinar el potencial carcinogénico y los efectos sobre la fertilidad de los corticosteroides tópicos. Los estudios para determinar mutagenicidad con prednisolona e hidrocortisona han revelado resultados negativos. Los corticoides generalmente son teratogénicos en los animales de laboratorio cuando son administrados en forma sistémica y a dosis relativamente bajas. Los más potentes han mostrado ser teratogénicos después de aplicación dérmica. No existen estudios adecuadamente controlados en embarazadas sobre los efectos teratogénicos con la aplicación tópica de corticosteroides, no obstante podrían ser utilizados durante el embarazo sólo si los posibles beneficios justifican el riesgo potencial para el feto. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN:** LOCROID® Crema debe ser aplicado en el área afectada 2 ó 3 veces al día, dependiendo de la severidad de la afección. Se pueden utilizar compresas oclusivas en el tratamiento de la psoriasis. **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL:** **MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS):** Las condiciones en las cuales hay aumento de la absorción sistémica incluyen la administración por vía oral o intramuscular de otros corticosteroides potentes, uso sobre grandes extensiones de piel, uso prolongado y administración de apósitos sobre los sitios de aplicación. En estas condiciones, los pacientes deben ser valorados periódicamente. Se pueden emplear pruebas de determinación de cortisol libre en orina y estimulación con ACTH. Al confirmar datos de supresión del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal se debe suspender de manera gradual la medicación, reduciendo la frecuencia de aplicación o substituyéndola por otra menos potente. La recuperación del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal generalmente es rápida y completa con la suspensión del corticosteroide; es poco frecuente que persistan los signos y síntomas de supresión del eje, pero si se presentaron, requerirían de suplementos de corticosteroides por vía sistémica. **PRESENTACIONES:** Caja con tubo de 15 g y 30 g. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Literatura exclusiva para médicos. Uso externo exclusivamente. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Hecho en México por: Sanofi-Synthelabo de México, S.A. de C.V. Km 37.5 Autopista México-Querétaro Cuautlán Izcalli, Edo. de México C.P. 54730 Para: Laboratorios Liomont, S.A. de C.V. A. López Mateos No. 68 Cuajimalpa, México D.F. C.P. 05000 Reg. No. 77056 SSA IV Bajo Licencia de: Astellas Pharma Europe B.V. Clave IPP: FEAR-06330022070098/RM 2006 No. SSA: 093300203A5385



# Mucoflux®

Salbutamol + Ambroxol

Antiasmático Mucolítico

Asma bronquial, bronquitis, bronquiolitis

MUCOFLUX®. Salbutamol/Ambroxol. Solución. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada 100 ml de solución contiene: Sulfato de Salbutamol equivalente a 0.040 g de Salbutamol. Clorhidrato de Ambroxol 0.150 g. Vehículo c/100 ml. Cada 5 mL contiene 2 mg de salbutamol y 7.5 mg de Clorhidrato de Ambroxol. INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Mucolítico y bronco-dilatador. Bronquitis aguda, bronquitis crónica, bronquitis asmática, asma bronquial y en general, en todos aquellos procesos agudos y crónicos que cursan con retención de secreciones y broncoespasmo. CONTRAINDICACIONES: Pacientes con hipersensibilidad a salbutamol, aminas adrenérgicas o a alguno de los componentes de la fórmula. Pacientes con gastritis y úlcera gástrica; hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, tirotoxicosis, hipertiroidismo y enfermedad de Parkinson. PRECAUCIONES GENERALES: Salbutamol al igual que todas las aminas simpaticomiméticas, debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, en particular con insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas o hipertensión; al igual que en pacientes con trastornos convulsivos, hipertiroidismo y diabetes mellitus; y en sujetos que no responden a los  $\beta_2$  adrenérgicos. Se ha observado elevación significativa de las cifras de presión arterial en pacientes que reciben broncodilatadores  $\beta_2$  adrenérgicos. Salbutamol puede causar hipotensión transitoria, por secuestro intracelular, lo que aumenta la posibilidad de que ocurran eventos adversos cardiovasculares. Este efecto puede ser potencializado por la coadministración de xantinas, corticosteroides, diuréticos, digitálicos y por hipoxia. Se recomienda el monitoreo de los niveles séricos de potasio. La administración a dosis elevadas (por vía IV) puede causar hiperglicemia y cetoacidosis en diabéticos. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: Los estudios realizados en animales no revelan efectos dañinos sobre el embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal, atribuibles al efecto de ambroxol. No existe información sobre el uso de ambroxol durante el embarazo en humanos. En los estudios preclínicos salbutamol ha demostrado ser teratogénico en ratones y aumentar la incidencia de tumores benignos en ratas. No existen estudios controlados con salbutamol en pacientes embarazadas. Salbutamol se excreta por la leche materna, no así ambroxol. No se recomienda el uso de MUCOFLUX® en el embarazo y la lactancia, a menos que el médico trate viera que el beneficio esperado para la madre sea mayor que el riesgo potencial para el feto. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Ambroxol puede causar diarrea, náusea, vómito y cabeza. Salbutamol puede causar temblor fino en manos, nerviosismo, hiperactividad, irritabilidad, mareo, insomnio, midriasis, debilidad muscular; dichos efectos se relacionan con la dosis y son comunes para todos los estimulantes  $\beta$ -adrenérgicos. Se han reportado también: taquicardia, palpaciones, dolor precordial y distorsión. Raramente se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema, urticaria, broncoespasmo, hipotensión y colapso. También calambres musculares. Muy raramente se ha reportado hiperactividad en niños; y arritmias cardíacas en pacientes susceptibles (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles). INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: Los betabloqueadores interfieren con el efecto  $\beta$  agonista de salbutamol; sin embargo, en pacientes post infarto agudo de miocardio pueden utilizarse si no existen alternativas de uso aceptables. Salbutamol a dosis elevadas puede acentuar, por secuestro intracelular, la pérdida de potasio inducida por diuréticos no ahorradores del mismo. Los efectos cardiovasculares de salbutamol son potenciados por la coadministración con inhibidores de la MAO o antidepressivos tricíclicos, por lo que en caso de requerirse el uso de salbutamol debe hacerse con precaución extrema. Se ha observado disminución de los niveles plasmáticos de digoxina en sujetos tratados con salbutamol; se recomienda el monitoreo de dichos niveles en pacientes que reciben ambos fármacos. No se recomienda el uso concomitante de otro agente  $\beta_2$  adrenérgico de administración sistémica; sin embargo, se puede usar salbutamol en aerosol. El uso concomitante de halotano incrementa el riesgo de arritmias cardíacas malignas. PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Los estudios en animales realizados no han demostrado que ambroxol o salbutamol a las dosis terapéuticas, provoquen alteraciones. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Vía de administración: oral. Dosis: La siguiente tabla de dosificación está calculada con base en la dosis recomendada para salbutamol: 0.1 a 0.2 mg /kg /dosis, tres veces al día. Edad: 2 a 4 años (12-16 kg). Dosis recomendada: 3 mL c/8 horas. Dosis máxima: 6 mL c/8 horas. Edad: >4 y < 6 años (16-22 kg). Dosis recomendada: 4 mL c/8 horas. Dosis máxima: 8 mL c/8 horas. Edad: >6 años y adultos. Dosis recomendada: 5 mL c/8 horas. Dosis máxima: 10 mL c/8 horas. Debido a que dosis sucesivas pueden asociarse con eventos adversos, la dosis y frecuencia de administración únicamente pueden aumentarse con base en la evolución clínica y a criterio del médico tratante. Indistintamente se podrá utilizar jeringa o vaso dosificador que cuenten con graduación de dosis. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS): Ambroxol: no hay reportes de manifestaciones sobredosificación. Se recomienda un tratamiento sintomático y de soporte. Salbutamol: El mejor antídoto para el tratamiento de sobredosis por salbutamol, es un agente  $\beta$ -bloqueador cardioselectivo. Sin embargo los  $\beta$ -bloqueadores deben utilizarse con precaución en pacientes con historia de broncoespasmo. Después de una sobredosis de salbutamol puede producirse hipotensión; los niveles séricos de potasio deben monitorearse. PRESENTACIONES: Caja con frasco con 120 mL con pipeta y vaso dosificador. LEYENDAS DE PROTECCIÓN: Contiene aproximadamente 10 por ciento de otros azúcares. Literatura exclusiva para médicos. No se use en el embarazo y la lactancia. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Hecho en México por: LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C.V. Adolfo López Mateos Núm. 68, 05000, México, D.F. © Marca registrada. Reg. 521M2003 SSA. IV Clave IPP: HEAR-06330022100033/RM 2006 Referencias Bibliográficas: 1. Moline J, Thiller JL & Martin A: Digestive adrenergic inhibition in the awake human. *Nouv Press Méd* 1972; 1(33); 2179. 2. Anon: Prevention of chronic bronchitis exacerbations with ambroxol; an open, long term, multicenter study in 5,635 patients. *Respiration* 1989; 55 (suppl 1): 84-96. 3. Rachelefsky GS, Katz RM & Siegel SC: Albuterol syrup in the treatment of the young asthmatic child. *Ann Allergy* 1981; 47; 143-46. 1974 4. Olivieri D, Zavanetti G, Tommasi Gelati: Ambroxol for the prevention of chronic bronchitis exacerbations: long term multicenter trial: protective effect of ambroxol against of ambroxol against winter semester exacerbations: a double-blind study versus placebo. *Respiration* 1987; 51 (suppl 1): 42-51 5. Ericsson EC, Johansson J, Jonsson E et al: Ambroxol therapy in simple chronic effects on subjective symptoms and ventilatory function. *Eur J Respir Dis* 1986; 69; 248-255 6. Gormouth J & Jirou-Najou JL: Clinical efficacy of ambroxol in the treatment of bronchial asthma: clinical trial in 120 patients at two different doses. *Respiration* 1987; 51 (suppl 1); 37-41. No. de Ingreso SSA: 06330010463984

● Relaja los músculos bronquiales<sup>1</sup>

● Suprime sibilancias, disnea y tos<sup>4,5</sup>

¡Aire hasta el último alveolo!



## Acta Pediátrica de México. Retos para incrementar su impacto

### Acta Pediátrica de México. Challenges to increase its impact

*Acta Pediátrica de México* se publica desde 1980 de manera puntual e ininterrumpida como órgano oficial del Instituto Nacional de Pediatría. A lo largo de sus 34 años de historia, el objetivo principal de la revista ha sido difundir el conocimiento generado por los diversos especialistas e investigadores del propio Instituto.

La revista ocupa el segundo lugar en visitas entre las 141 revistas mexicanas listadas en el índice mexicano de revistas biomédicas latinoamericanas (IMBIOMED); sin embargo, poco sabemos de su impacto científico en cuanto a citas realizadas de sus artículos o si estos son realmente leídos y cambian de alguna manera la práctica de los pediatras de México y Latinoamérica. Por ejemplo, el artículo de *Acta Pediátrica* que IMBIOMED identifica como el más leído, “Síndrome coqueluchoide y tos ferina: situación actual de vigilancia epidemiológica” publicado por Mancebo-Hernández A. y colaboradores en 2005, no tiene citación alguna en Google Académico o en PubMed.

Con respecto a la incorporación en índices internacionales para la búsqueda de información, *Acta Pediátrica de México* solamente se encuentra listada en EBSCO (MedicLatina) y Latindex, lo que dificulta que los artículos originales —que

muchas veces son de gran calidad— sean accesibles para otros investigadores en el campo de la Pediatría.

A partir de este número fui nombrado Editor en Jefe de *Acta Pediátrica de México*, bajo la tutela del Dr. Jorge Espino Vela, quien seguirá fungiendo como Editor Emérito de la revista.

Los objetivos que persigo son, en primer término, mantener la larga tradición de *Acta Pediátrica de México* como instrumento de divulgación de la evidencia científica y de información generada como producto de investigación original básica, clínica, epidemiológica y social en el campo de la pediatría por investigadores mexicanos y de otros países iberoamericanos.

La revista seguirá publicando los siguientes tipos de manuscrito: 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. A partir de este número se publicará en forma impresa en español y en línea ([www.actapediatricademexico.org](http://www.actapediatricademexico.org)) en español e inglés. La publicación en idioma inglés persigue el objetivo de hacer accesibles los artículos publicados a la comunidad internacional no hispano hablante que

utiliza este idioma como “universal” para la comunicación de la ciencia.

En segundo término, debemos mejorar la gestión de la revista, de tal forma que todos los procesos de dictaminación se realicen de forma profesional y expedita a través de la página electrónica de la revista. Para ello, nos hemos fijado un flujo de trabajo que incluye la aceptación para revisión o rechazo de cada artículo sometido (por no cumplir con los requisitos mínimos) en un plazo no mayor de 24 horas. Posteriormente, los artículos que sean aceptados para seguir el proceso de evaluación pasarán, al menos, a dos revisores, elegidos por su perfil profesional académico y su experiencia probada como autores en publicaciones de alto nivel. Después de esta revisión —no mayor a 8 semanas— y, cuando el dictamen solicite cambios o aclaraciones al documento, se otorgará un máximo de 30 días a los autores para que los realicen y el artículo pueda ser publicado. Más detalles sobre el proceso de gestión de la revista, así como las nuevas “Normas para Autores” pueden consultarse en el portal de internet o en los ejemplares impresos.

Al optimizar el proceso de gestión y contar con un Comité Editorial más diverso y renovado, se mejorará, progresivamente, el nivel de los artículos originales y, con ello, podremos lograr la indexación de *Acta Pediátrica de México* en el Índice de Revistas Científicas y Tecnológicas de CONACYT y en SciELO (Scientific Electronic Library Online), un modelo para la publicación electrónica cooperativa de revistas científicas en internet desarrollado para responder a las necesidades de la comunicación científica en los países en desarrollo y particularmente de América Latina y el Caribe. El ingreso a estos dos catálogos que dan acceso al texto completo de las revistas, permitirá incrementar la visibilidad de los artículos publicados en *Acta Pediátrica de*

*México* por la comunidad científica de México y América Latina.

Posteriormente, y conforme *Acta Pediátrica de México* vaya cumpliendo con los requerimientos necesarios, buscaremos incluirla en Medline/PubMed, que es el índice más utilizado en el mundo para buscar información médica y depende de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos; Scopus, que es una base de datos que contiene resúmenes y citas de los artículos académicos publicados en más de 20,000 revistas científicas y, finalmente, acceder al Journal Citation Report que permitirá que *Acta Pediátrica de México* tenga un factor de impacto mayor y suba de clasificación entre las publicaciones científicas mexicanas.

Desde el punto de vista de la divulgación se desarrollaron aplicaciones para teléfonos inteligentes y tabletas electrónicas que permitirán, a partir de enero de 2014, tener acceso rápido y actualizado al contenido de la revista. Se hará una campaña de difusión de la revista en los principales congresos y reuniones científicas en el campo de la pediatría que se realicen en México y Latinoamérica, así como una campaña de difusión del contenido de *Acta Pediátrica de México* a través de redes sociales (Facebook y Twitter).

Invitamos a todos los profesionales que contribuyen con artículos y que leen *Acta Pediátrica de México* a “compartir” nuestra revista con sus contactos, lo que permitirá que ésta sea fácilmente accesible para todo médico interesado en actualizar sus conocimientos en Pediatría.

Dr. Francisco Javier Espinosa Rosales  
Editor en Jefe  
*Acta Pediátrica de México*



## El nacimiento de un niño con síndrome de Down. El impacto de la primera entrevista con los padres

### The birth of a child with Down syndrome. The impact of the first parent interview

El nacimiento de un niño con malformaciones congénitas o síndromes genéticos es un acontecimiento relativamente frecuente: de 3 a 4% de los nacidos vivos tienen alguna malformación mayor, suficientemente importante para poner en peligro su vida o su desarrollo; esta situación se acompaña de un gran impacto familiar, social y médico que puede tener consecuencias trágicas.<sup>1</sup>

El impacto de este escenario puede ser devastador porque uno de los estigmas mayores de la vida es que un hijo nazca con alguna malformación; los padres en su mayoría, no piensan que su hijo puede tenerla. Esto puede producirles un verdadero choque y que no entiendan bien la información, no la acepten y que su hijo pueda tener grandes problemas.

La primera entrevista con los padres de un niño con sospecha de síndrome de Down es decisiva para determinar su futuro. La aceptación es la base y el motor para iniciar su trato. Si esto no se logra, las posibilidades de atención disminuyen y se favorece la ruptura de la familia.<sup>2</sup>

En muchas ocasiones, cuando existe un control prenatal adecuado, puede detectarse alguna anomalía en el transcurso del embarazo y los padres

Karla Adney Flores-Arizmendi,<sup>1</sup> Armando Garduño-Espinosa,<sup>2</sup> Rosalía Garza- Elizondo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente de posgrado del curso de Alta Especialidad en Atención Integral a Niños con Síndrome de Down.

<sup>2</sup> Subdirector de Medicina, jefe de la Clínica de Atención Integral a Niños con Síndrome de Down.

<sup>3</sup> Jefa de Educación Médica Continua, profesora adjunta al curso de posgrado Clínica de Atención Integral a Niños con síndrome de Down. Instituto Nacional de Pediatría, México DF.

Recibido: mayo, 2013

Aceptado: octubre, 2013

#### Correspondencia

Dr. Armando Garduño Espinosa  
Subdirector de Medicina, Jefe de la Clínica de Atención Integral a Niños con Síndrome de Down  
Instituto Nacional de Pediatría  
Insurgentes Sur 3700-C.  
México 04530 DF  
Tel. 10840900 ext.1482  
armandogarduno@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Flores-Arizmendi KA, Garduño-Espinosa A, Garza-Elizondo R. El nacimiento de un niño con síndrome de Down. El impacto de la primera entrevista con los padres. Acta Pediat Mex 2014;35:3-6.



estarán informados y ello permitirá que la situación pueda atenderse según cada circunstancia. En muchos países ha disminuido el nacimiento de niños con graves malformaciones debido a la detección oportuna. El control prenatal óptimo es una prestación de salud que muchas mujeres gestantes no tienen a su alcance.

De los trastornos congénitos o genéticos, al que más le temen los padres es al síndrome de Down, quizá porque es el más conocido o el más estigmatizado; aunque en la actualidad el panorama de estos niños ha cambiado mucho y hoy pueden alcanzar una muy aceptable calidad de vida, felicidad y expectativa de existencia larga; sin embargo, todavía existe mucha ignorancia al respecto.<sup>3</sup>

### Las reacciones de los padres

La primera entrevista es de primordial importancia para los padres y el futuro del niño; se recomienda dar la noticia cuanto antes, incluso en la sala de expulsión o en el quirófano, de preferencia en presencia del bebé y, si es posible, a ambos padres, con información precisa, clara y comprensible. Deben evitarse los términos y tecnicismos médicos y decirle a los padres: “creemos que su niño tiene síndrome de Down, porque reúne una serie de características en su fenotipo que hacen que el diagnóstico sea altamente probable”. Señalarles enseguida la necesidad de confirmarlo con el cariotipo. Una información como esta entraña una gran responsabilidad y debe confirmarse. Los padres suelen agradecer la información directa, que no tiene que ser brusca.

Cuando se actúa de esta forma, habitualmente con el niño presente para describir los signos físicos más importantes, señalando en forma resumida los principales problemas de quienes padecen síndrome de Down y se alienta a los padres a ayudar decididamente a su hijo, los

progenitores casi siempre responden bien y se comprometen con su niño. En forma sencilla se informa a ambos padres que los niños con síndrome de Down son como todos los demás, con los mismos derechos que cualquier otro niño, con los mismos valores, aunque la diferencia es que tienen mayores necesidades, porque tienen algunas desventajas. Se les informa que todos tienen retraso mental, de grado variable, unos más, unos menos, y que el grado de desarrollo cerebral depende, en gran medida, del compromiso que tengan los padres para ayudarles y proporcionarles estimulación y rehabilitación. También se les informa que la mitad de ellos tiene alguna enfermedad del corazón y pueden tener otros problemas; sin embargo, con atención adecuada y oportuna, la inmensa mayoría pueden corregirse. Hay que insistir que si reciben apoyo, estos niños pueden llegar a ser autosuficientes, pueden ir a la escuela, aprender a leer, a escribir y en el futuro pueden llegar a desarrollar algún oficio. Todo ello, con un programa de atención integral que les permita llegar a tener una vida plena y decente. Con este tipo de información positiva, la mayoría de los padres adquiere el compromiso de ayudar a sus hijos, cuyo futuro es promisorio. Es importante precisar que esta primera entrevista debe realizarla quien más experiencia tenga porque es común que se envíe a médicos inexpertos a proporcionar estas noticias difíciles.<sup>4</sup>

Cuando la información es brusca, dura, impersonal, queda una imagen negativa del niño; si solamente se mencionan las desventajas, lo único que se obtiene es el enojo de los padres, el mal manejo del duelo y en muchas ocasiones origina el rompimiento de la familia y poca ayuda para el niño.

Es importante escuchar a los padres, sin interrupciones; tratar de tener empatía, dar explicaciones claras, comprensibles, evitar dar información confusa y técnica. Es posible que

una sola entrevista no sea suficiente; quizá se pueda dar una información más amplia en citas de seguimiento. También es de gran importancia que los padres se informen adecuadamente y para ello es necesario contar con guías de salud específicas para las personas con síndrome de Down, donde se les proporciona información amplia de los aspectos médicos, éticos y legales de estos niños, víctimas del destino. Argentina y México y otros países cuentan con este material proporcionado por el sector salud, que ofrece información precisa y de fácil acceso.<sup>5</sup>

### Recomendaciones para una buena entrevista

- a) Escuchar
- b) Tratar de ser empático
- c) Dar información resumida
- d) Explicar claramente
- e) Tratar de comprobar la comprensión; recordar que la información no basta
- f) No usar tecnicismos médicos
- g) Hablar de los aspectos positivos del niño
- h) Informar acerca de los problemas de estos niños

La primera reacción de los padres generalmente es de incredulidad, de frustración: “no puede ser”, “debe haber algún error”, “hay que hacer otros estudios”. Son opiniones que se escuchan con frecuencia. Esto corresponde a la fase de negación ante una noticia no esperada. Es un mecanismo de defensa de los padres para afrontar la situación. A esta etapa le sigue la de enojo, de ira. Los padres se echan la culpa el uno al otro, como si uno de ellos la tuviera. Cuando los padres han recibido información apropiada, comprensiva, solidaria y hacen contacto con otros padres que han tenido la misma experiencia, habitualmente toman conciencia y se facilita una mejor aceptación; la pareja se fortalece y es más sencillo que proporcionen ayuda al paciente.

### REACCIONES PSICOLÓGICAS ANTE EL IMPACTO

Todos los seres humanos experimentamos, a lo largo de nuestra vida, situaciones dolorosas y pérdidas; el nacimiento de un hijo con necesidades especiales es una de las más difíciles de asimilar y el proceso de aceptación de esa realidad tiene gran importancia a favor de las necesidades del niño, de su educación, porvenir y salud psicológica y social de la familia. El proceso no es igual para todos; depende de factores múltiples: la personalidad de los padres, su situación existencial, sus cualidades humanas, su desarrollo espiritual y la filosofía que tengan de la vida; sin embargo, los escenarios más comunes son:

#### Fase aguda

Las primeras reacciones son: aturdimiento, desgaste, son variadas y atípicas y no hay forma de articular las defensas psicológicas ante el dolor. Algunos padres evaden la situación; otros enmudecen, se aíslan; otros se vuelven agresivos.

#### Fase de elaboración

Se observan diversas reacciones de los padres: desde la omnipotencia y fantasías, con la esperanza de hacer algo que resuelva el problema de inmediato. Se acude a diversos especialistas, tratando de encontrar respuestas diferentes, de creer que “eso realmente no ha sucedido” “que no sea ese el diagnóstico”. Pueden recurrir a la medicina alternativa. Este periodo se caracteriza por fuerte evasión y frustración, impotencia, inseguridad, miedo, agresividad, depresión, tristeza, aislamiento; los padres buscan la soledad para evitar los comentarios molestos de otros. Apartarse es una las situaciones que más pueden dañar al niño y a los padres.

### Fase de reconstrucción

La mayoría de los padres logra iniciar esta fase con respuestas adaptativas; algunos nunca lo consiguen y viven la discapacidad del hijo con profundo rechazo. En esta etapa ayudan mucho las opiniones de profesionales de la salud capacitados y con experiencia.

La Universidad de Antioquia publicó, en el 2010, el artículo: “El efecto de una predicción desalentadora”, con el propósito de conocer la forma como los trabajadores de la salud comunican la noticia del nacimiento de un niño o niña con síndrome de Down, basándose en una entrevista realizada a 20 madres de pacientes con este síndrome.

Los resultados obtenidos muestran que, en general, la noticia se da en forma fría y deshumanizada, desde una postura de que esta discapacidad no tiene solución.<sup>6</sup>

La mayoría de los médicos trasmite la idea diciendo que un niño o niña Down tendrá muchos problemas. La manera como reciben la noticia los padres no favorece el encuentro con su hijo y pone en incertidumbre la visión a futuro de la madre y el niño.

### Conductas que facilitan la aceptación

1. Aquí y ahora. Hay que situarse en la realidad, en la justa dimensión, con información veraz. Es importante impulsar a los padres a enfrentar esta situación, con valor. El niño requiere contar con esta entereza.
2. Siempre se puede ayudar. Es necesario que los padres reciban información precisa del problema para que entiendan que el niño es una persona con necesidades especiales, con cualidades y con dignidad.

3. Fortalecer vínculos con los familiares y amigos; buscar a profesionales con autoridad moral, valores y conocimientos, que den sus opiniones, consejos, con serenidad, calma y objetividad, para abrir el horizonte.

### CONCLUSIONES

Las investigaciones en síndrome de Down se basan, principalmente, en las patologías asociadas, en estudios citogenéticos, neurodesarrollo, etc. Hay escasa información acerca de la reacción de la familia ante el diagnóstico de discapacidad del niño. Existen muchas deficiencias afectivas en este primer encuentro: una comunicación inadecuada puede causar que la noticia sea una vivencia traumática para los padres. El dolor empático hace referencia a la incomodidad frente a la necesidad de comunicar una “mala noticia”. Tal incomodidad puede deberse al miedo a causar dolor o sufrimiento, o por no saber afrontar la reacción de los padres. Como personal médico debemos estar sensibilizados y preparados ante el diagnóstico inicial de pacientes con síndrome de Down, porque puede correspondernos dar la primera información en la forma más adecuada, tomando en cuenta que es un hecho impactante que influye con gran fuerza en el futuro del paciente y su familia.

### REFERENCIAS

1. Malean S. Anomalías congénitas. En: Avery GB. Neonatología, Fisiopatología y Manejo del Recién Nacido. 5ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 2001;841-860.
2. Garduño EA. El pediatra y los derechos de los niños con malformaciones congénitas. En Contacto 1995;XVII:1-5.
3. Los hijos discapacitados y la Familia. Serie Escuela para Padres. México: Trillas, 1998;15-27.
4. Rossel K. Apego y vinculación en el síndrome de Down, una emergencia. Rev Pediatr Electron 2004; disponible en: <http://www.revistapediatria.cl/vol1num1/pdf/apego.pdf>.
5. Skotko B, Canal R. Apoyo posnatal para madres de niños con síndrome de Down. Rev Syndr Down 2004;21:54-71.
6. Bastidas M, Alcaraz GM. Comunicación de la noticia del nacimiento de un niño o niña con Síndrome de Down: el efecto de una predicción desalentadora. Rev Fac Nac Salud Pública 2011;29:18-24.



# Evaluación de la calcinosis distrófica en dermatomiositis juvenil y esclerosis sistémica

## RESUMEN

**Antecedentes:** la calcinosis distrófica se asocia con dermatomiositis juvenil y esclerosis sistémica progresiva. El diagnóstico clínico se establece con la detección de nódulos subcutáneos y pétreos. Los métodos radiográficos convencionales pueden evidenciar los depósitos de calcio; sin embargo, en caso de depósitos incipientes la radiografía puede ser insuficiente. Existen algunos estudios que utilizan la centellografía ósea marcada con Tc99-MPD para identificar calcinosis distrófica.

**Objetivos:** estimar la frecuencia de calcinosis distrófica en pacientes con dermatomiositis juvenil y esclerosis sistémica progresiva y síndrome CREST; y la concordancia entre el diagnóstico de calcinosis distrófica obtenido por la exploración física y el conseguido por centellografía ósea.

**Pacientes y métodos:** estudio comparativo, observacional y transversal efectuado en pacientes de uno y otro sexo, entre 5 y 17 años de edad, con diagnóstico de dermatomiositis juvenil, esclerosis sistémica progresiva y síndrome CREST para detectar calcinosis distrófica mediante exploración física y centellografía ósea. Para evaluar la asociación entre ambos métodos diagnósticos se realizó prueba exacta de Fisher; y para el nivel de concordancia y análisis de distribución por grupo y extensión de la calcinosis distrófica se recurrió a la prueba de Kappa. También se estimaron la sensibilidad y especificidad de la centellografía ósea para la detección de calcinosis distrófica en tejidos blandos, salientes óseas, arcos costales y vértebras.

**Resultados:** la frecuencia global de calcinosis fue de 80%. En 16 pacientes la calcinosis distrófica se detectó mediante exploración física dermatológica y en 9 pacientes mediante centellografía ósea. No se encontró asociación ni concordancia entre los hallazgos de la exploración física y los de la centellografía ósea. Esta última tiene una sensibilidad de 37.5% para la detección de calcinosis distrófica en tejidos blandos y de 43.8% en salientes óseas, es idónea para la detección en arcos costales.

**Conclusiones:** la exploración dermatológica y la centellografía ósea son herramientas complementarias para la detección de calcinosis distrófica.

**Palabras clave:** calcinosis distrófica, dermatomiositis juvenil, esclerosis sistémica progresiva, centellografía ósea.

Marimar Sáez-de Ocariz,<sup>1</sup> Angélica Carrillo-Rincón,<sup>1</sup> Chiharu Murata,<sup>2</sup> Alonso Gutiérrez-Hernández,<sup>3</sup> Rosa María Palma-Rosillo,<sup>4</sup> Nelly Altamirano-Bustamante<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Dermatología

<sup>2</sup> Metodología de la Investigación

<sup>3</sup> Servicio de Inmunología

<sup>4</sup> Servicio de Medicina Nuclear

<sup>5</sup> Servicio de Endocrinología

Instituto Nacional de Pediatría, México DF.

Recibido: septiembre, 2013

Aceptado: noviembre, 2013

## Correspondencia

Dra. Marimar Sáez de Ocariz  
Servicio de Dermatología  
Instituto Nacional de Pediatría  
Insurgentes Sur 3700 C  
04530 México DF  
Teléfono: 1084-5528  
mariadelmars@prodigy.net.mx

## Este artículo debe citarse como:

Sáez-de Ocariz M, Carrillo-Rincón A, Murata Ch, Gutiérrez-Hernández A, Palma-Rosillo RM, Altamirano-Bustamante N. Evaluación de la calcinosis distrófica en dermatomiositis juvenil y esclerosis sistémica. Acta Pediat Mex 2014;35:7-14.



# Evaluation of dystrophic calcinosis in juvenile dermatomyositis and systemic sclerosis

## ABSTRACT

**Background:** Dystrophic calcinosis is associated with juvenile dermatomyositis and systemic sclerosis. Clinical diagnosis is performed through the detection of subcutaneous, hard nodules. Conventional radiographic studies may demonstrate calcium deposits, however, with very early lesions X-rays may prove insufficient. There are a few studies where scintigraphy has been used to identify dystrophic calcinosis.

**Objectives:** To estimate the frequency of dystrophic calcinosis in patients with juvenile dermatomyositis and systemic sclerosis/CREST syndrome. To estimate the concordance between the diagnoses of dystrophic calcinosis obtained by physical examination and scintigraphy.

**Patients and Methods:** Observational, transversal and comparative study in which patients of both genders, between 5 and 7 years of age with the diagnoses of juvenile dermatomyositis and systemic sclerosis/CREST syndrome were included in order to detect dystrophic calcinosis by physical examination and scintigraphy. Fisher's exact test was used to evaluate the association between both diagnostic methods, Kappa test was used to evaluate the level of concordance between both methods and a distribution by group analysis was used to analyze the extent of dystrophic calcinosis with both methods. Sensitivity and specificity for scintigraphic findings in soft tissues, bony protrusions, ribs and vertebrae was also estimated.

**Results:** The frequency of dystrophic calcinosis was 80%. Dystrophic calcinosis was detected through physical examination in 16 patients and through scintigraphy in 9 patients. No association or concordance was found between the clinical and the scintigraphic findings. Scintigraphy has a 37.5% sensitivity for the detection of dystrophic calcinosis in soft tissues and 43.8% in bony protrusions, but is ideal for its detection in the ribs.

**Conclusions:** Both, physical examination and scintigraphy are complementary tools for the detection of dystrophic calcinosis.

**Key words:** dystrophic calcinosis, juvenile dermatomyositis, systemic sclerosis, scintigraphy.

Marimar Sáez-de-Ocariz,<sup>1</sup> Angélica Carrillo-Rincón,<sup>1</sup> Chiharu Murata,<sup>2</sup> Alonso Gutiérrez-Hernández,<sup>3</sup> Rosa María Palma-Rosillo,<sup>4</sup> Nelly Altamirano-Bustamante<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Dermatología

<sup>2</sup> Metodología de la Investigación

<sup>3</sup> Servicio de Inmunología

<sup>4</sup> Servicio de Medicina Nuclear

<sup>5</sup> Servicio de Endocrinología

Instituto Nacional de Pediatría, México DF.

Recibido: septiembre, 2013

Aceptado: noviembre, 2013

## Correspondence to:

Dra. Marimar Sáez de Ocariz  
Servicio de Dermatología  
Instituto Nacional de Pediatría  
Insurgentes Sur 3700 C  
04530 México DF  
Teléfono: 1084-5528  
mariadelmars@prodigy.net.mx

## This article must be quoted:

Sáez-de Ocariz M, Carrillo-Rincón A, Murata Ch, Gutiérrez-Hernández A, Palma-Rosillo RM, Altamirano-Bustamante N. Evaluación de la calcinosis distrófica en dermatomiositis juvenil y esclerosis sistémica. Acta Pediatr Mex 2014;35:7-14.

La calcinosis distrófica es una enfermedad crónica caracterizada por el depósito de cristales de hidroxapatita o fosfato de calcio amorfo<sup>1,2</sup> que aparece en la piel y los tejidos blandos previamente dañados o desvitalizados, aun a pesar de que el metabolismo del calcio y fósforo sea normal.<sup>2-4</sup> La calcinosis distrófica se asocia con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo y puede ser una causa de dolor e incapacidad funcional.<sup>1</sup> La probabilidad de padecer calcinosis distrófica varía entre las diversas enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, asociándose principalmente con dermatomiositis juvenil y esclerosis sistémica progresiva y síndrome CREST,<sup>1</sup> con una frecuencia de 30-70%<sup>5</sup> y 25-40%,<sup>6</sup> respectivamente.

El diagnóstico de calcinosis distrófica puede realizarse mediante el examen físico con la detección de nódulos subcutáneos, pétreos, que pueden ulcerarse y liberar material blanquecino. Sin embargo, los depósitos profundos o los nódulos pequeños pueden no ser apreciados durante el examen físico. Entre los estudios de imagen para evidenciar los depósitos de calcio se incluyen: radiografía simple,<sup>7</sup> tomografía axial computada, resonancia magnética y, recientemente, centellografía ósea marcada con Tc<sup>99m</sup>MDP.<sup>8</sup>

Puesto que no existen estudios que analicen la frecuencia real de calcinosis distrófica —que pudiera estar subdiagnosticada— determinada por la exploración física y algún método radiológico, este trabajo se dirige a estimar la frecuencia de calcinosis distrófica en este grupo de pacientes y la concordancia entre el diagnóstico de calcinosis distrófica obtenido por la exploración física y el conseguido por centellografía ósea.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio comparativo, observacional y transversal al que se incluyeron pacientes de uno y otro

sexo, entre 5 y 17 años de edad, con diagnóstico de dermatomiositis juvenil y esclerosis sistémica progresiva y CREST atendidos en la consulta en un periodo de dos años. A todos los pacientes se les realizó exploración física completa —por un dermatólogo adiestrado— en búsqueda de sitios y extensión de calcinosis distrófica, y se conformó un expediente clínico e iconográfico para cada uno. A todos se les realizó centellografía ósea en búsqueda de calcificaciones distróficas. Lo observado en la exploración física y la centellografía ósea se representó en esquemas comparativos de acuerdo con los sitios anatómicos afectados. Cada segmento anatómico se dividió en secciones para poder determinar no sólo la existencia o ausencia de calcinosis, sino también su localización y extensión por ambos métodos diagnósticos para poder comparar las diferencias entre ambos de los hallazgos.

El estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Pediatría y, en todos los casos, se firmó una carta de consentimiento informado y de asentimiento cuando así se requería (en pacientes mayores de 12 años de edad).

El análisis estadístico incluyó la prueba exacta de Fisher para evaluar la asociación entre ambos métodos diagnósticos, la prueba de Kappa para evaluar el nivel de concordancia entre ambos métodos diagnósticos y un análisis de distribución por grupo de la extensión de la calcinosis cutis con ambos métodos diagnósticos. También se estimaron la sensibilidad y especificidad de la centellografía para la detección de calcinosis distrófica en tejidos blandos, salientes óseas, arcos costales y vértebras.

## RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes, 17 con dermatomiositis juvenil, 2 con esclerosis sistémica progresiva

y 1 con sobreposición de dermatomiositis juvenil y esclerosis sistémica progresiva. La frecuencia de calcinosis global (hallazgos de la exploración física junto con los de la centellografía ósea) fue de 80%; la de calcinosis identificada por exploración física también de 80% y con centellografía ósea 45%.

La calcinosis distrófica se detectó mediante exploración física dermatológica en 16 pacientes: 13 con dermatomiositis juvenil, dos con esclerosis sistémica progresiva y uno con sobreposición (Cuadro 1). En 3 casos la calcinosis fue localizada, diseminada en 10 y severa e incapacitante en 3 pacientes (Cuadro 2). La centellografía ósea sólo demostró calcinosis en 9 pacientes, se reportó normal en un paciente con calcinosis localizada y en 4 pacientes con calcinosis diseminada (Cuadro 2). No se encontró asociación

entre los hallazgos de la exploración física y los de la centellografía ósea ( $p=0.852$ ).

La localización de la calcinosis distrófica en los 9 casos en los que se demostró por ambos métodos, no mostró concordancia en 8 y sólo concordancia parcial en uno de ellos ( $kappa=0.0384$ ) (Cuadro 2).

No se encontró correlación entre la extensión de la calcinosis cutis determinada mediante la exploración física y los hallazgos de la centellografía ósea ( $p=0.27$ ) (Figura 1).

Si la detección de calcinosis distrófica mediante exploración física es el patrón de referencia, la centellografía ósea tiene una sensibilidad de 37.5% (especificidad 0%) para su detección en tejidos blandos y de

**Cuadro 1.** Características generales de los pacientes

n	Género	Edad al momento de inclusión al estudio	Diagnóstico	Edad de inicio de la enfermedad	Calcinosis distrófica*	Edad de inicio de la calcinosis
1	F	17 años	DMJ/ESP	14 años	Sí	15 años
2	F	15 años	DMJ	11 años	Sí	11 años
3	F	11 años	DMJ	8 años	Sí	8 años
4	F	13 años	ESP	10 años	Sí	10 años
5	F	10 años	DMJ	7 años	Sí	10 años
6	F	5 años	DMJ	2 años	Sí	8 años
7	F	9 años	DMJ	8 años	No	No aplica
8	F	8 años	DMJ	5 años	No	No aplica
9	F	9 años	DMJ	6 años	Sí	8 años
10	F	8 años	DMJ	4 años	Sí	7 años
11	M	5 años	DMJ	3 años	Sí	5 años
12	F	14 años	DMJ	8 años	Sí	8 años
13	F	8 años	DMJ	5 años	Sí	7 años
14	F	11 años	DMJ	8 años	Sí	10 años
15	M	5 años	DMJ	3 años	No	No aplica
16	F	6 años	ESP	4 años	Sí	5 años
17	F	12 años	DMJ	4 años	Sí	Se desconoce
18	F	12 años	DMJ	11 años	No	11 años
19	F	16 años	DMJ	10 años	Sí	11 años
20	F	7 años	ESP	6 años	Sí	6 años

\*Determinada mediante la exploración física

DMJ = dermatomiositis juvenil; ESP = esclerosis sistémica progresiva

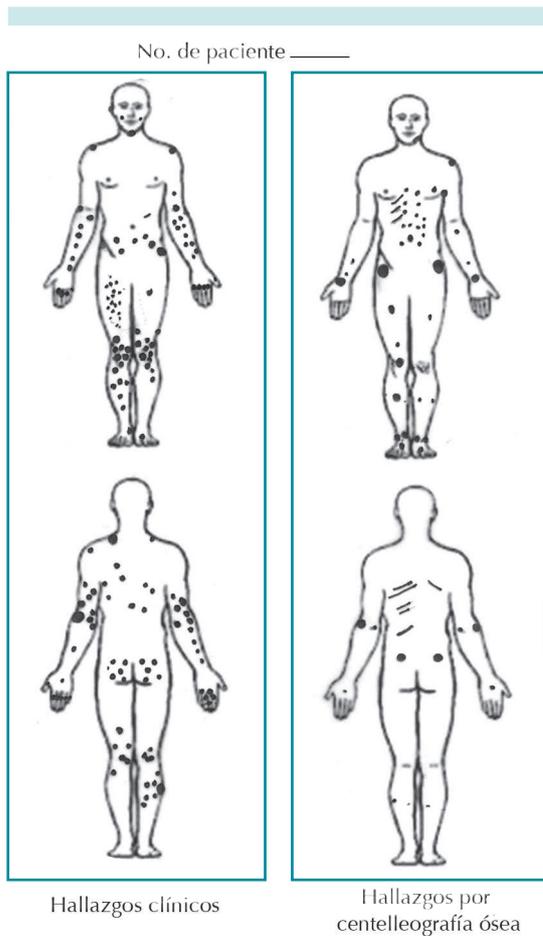
**Cuadro 2.** Hallazgos de la exploración física y la centellografía ósea

n	Exploración física	Centellografía ósea
1	Calcinosis diseminada a todos los segmentos corporales, desde neoformaciones milimétricas hasta de varios centímetros, con salida de material blanquecino	Aumento de la actividad metabólica ósea en las rodillas y el tobillo izquierdo, áreas focales de captación anormal en tejidos blandos de ambas manos, y en el hemitórax izquierdo a nivel de primero, sexto y séptimo arcos costales
2	Calcinosis diseminada al: tronco, abdomen, crestas ilíacas, codos, dedos de las manos, tercio superior de muslos, rodillas y cara anterior de las piernas	Varias zonas de hipercaptación nodular en el hombro y axila izquierdas, en la cuarta y quinta costillas del lado izquierdo y tercer costilla del lado derecho.
3	Calcinosis en el codo izquierdo	Normal
4	Calcinosis en los codos, rodillas y dedos de la mano izquierda	Incremento de la actividad osteogénica en la articulación coxo-femoral derecha
5	Calcinosis en hélix de la oreja derecha	Normal
6	Calcinosis en las regiones malares, ramas mandibulares, codo izquierdo y dedo izquierdo	Normal
7	Sin calcinosis	Normal
8	Sin calcinosis	Normal
9	Calcinosis en el codo y la rodilla derecha	Normal
10	Calcinosis en la palma derecha, codos y rodillas.	Dos zonas de concentración anormal del radio fármaco en tejidos blandos, una por arriba de la cresta iliaca izquierda y otra en los tejidos blandos del tercio medio de la pierna derecha.
11	Calcinosis en el dorso de las manos y los codos	Lesión incipiente en L-3
12	Calcinosis en los dedos de la mano derecha, segundo y tercer dedos de la mano izquierda y ambas rodillas	Aumento de la actividad metabólica ósea en la articulación temporo-mandibular izquierda, en las uniones costocondrales de los arcos costales bilaterales, ramas isquiopúbicas, tobillos y articulaciones sacroiliacas.
13	Calcinosis en los codos, articulaciones metacarpofalángicas y región de las crestas ilíacas	Hiperactividad osteogénica en la región femoral proximal derecha, últimos arcos costales anteriores del lado derecho y diáfisis tibial del lado izquierdo.
14	Calcinosis que afecta ambas piernas, con predominio en la región pretibial izquierda.	Normal
15	Sin calcinosis	Normal
16	Calcinosis difusa con neoformaciones milimétricas en el brazo izquierdo y ambos muslos	Aumento de la actividad metabólica ósea en uniones costocondrales de arcos costales bilaterales
17	Calcinosis en articulaciones metacarpofalángicas	Normal
18	Sin calcinosis	Normal
19	Calcinosis en los codos, antebrazos, rodillas, huesos poplíteos, tronco posterior, 1/3 postero-superior de las piernas, glúteos y región perianal	Hipercaptación en grandes articulaciones
20	Calcinosis milimétrica en el codo izquierdo y abdomen	Normal

43.8% (especificidad 0%) para su detección en salientes óseas. Y es idónea para la detección de calcinosis distrófica en arcos costales y cuerpos vertebrales que no se encuentran mediante la exploración física.

## ANÁLISIS

La calcinosis distrófica se observa en 30 a 70% de los pacientes con dermatomiositis juvenil<sup>5</sup> y en 25 a 40% de los pacientes con esclerosis sisté-



**Figura 1.** Representación esquemática y comparativa (hallazgos clínicos y centelleografía ósea) de los sitios afectados por calcinosis distrófica en los 16 pacientes.

mica progresiva.<sup>6</sup> En nuestros casos encontramos una frecuencia de calcinosis distrófica muy elevada, incluso de 80% con la combinación de ambos métodos diagnósticos. Es posible que esta frecuencia tan elevada obedezca a que todos los investigadores estábamos sensibilizados para su búsqueda, y que la calcinosis distrófica, en realidad, esté subregistrada por considerarse poco significativa para establecer consideraciones terapéuticas.

En términos generales, la calcinosis distrófica aparece entre 1 y 3 años después del inicio de la dermatomiositis juvenil o esclerosis sistémica progresiva/CREST, aunque en ocasiones puede prolongarse hasta 20 años. Por un lado su detección es importante porque la calcinosis distrófica se asocia con retraso en el diagnóstico e inicio tardío del tratamiento de la enfermedad autoinmune.<sup>9,10</sup> Por otro lado, la evolución natural de la calcinosis distrófica es variable e impredecible, y puede asociarse con numerosas secuelas, por lo que su detección es importante para elegir el tratamiento de la enfermedad autoinmune de base, y el de la propia calcinosis distrófica antes de que produzca mayor morbilidad.<sup>8</sup>

La detección de la calcinosis distrófica puede realizarse mediante exploración física, aunque existen diversos estudios de imagen que permiten evidenciar los depósitos de calcio, como ha sido descrito por Nunley y Jones:<sup>8</sup> radiografía convencional, tomografía axial computada, resonancia magnética y centelleografía ósea.

Los estudios de imagen con radiografía convencional pueden identificar el patrón de calcificación de los tejidos blandos y ayudar al diagnóstico de calcinosis distrófica. Blane y su grupo<sup>11</sup> clasificaron los hallazgos radiográficos de la calcinosis distrófica en pacientes con dermatomiositis juvenil en cuatro patrones: placas o nódulos superficiales en piel y tejidos blandos; depósitos nodulares profundos con extensión a los músculos; depósitos a lo largo de los planos fasciales de músculos y tendones, y depósitos firmes que cubren toda la superficie corporal (exoesqueleto).

Sin embargo, se considera que para la detección de calcificación en tejidos blandos más profundos la TAC es más sensible y específica que la radiografía convencional. La TAC tiene la ventaja adicional de demarcar lesiones osificantes y el plano de calcificación.<sup>8,12</sup> En el caso de la

resonancia magnética, su utilidad es limitada ante estructuras ya calcificadas; sin embargo, las imágenes obtenidas pueden ser útiles para la detección de edema o inflamación de la piel, tejidos blandos o fascia antes de que aparezca la calcinosis distrófica.<sup>8,13,14</sup>

En el caso de la centellografía ósea marcada con compuestos de fosfato radiactivo, diversos autores han demostrado que la distribución anormal del radiomarcador es de utilidad para la evaluación inicial y el seguimiento de la gravedad y extensión de la calcinosis distrófica asociada con diversas enfermedades autoinmunes, en particular en pacientes con dermatomiositis juvenil.<sup>14-18</sup>

En nuestra serie de pacientes llama la atención que la centellografía ósea sólo captó la calcinosis distrófica en 56% de los casos en los que clínicamente se demostró su existencia. Además de la falta de asociación entre los hallazgos clínicos e imagenológicos, fue contrastante el hecho de que no existió concordancia entre la localización y extensión de la calcinosis distrófica determinada por la exploración física y la identificada por la centellografía ósea. De hecho, sólo en 1 de los 9 casos con positividad para ambos métodos diagnósticos existió concordancia parcial en cuanto a la localización de las lesiones.

Por ello consideramos que en el caso de la calcinosis distrófica asociada con dermatomiositis juvenil, esclerosis sistémica progresiva y CREST, más allá de que la exploración física dermatológica sea superior a la centellografía ósea, ambos métodos de diagnóstico son, en realidad, complementarios. Es notorio que cada uno tenga una utilidad diferente para la detección de calcinosis distrófica en ciertos sitios anatómicos.

En el caso de la exploración dermatológica, los sitios donde se detectan con mayor frecuencia y facilidad las calcificaciones son las salientes óseas y los tejidos blandos. La centellografía ósea

es mejor para la detección de calcinosis distrófica en huesos cortos, como los arcos costales y los cuerpos vertebrales. Por consiguiente, la aplicación de ambos métodos en conjunto, al ser herramientas complementarias, podría dar mayor sensibilidad y especificidad al diagnóstico de la calcinosis distrófica asociada con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, como la dermatomiositis juvenil, la esclerosis sistémica progresiva y CREST.

Este estudio se realizó con el apoyo de fondos obtenidos en la convocatoria S0008-2008-1 de los Fondos Sectoriales del CONACyT con número de solicitud 87204.

## REFERENCIAS

1. Gutierrez A Jr, Wetter DA. Calcinosis cutis in autoimmune connective tissue diseases. *Dermatol Ther* 2012;25:195-206.
2. Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:693-706.
3. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:805-12.
4. Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, Berghold A, Aberer E. Calcinosis cutis: part I. Diagnostic pathway. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:1-12.
5. Agarwal V, Sachdev A, Dabra AK. Calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Radiology* 2007;242:307-11.
6. Robertson LP, Marshall RW, Hickling P. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis* 2003;62:267-69.
7. Chauhan NS, Sharma YP. A child with skin nodules and extensive soft tissue calcification. *Br J Radiol* 2012;85:193-95.
8. Nunley JR, Jones LME. Calcinosis cutis. *E Medicine Specialties* 2009:1-18. <http://www.emedicine.com/derm/topic66.html>
9. Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, Cassidy JT. Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification. *J Pediatr* 1983;103:882-88.
10. Pachman LM, Abbott K, Sinacore JM, et al. Duration of illness is an important variable for untreated children with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2006;148:247-53.
11. Blane CE, White SJ, Braunstein EM, Bowyer SL, Sullivan DB. Patterns of calcification in childhood dermatomyositis. *Am J Roentgenol* 1984;142:397-400.

12. Fishel B, Diamant S, Papo I, Yaron M. CT assessment of calcinosis in a patient with dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 1986;5:242-4.
13. Cairoli E, Garra V, Bruzzone MJ, Gambini JP. Extensive calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Acta Reumatol Port* 2011;36:180-81
14. Palossari K, Vuotila J, Takalo R, et al. Contrast-enhanced dynamic and static MRI correlates with quantitative <sup>99</sup>Tc labeled nanocolloid scintigraphy. Study of early rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol* 2004;43:1364-73.
15. Wu Y, Seto H, Shimizu M. Extensive soft-tissue involvement of dermatomyositis detected by whole-body scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-MDP and <sup>201</sup>Tl-chloride. *Ann Nucl Med* 1006;10:127-30.
16. Bar-Server Z, Mukamel M, Harel L, Hardoff R. Scintigraphic evaluation of calcinosis in juvenile dermatomyositis with Tc-<sup>99m</sup>MDP. *Clin Nucl Med* 2000;25:1013-16.
17. Colamussi P, Prandin N, Cittanti C, Feggil L, Giganti M. Scintigraphy in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:909-26.
18. Peller P, Ho V, Kransdorf MJ. Extraosseous Tc<sup>99</sup> MDP uptake: a pathophysiological approach. *Radiographic* 1993;13:715-34.



# Diagnóstico y tratamiento de la enuresis no orgánica en pacientes pediátricos. Guía de práctica clínica

Luis Guillermo Meave-Cueva,<sup>1</sup> Luisa Díaz-García,<sup>2</sup> Rosalía Garza-Elizondo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Urgenciólogo pediatra.

<sup>2</sup> Metodología de la Investigación.

<sup>3</sup> Jefa de Educación Médica Continua, Dirección de Enseñanza.

Instituto Nacional de Pediatría, México DF.

## RESUMEN

**Antecedentes:** la enuresis es la micción involuntaria durante el sueño a una edad y frecuencia socialmente inaceptables (la edad igual o mayor a 5 años se considera inadecuada). Las Guías de Práctica Clínica son instrumentos diseñados para mejorar las estrategias de toma de decisiones y estandarizar en lo posible la práctica médica. La Secretaría de Salud México desarrolló la Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enuresis no orgánica en pacientes pediátricos en el primer nivel de atención. Y sus evidencias se han evaluado con el instrumento propuesto por la United States Preventive Services Task Force (USPSTF).

**Material y métodos:** estudio retrospectivo y transversal efectuado con base en la búsqueda de los artículos originales que justifican las evidencias de la guía de práctica clínica mexicana se buscaron e identificaron en las bibliotecas virtuales: Pubmed, Embase, Biblioteca Cochrane plus. Posteriormente se analizaron con el instrumento de la USPSTF.

**Resultados:** se revisaron 60 artículos considerados básicos para la formulación de las evidencias de la guía de práctica clínica mexicana. Sólo nueve lograron un nivel de evidencia I (con diseños firmes), un grado de recomendación A (con un beneficio neto sustancial) según el instrumento de la USPSTF. Las evidencias sustentadas por estos artículos obtuvieron las calificaciones más altas.

**Discusión:** a pesar de que las evidencias se obtuvieron de las guías de práctica clínica internacionales, el rigor metodológico de los artículos originales que las sustentan (incluida la guía de práctica clínica mexicana) es muy variable. Este instrumento dista de ser un reflejo del rigor en la elaboración y aplicabilidad de la guía de práctica clínica mexicana, no así de su contenido que se analiza en este trabajo.

**Palabras clave:** enuresis, nivel de evidencia, guía de práctica clínica, USPSTF

Recibido: noviembre, 2012

Aceptado: noviembre, 2013

## Correspondencia

Dra. Rosalía Garza Elizondo  
Instituto Nacional de Pediatría  
Av. Insurgentes Sur 3700-C  
04530 México DF  
Tel. 10840900 extensión 1185  
rgarza@gmail.com

## Este artículo debe citarse como:

Meave-Cueva LG, Díaz-García L, Garza-Elizondo R. Diagnóstico y tratamiento de la enuresis no orgánica en pacientes pediátricos. Guía de práctica clínica. Acta Pediat Mex 2014;35:15-21.



# Diagnosis and treatment of non-organic enuresis in children: Clinical Practice Guidelines

Luis Guillermo Meave-Cueva,<sup>1</sup> Luisa Díaz-García,<sup>2</sup> Rosalía Garza-Elizondo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Urgenciólogo pediatra.

<sup>2</sup> Metodología de la Investigación.

<sup>3</sup> Jefa de Educación Médica Continua, Dirección de Enseñanza.

Instituto Nacional de Pediatría, México DF.

## ABSTRACT

**Background:** Bedwetting is an involuntary urination during sleep at the age of 5 years or older. Clinical Practice Guidelines (CPG) have been developed to improve decision-making strategies and standardize medical practice. The Ministry of health in Mexico developed the CPG diagnosis and treatment of non-organic enuresis at the first level of prevention in children. Its evidence is evaluated with the USPSTF (United States Preventive Services Task Force).

**Material and methods:** Original articles that justify the evidence of Mexican CPG were sought and identified in virtual libraries: Pubmed, Embase, Cochrane Library plus, and then analyzed with the instrument of the USPSTF.

**Results:** Sixty articles were reviewed. They're the basis for evidence formulation of the Mexican CPG. Only nine articles were level I, adequately powered and well conducted trials and recommendation Grade A, with a substantial net profit. Evidences that were substantial fed by these articles obtained the highest scores.

**Discussion:** The methodological rigor of the original articles that support the CPG is highly variable. This instrument is meant to evaluate the evidence of the guide but is far from being a reflection of the rigor in the development and applicability of Mexican CPG.

**Key words:** Bed wetting, level of evidence, Clinical Practice Guidelines, USPSTF.

Recibido: noviembre, 2012

Aceptado: noviembre, 2013

### Correspondence to:

Dra. Rosalía Garza Elizondo  
Instituto Nacional de Pediatría  
Av. Insurgentes Sur 3700-C  
04530 México DF  
Tel. 10840900 extensión 1185  
rgarza@gmail.com

### This article must be quoted:

Meave-Cueva LG, Díaz-García L, Garza-Elizondo R. Diagnóstico y tratamiento de la enuresis no orgánica en pacientes pediátricos. Guía de práctica clínica. Acta Pedit Mex 2014;35:15-21.



La Sociedad Internacional de Continencia de los Niños 2006<sup>1,2</sup> define a la enuresis como una micción de características normales, involuntaria durante el sueño a una edad y frecuencia socialmente inaceptables (mayor de 5 años).

No existen publicaciones nacionales de incidencia precisa de este problema, lo que hace necesario realizar estudios epidemiológicos en nuestra población.<sup>3</sup> Su prevalencia decrece con la edad y tiende a la resolución espontánea, aunque no en todos los casos ni en el momento deseado; en muchos ocurre demasiado tarde, lo que origina un impacto emocional negativo en el niño, una sobrecarga económica y de trabajo a los padres, e incluso problemas en sus relaciones sociales.<sup>4</sup> Por esta razón es fundamental realizar el abordaje diagnóstico y terapéutico del niño con enuresis apegados a la evidencia científica disponible.

Recientemente se publicaron algunas guías de práctica clínica internacionales de epidemiología, abordaje y tratamiento de la enuresis primaria monosintomática que difieren significativamente en su contenido y calidad metodológica; además, su aplicabilidad en nuestro medio es cuestionable.<sup>5</sup>

Las guías de práctica clínica de buena calidad son documentos que plantean preguntas específicas y permiten las mejores evidencias científicas para que, en forma de recomendaciones flexibles, se utilicen en la toma de decisiones clínicas.<sup>6</sup> La metodología empleada en su elaboración (en la búsqueda de la bibliografía científica y en la síntesis de la evidencia para construir las recomendaciones finales) se aplica en forma sistemática, explícita y reproducible, siguiendo determinados pasos.<sup>7-10</sup>

En una guía de práctica clínica el nivel de evidencia es fundamental para la formulación de recomendaciones. Se han elaborado diversas técnicas de evaluación de artículos que sus-

tentan las evidencias de las guías. Una de las primeras escalas fue la formulada en 1979 por la Canadian Task Force on the Periodic Health Examination ([www.ctfph.org](http://www.ctfph.org)) para la evaluación de medidas preventivas,<sup>11</sup> y adaptada en 1984 por la US Preventive Services Task Force (USPSTF). En su última edición se evalúa la calidad de la evidencia de una forma más elaborada que no sólo tiene en cuenta el tipo de diseño de los estudios; los grados de recomendación se establecen a partir de la calidad de la evidencia y del beneficio neto (beneficios menos perjuicios) de la medida evaluada.<sup>12</sup>

Con el propósito de generar información veraz de un alto nivel de evidencia basado en una firme metodología, un grupo de expertos del Instituto Nacional de Pediatría y otras instituciones del Sistema Nacional de Salud bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, diseñaron y adaptaron a nuestro país la guía de práctica clínica: “diagnóstico y tratamiento de la enuresis no orgánica en pacientes pediátricos en el primer nivel de atención”.<sup>3</sup> Calificar las evidencias de esta guía con un sistema reconocido de evaluación, como el de la USPSTF,<sup>12</sup> ayudará a determinar la calidad individual de las mismas.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo y transversal efectuado con base en la búsqueda de los artículos originales que justifican las evidencias de la guía de práctica clínica: diagnóstico y tratamiento de la enuresis no orgánica en pacientes pediátricos en el primer nivel de atención.<sup>3</sup> Se encontraron 69 evidencias divididas en: epidemiología, factores de riesgo, métodos diagnósticos, tratamiento, recaídas y complicaciones. Estas evidencias se extrajeron de tres<sup>13-15</sup> de diez guías de práctica clínica internacionales seleccionadas mediante el modelo de revisión sistemática de la bibliografía.<sup>5</sup>

A las evidencias de la guía mexicana se les identificó la fuente del documento original de donde se extrajeron;<sup>16</sup> todas esas referencias se buscaron intencionadamente por título, autor, revista y año de publicación en las bibliotecas virtuales: Pubmed, Embase, Biblioteca Cochrane plus, así como la identificación manual de bibliografía gris (libros principalmente).

**Unidad de análisis:** los artículos originales que justifican la evidencia seleccionada para la guía de práctica clínica: diagnóstico y tratamiento de la enuresis no orgánica en pacientes pediátricos en el primer nivel de atención.<sup>3</sup>

**Criterios de inclusión:** todos los artículos, referencias, narraciones, revisiones y capítulos de donde se extrajeron las evidencias que conformarán la guía mexicana.

**Criterios de exclusión:** las evidencias que no tengan manera de analizarse porque en la guía de donde se extrajeron no se especifica la bibliografía en la que se sustenta la evidencia. Las evidencias que estructuralmente se sustentaron en bibliografía gris se excluyeron.

**Instrumento de medición:** los artículos incluidos se analizaron y evaluaron mediante la clasificación propuesta por la USPSTF (US Preventive Services Task Force), un sistema que logra equilibrar sencillez, factibilidad y adecuada calidad al calificar la evidencia y gradar las recomendaciones.<sup>12</sup>

Luego de analizar cada artículo de forma individual, se analizaron las evidencias (sustentadas por la suma de varios de estos artículos). Los estudios de intervención se calificaron dependiendo del beneficio neto (beneficios-perjuicios) de sus resultados.<sup>12</sup>

## RESULTADOS

Todos los artículos, actualizaciones y capítulos originales que fueron la fuente para la realización de la guía de práctica clínica: diagnóstico y tratamiento de la enuresis no orgánica en pacientes pediátricos en el primer nivel de atención<sup>3</sup> se enumeraron, clasificaron y calificaron con el instrumento de la USPSTF.<sup>16</sup> En esta publicación se describen los hallazgos de ese trabajo y se citan los artículos con mejor nivel de evidencia y con mayor fuerza en sus recomendaciones.

El apartado de *epidemiología* de la guía de práctica clínica: diagnóstico y tratamiento de la enuresis no orgánica en pacientes pediátricos en el primer nivel de atención<sup>3</sup> consta de cuatro evidencias sustentadas en cinco artículos originales, tres de ellos transversales (diseño esperado al tratarse de la epidemiología de la patología), un capítulo de libro y una cohorte con intervención<sup>17</sup> (nivel de evidencia II-2).

El apartado de *factores de riesgo* consta de 16 evidencias. Los artículos que las sustentan son ocho estudios transversales que no son considerados el estudio de elección para esta sección lo que la empobrece. Analizamos también estudios de cohorte<sup>18</sup> y casos y controles<sup>19-22</sup> (nivel de evidencia II-2, II-3), situación esperada debido a que con estos diseños puede darse seguimiento en el tiempo al niño sano que, posteriormente, padecerá la enfermedad. Observamos también un ensayo clínico no aleatorizado<sup>23</sup> con un beneficio neto pequeño (grado de recomendación C).

La sección de *métodos diagnósticos* cuenta con 18 evidencias. Las extraídas de la guía de práctica clínica de Úbeda Sansano MI y su grupo<sup>13</sup> se basan en otra guía de práctica clínica con nivel de evidencia I y grado de recomendación A<sup>15</sup> (muy recomendable),

una cohorte y un ensayo clínico con nivel de evidencia C con un beneficio neto pequeño, así como en seis estudios transversales. Las evidencias sustraídas de las otras dos guías de práctica clínica se basan sólo en estudios transversales y en capítulos de libro.

En la sección de *Tratamiento* (21 evidencias) se analizaron 29 artículos entre los que se encuentran dos revisiones sistemáticas de la biblioteca Cochrane que son base fundamental de las recomendaciones establecidas por guías internacionales.<sup>24,25</sup> Sólo siete artículos se clasificaron con nivel de evidencia I y grado de recomendación A;<sup>24-30</sup> la mayor parte apoya las evidencias extraídas de la guía de Úbeda Sansano MI y su grupo.<sup>13</sup> Las evidencias extraídas de las otras dos guías, según nuestro análisis, no gozan de un nivel óptimo que les pudiera dar fuerza a sus recomendaciones.

El apartado de *recaídas* lo integran seis evidencias y su principal soporte lo dan tres revisiones sistemáticas con un grado de recomendación sustancial.<sup>24,25,31</sup>

Por último, en la sección de *complicaciones* (cuatro evidencias) se analizaron dos artículos: una revisión sistemática<sup>32</sup> nivel de evidencia I y grado de recomendación B y un caso clínico nivel de evidencia III.

El 33% (23) de las evidencias de la guía mexicana quedó sin evaluar debido a que las guías internacionales<sup>13-15</sup> no especifican los artículos originales en los que fundamentan algunas de sus aseveraciones que, posteriormente, formaron evidencias de la guía mexicana.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los artículos mejor calificados por el instrumento utilizado sustentan las siguientes evidencias plasmadas en la guía mexicana:<sup>3</sup>

La prevalencia de la enuresis varía en diferentes edades debido a inconsistencias en su definición, a las diferencias en los métodos de recolección de datos y a las características de la población de estudio. La enuresis tiene una tasa de curación espontánea de 14% anual entre los 5 y 9 años, de 16% entre los 10 y 14 años y de 16% entre los 15 y 19 años. En mayores de 20 años persiste incluso en 3%.

Se ha observado retardo en el desarrollo motor y del lenguaje, y en alteraciones en la secreción de la hormona antidiurética en menores de edad con enuresis. Además, la enuresis se ha asociado con alteraciones funcionales de la vejiga, inestabilidad del detrusor y evacuaciones disfuncionales.

Además de la exploración física e historia clínica completa que incluya antecedentes de trastorno por déficit de atención e hiperactividad, cefalea crónica, estreñimiento o apnea del sueño, es decisivo que el paciente y su familia lleven un registro miccional (volúmenes de orina diarios, escapes de orina, urgencia miccional, situaciones de aguantar hasta el límite, etc.).

Respecto al tratamiento, las alarmas que se activan con la humedad (no disponibles en México) son eficaces para reducir los síntomas de enuresis. La terapia consistente en motivación incrementa el número de noches secas. La asociación de desmopresina a la alarma no ofrece ninguna ventaja a largo plazo, aunque inicialmente se consiga mayor número de noches secas.

El retiro brusco del tratamiento con desmopresina eleva la posibilidad de recaída. La alarma ofrece ventajas sobre la desmopresina; el porcentaje de recaída por alarma va de 30 a 50%.

Finalmente, la enuresis puede tener consecuencias negativas, con afectación a la vida social

y aislamiento, agresión física, baja autoestima, alteración en las relaciones personales, alto costo por lavandería y ansiedad en los padres. A pesar de ello, 20% de los médicos no dan tratamiento para esta afección.

El proceso de categorizar y evaluar la bibliografía que alimenta la guía de práctica clínica: diagnóstico y tratamiento de la enuresis no orgánica en pacientes pediátricos en el primer nivel de atención<sup>3</sup> muestra que no todas las evidencias tienen la misma firmeza metodológica, a pesar de haberse extraído de guías de práctica clínica elaboradas con un alto rigor metodológico.

Esta investigación sólo clasificó los artículos que alimentan las evidencias propuestas por la guía de práctica clínica mexicana<sup>3</sup> y con ello se intentó evaluar su contenido. Los resultados distan de ser un reflejo del rigor en la elaboración, aplicabilidad o presentación de las guías de práctica clínica mundiales, que son la base de la guía de práctica clínica mexicana,<sup>3</sup> por lo que la evaluación de los documentos fuente que alimentaron individualmente a cada una de las guías de práctica clínica internacionales revisadas para el desarrollo de la guía mexicana no es el reflejo de la calidad metodológica de las guías de práctica clínica.

## REFERENCIAS

- Norgaard JP, Van Gool JD, Hjalmas K, Djurhuus JC, Hellström AL. Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. *Br J Urol Int* 1998; 81:1-16.
- Nevés T, Von Gontard A, Hoebeke P, Hjalmas K, Bauer S, Bower W, et al. The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Report from the Standardization Committee of the International Children's. *The Journal of Urology* 2006; 176:314-24.
- Diagnóstico y tratamiento de la enuresis no orgánica en la edad pediátrica en el primer nivel de atención. México: Secretaría de Salud, 2008.
- Hussmann DA. Enuresis. *Urology* 1996; 48:184-93.
- Pérez Becker R, Garza Elizondo R, Jiménez Gutiérrez C. Evaluación de la calidad clínica y metodológica de las guías de práctica clínica acerca de enuresis primaria monosintomática. Tesis 2008, CID, Instituto Nacional de Pediatría.
- Gyorkos TW, Tannenbaum TN, Abrahamowicz M, Oxman AD, Scott EA, Millson ME, et al. An approach to the development of practice guidelines for community health interventions. *Can J Public Health* 1994;85 (Suppl 1): 8-13.
- Navarro Puerto MA, Ruiz Romero F, Reyes Domínguez A, Gutiérrez Ibarlucea I, Hermosilla Gago T, Alonso Ortiz del Río C, y colaboradores. ¿Las guías que nos guían son fiables? Evaluación de las Guías de Práctica Clínica Españolas. *Rev Clin Esp* 2005; 205:533-540.
- Marzo M, Alonso P, Bonfill X. Guías de Práctica Clínica en España. *Med Clin (Barc)* 2002; 118 (Supl 3): 30-35.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A Guideline developer's handbook. 2008; [aprox. 101 pp.] - Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (January 2009) The guidelines manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Available from: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. *Can Med Assoc J* 1979;121:1193-1254.
- Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al; for the Methods Work Group, Third U.S. Preventive Services Task Force. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001;20:21-35.
- Úbeda Sansano MI, Martínez García R, Díez Domingo J. Guía de Práctica Clínica: Enuresis nocturna primaria monosintomática en atención primaria. *Revista Pediatría de Atención Primaria* 2005;VII (S3).
- Fritz G, Rockney R. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Enuresis, 2004;43(12):1540-50.
- Hjalmas K, Arnold T, Bower W, Caione P, Chioza LM, von Gontard A. Nocturnal enuresis: An international evidence based management strategy. *J Urol* 2004; 171: 2545-61.
- Meave Cueva LG, Garza Elizondo R, Díaz García L. Evaluación de las Evidencias con el Instrumento de la USPSTF de la Guía de Práctica Clínica: "Diagnóstico y Tratamiento de la Enuresis Infantil en el Primer Nivel de Atención" Tesis 2010 CID, Instituto Nacional de Pediatría.
- Wan J, Greenfield S. Enuresis and common voiding abnormalities. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:1117-11
- Yucel S, Kutlu O, Kukul E, Baykara M. Impact of urodynamics in treatment of primary nocturnal enuresis persisting into adulthood. *Urology*2004;64:1020-5.
- Chandra M, Saharia R, V Hill, Q Shi. Prevalence of diurnal voiding symptoms and difficult arousal from sleep in children with nocturnal enuresis. *J Urol* 2004; 172:311-6.
- Wolfish N. Sleep arousal function in enuretic males. *Scand J Urol Nephrol Supl* 1999; 202:24-6.
- Medel R, Ruarte AC, Castera R, Podesta ML. Primary enuresis: a urodynamic evaluation. *Br J Urol* 1998; 81 Suppl 3:50-2.



22. Starfield B, David Mellits E. Increase in functional bladder capacity and improvement in enuresis. *J Pediatr* 1968; 72:483-7
23. Medel R, Dieguez S, Brindo M, Ayuso S, Canepa C, Ruarte A, et al. Monosymptomatic primary enuresis: differences between patients responding or not responding to oral desmopressin. *Br J Urol* 1998; 81 Suppl 3:46-9.
24. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003
25. Glazener, CM, Evans JH, Peto RE. Simple behavioral and physical interventions for nocturnal enuresis in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Library volume (1) 2004*
26. Nawaz S, Griffiths P, Tappin D. Parent-administered modified dry-bed training for childhood nocturnal enuresis: Evidence for superiority over urine-alarm conditioning when delivery factors are controlled. *Behavioral Interventions* 2002; 17:247-60.
27. Schulman SL, Stokes A, Salzman PM. The efficacy and safety of oral desmopressin in children with primary nocturnal enuresis. *J Urol* 2001;166:2427-2431. Comment in: *J Urol* 2003;170:550.
28. Rushton HG, Belman AB, Skoog S, Zaontz MR, Sihelnik S, Skoog S. Predictors of response to desmopressin in children and adolescents with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 1995;29 (Supl 173):109-10.
29. Longstaffe S, Moffatt ME, Whalen JC. Behavioral and self-concept changes after six months of enuresis treatment: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2000;105:935-40.
30. Radmayr C, Schlager A, Studen M, Bartsch G. Prospective randomized trial using laser acupuncture versus desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis. *Eur Urol* 2001;40:201-205.
31. Mellon MW, McGrath ML. Empirically supported treatments in pediatric psychology: nocturnal enuresis. *J Pediatr Psychol* 2000;25:193-214.
32. Redsell SA, Collier J. Bedwetting, behavior and self-esteem: a review of the literature. *Child Care Health Dev* 2001;27:149-62.

### SUSCRIPCIÓN

#### ACTA PEDIÁTRICA DE MÉXICO

**Suscripción anual (6 números): \$350.00 (trescientos cincuenta pesos)**

Nombre: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Colonia: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

Código postal: \_\_\_\_\_ País: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Depósito en la cuenta 4030985774 del Banco HSBC.

Enviar ficha de depósito, en un plazo no mayor de 20 días, a: Publicaciones Médicas. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700 C, Col. Insurgentes Cuicuilco, México, DF 04530. Tels: 9150-6229, 1084-0900 ext. 1112.

Correo electrónico: [editor@actapediatricademexico.org](mailto:editor@actapediatricademexico.org)



# Conexión anómala total de venas pulmonares a la vena porta. Valor de la angiotomografía multicorte. Informe de tres casos

Sara Alejandra Solórzano-Morales,<sup>1</sup> Francisco Javier López-Elías,<sup>1</sup> Javier Horacio López-Terrazas,<sup>2</sup> Max Alberto Bernal-Moreno,<sup>1</sup> Alexis Javier Palacios-Macedo-Quenot,<sup>2</sup> Alfredo Bobadilla-Aguirre<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Radiología.

<sup>2</sup> Cirugía Cardiovascular.

<sup>3</sup> Servicio de Cardiología.

Instituto Nacional de Pediatría, México DF

## RESUMEN

**Objetivo:** exponer los datos tomográficos de las pacientes con hincapié en las características estructurales.

**Material y método:** estudios retrospectivo de tres pacientes en quienes las cuatro venas pulmonares conectaban con la vena porta. Esta malformación es una de las variedades de conexión anómala total de las venas pulmonares. En cualquiera de ellas, las venas pulmonares no conectan con la aurícula izquierda y la sangre proveniente del pulmón llega a la aurícula derecha de manera directa o a través de sus sistemas tributarios. En estos casos, la sangre pulmonar arterializada y la sangre venosa sistémica se mezclan en el sitio de la conexión anómala y se establece un cortocircuito de la aurícula derecha a la aurícula izquierda a través de una comunicación interauricular, lo que permite que los pacientes sobrevivan.

La conexión anómala total de las venas pulmonares constituye entre 0.4 y 2.0% de las cardiopatías congénitas: ocurre en 6.8 de cada 100,000 individuos. Se diagnostica en 68% de los pacientes en etapa neonatal, lo que refleja la gravedad de esta cardiopatía. La variedad de conexión anómala total de las venas pulmonares infracardiaca representa entre 15 y 26% de todas sus variedades.

La angiotomografía multicorte permite visualizar los vasos y órganos vecinos en estudio y obtener información anatómica de alta definición. En las pacientes de este estudio la conexión anómala total de las venas pulmonares a la vena porta se visualizó con reconstrucciones tridimensionales volumétricas tomográficas y su correlación con estudios ultrasonográficos.

**Palabras clave:** conexión anómala total de venas pulmonares, cardiopatía congénita, angiotomografía, ultrasonografía.

Recibido: septiembre, 2013

Aceptado: noviembre, 2013

## Correspondencia

Dra. Sara Alejandra Solórzano Morales  
Av. Insurgentes Sur 3700-C  
04530 México DF  
dras.solorzano@yahoo.com.mx

## Este artículo debe citarse como:

Solórzano-Morales SA, López-Elías FJ, López-Terrazas JH, Bernal-Moreno M, Palacios-Macedo-Quenot AJ, Bobadilla-Aguirre A. Conexión anómala total de venas pulmonares a la vena porta. Valor de la angiotomografía multicorte. Informe de tres casos. Acta Pediat Mex 2014;35:22-29.



# Total anomalous pulmonary veins to the portal vein. Value of multislice CT angiography. Report of three cases

## ABSTRACT

We present three female patients with infracardiac total anomalous pulmonary venous connection (TAPVC) with the portal vein.

Angio CT scan reconstructions and a correlation between tomographic and echocardiographic findings were conducted.

Multi-slice angio CT scan has been a valuable tool for the study of vessels in children with congenital heart disease. It is performed rapidly and it obtains high quality images, showing the vessels and the adjacent organs, which supply excellent information.

The term TAPVC includes a group of malformations in which the four pulmonary veins connect in such a way that the arterialized blood in the lungs drains into the right atrium, either directly or by way of tributary veins. Thus, systemic and pulmonary blood mix in the right atrium; and atrial septal defect must exist in order for patients to survive.

These malformations represent 0.4 to 2.0 % of all congenital heart diseases, with an incidence of 6.8 patients in every 100,000 births. Sixty eight percent of the cases are diagnosed in newborns, which indicates that most patients are symptomatic early in life. The infracardiac TAPVC represent 15 to 25% of all TAPVC.

**Key words:** Total anomalous pulmonary venous connection; congenital heart disease; multi-slice CT scan; ultrasonography.

Sara Alejandra Solórzano-Morales,<sup>1</sup> Francisco Javier López-Elías,<sup>1</sup> Javier Horacio López-Terrazas,<sup>2</sup> Max Alberto Bernal-Moreno,<sup>1</sup> Alexis Javier Palacios-Macedo-Quenot,<sup>2</sup> Alfredo Bobadilla-Aguirre<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Radiología.

<sup>2</sup> Cirugía Cardiovascular.

<sup>3</sup> Servicio de Cardiología.

Instituto Nacional de Pediatría, México DF

Recibido: septiembre, 2013

Aceptado: noviembre, 2013

## Correspondence to:

Dra. Sara Alejandra Solórzano Morales  
Av. Insurgentes Sur 3700-C  
04530 México DF  
dras.solorzano@yahoo.com.mx

## This article must be quoted:

Solórzano-Morales SA, López-Elías FJ, López-Terrazas JH, Bernal-Moreno M, Palacios-Macedo-Quenot AJ, Bobadilla-Aguirre A. Conexión anómala total de venas pulmonares a la vena porta. Valor de la angiotomografía multicorte. Informe de tres casos. Acta Pediat Mex 2014;35:22-29.

La primera descripción de un caso de conexión anómala total de las venas pulmonares la hizo Wilson en 1798. Las primeras sistematizaciones basadas en la embriología las realizaron Nelly, Edwards y Helmoltz en 1956, Darling en 1957 y Van Praag en 1969.<sup>1</sup> Darling las dividió en supracardiacas, cardiacas, infracardiacas y mixtas. (Cuadro 1)

**Cuadro 1.** Conexión anómala total de las venas pulmonares. Variedades y frecuencia según sitio

<b>Supracardiacas</b>	50%
A vena innominada	40%
A vena cava superior derecha	10%
<b>Cardiacas</b>	30%
Al seno coronario	20%
A la aurícula derecha	10%
<b>Infracardiacas</b>	15%
A la vena porta	8%
Al conducto venoso	4%
A la vena cava inferior	2%
A las venas hepáticas	1%
<b>Mixtas</b>	5%

Tomado de: Marín Huerta E, Castañeda AR. Drenaje venoso pulmonar anómalo total. *Cardiología Pediátrica Clínica y Cirugía*. México: Salvat, 1986;260.

Las infracardiacas suelen ser las más graves. Todas requieren tratamiento quirúrgico temprano. El diagnóstico clínico es difícil; para establecerlo se requieren estudios altamente especializados que proporcionen datos precisos, como se hizo en nuestras pacientes: angiotomografía multicorte y ultrasonido Doppler color.

La gravedad de la malformación en nuestras pacientes no permitió recurrir al tratamiento quirúrgico; las tres fallecieron a pesar del tratamiento médico.

El objetivo de esta comunicación es exponer los datos tomográficos de las pacientes con hincapié en las características estructurales.

## PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo de pacientes atendidas en el servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría entre los años 2003 y 2011. Se encontraron tres casos de niñas con conexión anómala total de las venas pulmonares infracardiacas, con drenaje a la vena porta, estudiadas con angiotomografía y ultrasonido.

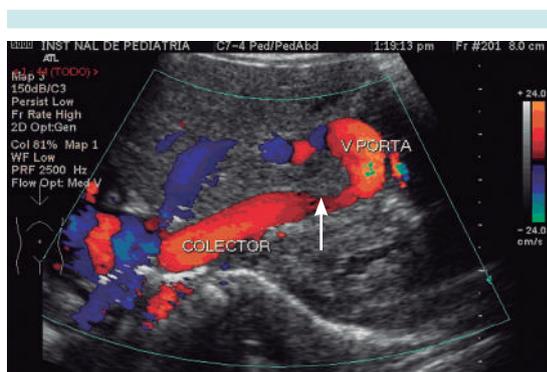
Los estudios tomográficos se hicieron en equipos de tomografía multicorte Siemens Sensetion de 4 y 64 filas de detectores. Se administró material de contraste hidrosoluble no iónico a dosis de 2 mL/kg a través de una vena periférica de un miembro inferior, con técnica de *bolus-tracking* en dirección craneocaudal (fase arterial) y caudo-craneal (venosa); grosor de corte 1-1.25 mm, PICH 1.0, MSA: 120, KVP: 80. Estos parámetros variaron en relación con la edad y peso de las pacientes. Las imágenes se evaluaron con reconstrucciones de máxima intensidad de proyección y tridimensionales volumétricas. Los estudios de ultrasonido se efectuaron con equipo General Electric LOGIQ P9 y HDL 5000.

## CASOS CLÍNICOS

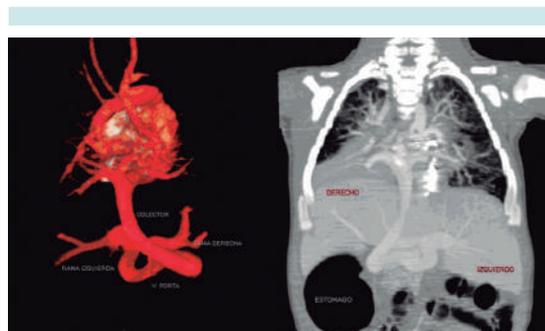
**Caso 1.** Niña de 2 meses de edad, sin antecedentes perinatales de interés. Cinco días antes tuvo disnea y cianosis. Se le había tratado inicialmente en otro centro hospitalario como neumonía. El ecocardiograma mostró dextroisomerismo, yuxtaposición aorto-cava, dos comunicaciones interauriculares, una tipo ostium primium de 6 mm y otra tipo ostium secundum de 7 mm. Había un colector venoso con drenaje infradiaphragmático; no se especificó el sitio de drenaje. El cateterismo cardiaco reveló un canal atrioventricular y atresia valvular pulmonar. El estudio ultrasonográfico abdominal mostró, en un corte subcostal longitudinal, un colector de 1 cm de diámetro que descendía por delante de la aorta abdominal y desembocaba en la vena

porta (Figura 1). La angiotomografía reveló que el hígado estaba en posición horizontal y el estómago se ubicaba a la derecha de la línea media. Las venas pulmonares confluían en un colector que descendía a la derecha de la línea media, atravesaba el diafragma y se introducía al hígado para unirse a la vena porta (Figura 2). Ambos pulmones eran trilobulados y carecía de bazo (anesplenia).

Caso 2. Niña de 6 meses de edad, nacida por parto normal; peso 3,400 g, APGAR 7-8. Al llegar al Instituto Nacional de Pediatría se la encontró con pobre esfuerzo respiratorio y cianosis; con saturación arterial de oxígeno entre 68 y 74%. Frecuencia cardiaca de 140 latidos por minuto y respiratoria de 45 por minuto. El ecocardiograma mostró yuxtaposición aortocava, comunicación interauricular tipo ostium primum, canal aurículo ventricular, con ventrículo derecho dominante; insuficiencia valvular AV, atresia de la válvula pulmonar; ramas arteriales pulmonares confluentes, conexión venosa pulmonar anómala, quizá mixta. Un corte sagital ultrasonográfico a nivel de epigastrio y tomando como referencia la vena porta, mostró que recibía un colector infradiaphragmático de 1 cm de diámetro, con una



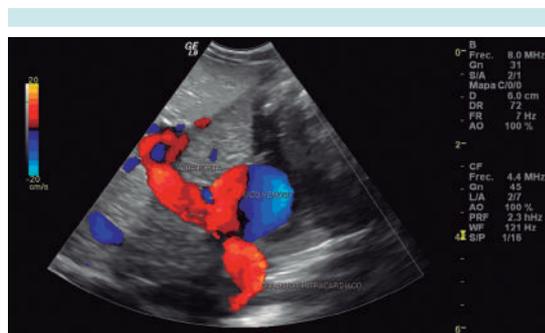
**Figura 1.** Ultrasonido sagital del lóbulo derecho hepático que muestra colector permeable de 1 cm de diámetro que previo a la desembocadura en vena porta presenta una zona de estenosis (flecha) probable sitio de obstrucción intrínseca.



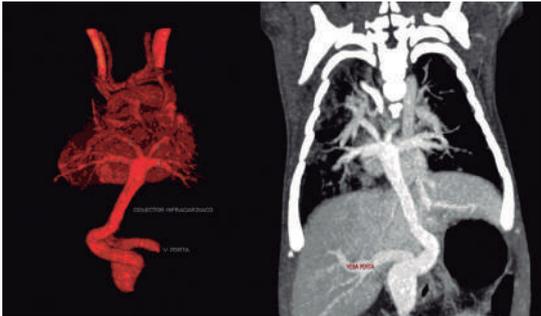
**Figura 2.** Reconstrucción 3D postero-anterior y máxima intensidad de proyección reconstrucción coronal AP, se identifican las cuatro venas pulmonares que confluyen en un colector vertical, tortuoso a nivel hepático que desemboca en vena porta. Dextrosomerismo, hígado horizontal, estómago a la derecha.

dilatación aneurismática en forma de rizo antes de conectar con la vena porta (Figura 3). También había dextrosomerismo pulmonar y anesplenia.

En las reconstrucciones tridimensionales volumétricas de la angiotomografía en proyección postero-anterior se observó la confluencia de las cuatro venas pulmonares a un colector infracardiaco largo, que se dirigía discretamente a la izquierda de la línea media, de aspecto tortuoso y una dilatación aneurismática antes de conectar con la vena porta (Figura 4).



**Figura 3.** Ultrasonido abdominal con presencia de dilatación aneurismática del colector antes de conectarse a la vena porta.

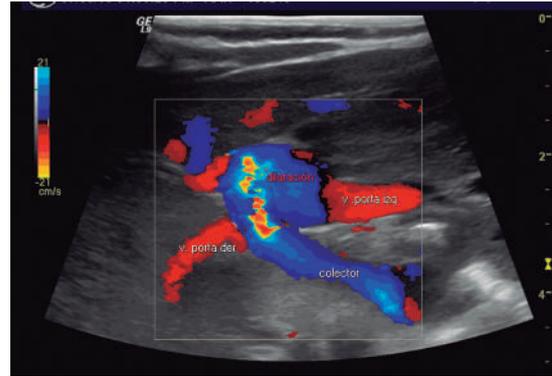


**Figura 4.** Reconstrucción tridimensional volumétrica postero-anterior y máxima intensidad de proyección reconstrucción coronal A-P que muestra las cuatro venas pulmonares confluentes a colector infradiaphragmático con la vena porta.

Caso 3. Niña de 58 días de edad, nacida del primer embarazo. Se realizaron 6 ultrasonidos prenatales; 4 se informaron normales; los dos últimos con oligohidramnios. Nació por parto a las 38 semanas de gestación con peso de 2,600 g. Se desconocen datos de APGAR y Silverman. Al parecer lloró y respiró al nacer sin necesidad de maniobras de reanimación. Salió del hospital a las 24 horas, durante una semana tuvo cianosis central y disnea a la alimentación. Fue valorada por los médicos del servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría. El ecocardiograma mostró persistencia de conducto arterial, situs solitus, canal AV, probable drenaje anómalo de venas pulmonares y estenosis valvular pulmonar acentuada. El ultrasonido Doppler color (Figura 5) mostró un colector que conectaba a la vena porta, dato que se corroboró en las reconstrucciones coronales y tridimensionales volumétricas de la tomografía multicorte; también tenía dextroisomerismo pulmonar y ausencia de bazo (Figura 6).

### Análisis

En la conexión anómala total de las venas pulmonares, la aurícula derecha recibe la sangre de ambas venas cavas y la sangre oxigenada de las



**Figura 5.** Ultrasonido abdominal con Doppler color mostró la presencia de un colector infracardiaco que drena a la vena porta.



**Figura 6.** Máxima intensidad de proyección reconstrucción coronal que muestra confluencia de las cuatro venas pulmonares a una vena descendente (colector) que pasa a través del diafragma y termina en la vena porta. La reconstrucción tridimensional volumétrica postero-anterior muestra con detalle la dilatación tortuosa del colector (flecha) previa a su conexión con la vena porta.

cuatro venas pulmonares. Las manifestaciones clínicas de esta cardiopatía dependen de: 1) Presencia o no de una obstrucción del colector y 2) tamaño de la comunicación interauricular, sea un foramen oval, amplio o estrecho, ostium primum, ostium secundum o canal AV persistente.

Los síntomas pueden aparecer horas después del nacimiento o días o semanas más tarde. Esto depende del sitio y la magnitud de la obstrucción

que exista en el colector; datos relacionados con hiperflujo pulmonar, como: disnea, taquipnea, dificultad respiratoria y fatiga durante la alimentación. Puede haber algún grado de cianosis. La mayoría de los pacientes tiene síntomas en la primera semana de vida. Mientras el conducto arterial permanezca abierto, predominará la cianosis sobre la congestión pulmonar debido a que la presión pulmonar no será más alta que la presión sistémica, que retardaría la aparición de síntomas durante varias semanas.<sup>5</sup>

Los pacientes pueden agravarse rápidamente, con aumento de la cianosis y aparición de acidosis metabólica; aún cuando si no son extremas, la situación clínica puede permanecer estable durante días, pero se agrava bruscamente cuando se cierra el conducto arterial. En este caso la cianosis puede disminuir, pero aumenta la insuficiencia respiratoria; aparecen taquipnea y tiro intercostal, hepatomegalia y pulsos débiles. Los pacientes se ven levemente cianóticos y malnutridos. Existe abombamiento del precordio, con un impulso marcado del ventrículo derecho. En el segundo espacio intercostal izquierdo, sobre el borde esternal, puede escucharse un soplo sistólico eyectivo grado 2/4; el segundo ruido pulmonar se escucha acentuado y constantemente desdoblado. La radiografía de tórax muestra congestión de la vasculatura pulmonar, sobre todo a nivel de los hilios; los campos pulmonares se observan “velados” a causa del edema. La silueta cardíaca se ve aumentada de tamaño.<sup>1-6</sup>

Cuando el colector es largo y tiene una obstrucción como sucede en los drenajes a la vena porta se eleva la presión pulmonar y se reduce la saturación de oxígeno considerablemente porque en tal caso disminuye el flujo pulmonar y se eleva la presión venocapilar que conduce al edema pulmonar. Si el colector no tiene obstrucción, la saturación arterial puede estar entre 90 y 92% en vista de que la aurícula derecha

sólo recibe 3 de 5 partes de sangre saturada proveniente de las venas pulmonares y pasa al ventrículo derecho y a la arteria pulmonar; esto sobrecarga las cavidades cardíacas derechas y causa hiperflujo pulmonar y origina insuficiencia cardíaca derecha.<sup>1,6,7</sup>

El 80-90% de los pacientes fallecen antes del primer año de vida si no se les trata quirúrgicamente, o mueren en los primeros meses de edad si existe una obstrucción del colector.<sup>3-6</sup>

En la conexión anómala total de las venas pulmonares infracardiacas el sitio de desembocadura anómala más frecuente es la vena porta. Son muy raros los casos informados con desembocadura en el ducto venoso, en las venas hepáticas en la vena cava inferior, en la vena esplénica o en la vena mesentérica superior. En ese tipo de conexión anómala la obstrucción del colector puede ser anatómica o funcional. La de tipo anatómico puede ser extrínseca (hiato esofágico) o intrínseca por estrechez del colector. La obstrucción funcional se debe a la resistencia del flujo sanguíneo intrahepático, que se interpone entre el sitio de la conexión a la vena porta y la entrada de sangre al corazón.<sup>2-6-7</sup>

El diagnóstico de esta cardiopatía se realiza, inicialmente, por ecocardiografía (estudio muy sensible para la evaluación morfológica y la funcional cardíaca). Sus principales limitaciones son: 1) La experiencia y habilidad del ecocardiografista. 2) La coexistencia de ventanas acústicas no siempre adecuadas. 3) La dificultad para evaluar en forma satisfactoria las estructuras extracardiacas, el sitio del drenaje del colector infracardiaco y las malformaciones broncopulmonares asociadas.

El cateterismo cardíaco permite evaluar las estructuras vasculares intra y extra cardíacas, y sus aspectos funcionales; sin embargo, es un estudio invasivo y prolongado. Hay que tener

en cuenta que estos pacientes casi siempre se encuentran hemodinámicamente inestables al momento del estudio.

En la actualidad, con los tomógrafos helicoidales multicorte pueden visualizarse las estructuras vasculares, las del corazón y las extracardiacas en corto tiempo en fases arterial y venosa. El Cuadro 2 muestra la contribución y las limitaciones de los diferentes métodos de diagnóstico.

### Importancia del ducto venoso

Durante la vida fetal, 50% del flujo sanguíneo umbilical pasa a la circulación capilar hepática a través del ducto venoso. Después del nacimiento, el flujo sanguíneo umbilical se suspende y el flujo sanguíneo pulmonar se incrementa. Mientras el ducto venoso siga permeable, el flujo venoso pulmonar que pasa por el vaso colector hacia la vena porta, puede ingresar directamente a la vena cava inferior y, por lo tanto, no causa hipertensión venosa pulmonar ni edema pulmonar.

La oclusión ducto venoso da por resultado que la sangre venosa pulmonar pase a través de la microcirculación hepática, esto eleva la presión de la vena porta y el drenaje venoso pulmonar, que es causa de edema pulmonar.

Cuando se cierra el ducto venoso, se dilata el sistema venoso portal y el flujo sanguíneo se retarda en la vena descendente, debido a la resistencia al flujo a través de los canales venosos largos y estrechos. Si el ducto venoso no es permeable, la conexión con la vena porta se obstruye, pues la circulación por el parénquima hepático enfrenta una resistencia elevada. Si la vena descendente conecta con la vena cava inferior o con la vena hepática y no hay datos clínicos ni ecocardiográficos de obstrucción, el paciente puede operarse con menos premura que cuando conecta con el ducto venoso o el sistema venoso portal.<sup>6,7,10</sup>

Nuestras pacientes fallecieron quizá debido a obstrucción del colector y a edema pulmonar.

La corrección quirúrgica consiste en ligar la vena descendente lo más distalmente posible (puede o no seccionarse), siguiendo la dirección de su mayor tributaria. Enseguida se incide la pared posterior de la aurícula izquierda, paralelamente a la confluencia venosa pulmonar y se anastomosa de manera latero lateral.<sup>6-11</sup>

La mortalidad quirúrgica de pacientes operados por expertos varía entre 2 y 20%. Esto se debe a la gravedad de la malformación, a la corta edad

**Cuadro 2.** Ventajas y desventajas de los métodos diagnósticos comúnmente utilizados en la evaluación de las anomalías pulmonares

Criterio	Ecocardiografía	Resonancia magnética	CT Angiografía	Cateterismo cardiaco
Disponibilidad	Excelente	Variable	Excelente	Variable
Duración del estudio (no incluyendo anestesia)	Largo	Largo	Corto	Largo
Estudio limitado por la ventana acústica	Si	No	No	No
Exposición a radiación	No	No	Si	Si
Capacidad de reconstruir 3D	No	Si	Si	No
Provisión de información fisiológica	Limitado	Excelente (análisis de flujo y volumen posible)	Limitado	Bueno (análisis de flujo e identificación de shunt)

Tomado de: Himesh V Vays, S Bruce Greenberg. MR imaging and CT Evaluation of Congenital Pulmonary Vein Abnormalities in neonates and infants. Radiographics 2012;32:87-98.



de los enfermos, a su bajo peso y a la rareza de la cardiopatía. La supervivencia a largo plazo depende, en buena medida, de una intervención bien ejecutada. La muerte en los primeros meses postoperatorios es infrecuente; casi siempre se debe a estenosis de las venas pulmonares.<sup>1-6,12,13</sup>

Entre 5 y 10% de los operados resultan con estenosis de la anastomosis, con alto grado de mortalidad meses o años después del procedimiento quirúrgico.

## CONCLUSIONES

El estudio de esta afección se ha efectuado con angiografía convencional y cateterismo cardiaco; este último ha permitido diagnosticar malformaciones asociadas.

La tomografía computada helicoidal multicorte, con acceso a estaciones de procesamiento gráfico, obtiene imágenes tridimensionales volumétricas que revelan anomalías congénitas complejas con gran precisión. En nuestras tres pacientes se corroboró el canal aurículo-ventricular y dextroisomerismo.<sup>14</sup>

Las ventajas de la tomografía son que el estudio se realiza en un tiempo corto, de 15 a 20 segundos (apnea inspiratoria); los tomógrafos multicorte de 320 detectores o los equipos duales son aún más rápidos; se obtienen, entre otras, imágenes angiográficas en fases arterial y venosa, que pueden evaluarse en diferentes planos; se obtiene información de estructuras adyacentes como: pulmón, la porción inferior del cuello y superior del abdomen, todo ello con una sola inyección de 1-2 mL/kg de peso de medio de contraste. Las limitaciones de la tomografía multicorte son: la radiación, aunque en menor dosis que en estudios angiográficos, la anestesia, y el uso de medio de contraste (cantidades mínimas). Son muy raros los casos de alergia a los medios de contraste hidrosoluble.<sup>15</sup>

La interpretación de los estudios debe hacerse por radiólogos pediatras experimentados en este tipo de anomalías, como se hizo en nuestros pacientes.

Agradecimiento a: Dr. Jorge Espino Vela por sus valiosas observaciones para este trabajo.

## REFERENCIAS

1. Espino Vela J. *Cardiología Pediátrica*. 3a Ed. México: Méndez Editores, 1994; capítulo 13.
2. Muñoz-Castellanos L, Sánchez C. Conexión anómala de venas pulmonares. Correlación anatomoembriológica. *Arch Cardiol México* 2008;78:247-54.
3. Garson A, Bicker T. *The science and practice of pediatric cardiology*. Vol 2. New York: Lea & Febiger, 1990;1145-74.
4. Manzo-Ríos MA, Anaya-García JE. Conexión anómala de venas pulmonares infracardiaca. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2007;24:424.
5. Burroughs JT, Edwards JE. Total anomalous pulmonary venous connection. *Am Heart J* 1956;31:182.
6. Attié F, Zabal C, Buendía A. *Cardiología Pediátrica*. 1ª ed. México: Médica Panamericana 2009;38-50.
7. Rudolph AM. *Congenital diseases of the heart. Clinical-physiological considerations*. Chapters 11 and 13. Atlanta: Futura Publishing, 2001.
8. Gersony WM. Presentation, diagnosis and natural history of total anomalous pulmonary venous drainage. In: Godman MJ, Marquis RM (eds). *Paediatric Cardiology, Heart Disease in the Newborn*. Vol .2. London: Churchill Livingstone, 1997;163.
9. Gersony WM, Bowman FO, Steeg CN, Hayes CJ, Jese MJ, Malm JR. Management of total anomalous pulmonary venous drainage in early infancy. *Circulation* 1971;(Suppl 1):119.
10. Telles G. *Tratado de Cirugía Cardiovascular*. México: Ediciones Santos, 2000;150-156.
11. Gathman GE, Nadas AS. Total anomalous pulmonary venous connection: clinical and physiologic observations of 75 pediatric patients. *Circulation* 1970;42:143.
12. Edwards JE. Pathologic and developmental consideration in anomalous pulmonary venous connection. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1953;28:441-52.
13. Castañeda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL. Anomalies of pulmonary veins. In: *Cardiac Surgery of Neonates and Infant*. Philadelphia: WB Saunders, 1994;157-66.
14. Kimberly E, Marilyn J, Gregory Pierce. Situs revisited: imaging of heterotaxy Syndrome. *Radiographics* 1999;19:837-852.
15. Himesh V, Vays S, Greenberg B. MR imaging and CT Evaluation of Congenital Pulmonary Vein Abnormalities in neonates and infants. *Radiographics* 2012;32:87-98.



# Enfermedad de Niemann-Pick tipo B. Estudio de tres casos y revisión de la literatura

Jorge Zarco-Román,<sup>1</sup> Alva Nydia García-Pérez,<sup>2</sup> Paulina Andrade-Aldama,<sup>2</sup> Luis Carbajal-Rodríguez,<sup>3</sup> Raymundo Rodríguez-Herrera<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna

<sup>2</sup> Médico pediatra, ex-residente

<sup>3</sup> Jefe del servicio de Medicina Interna  
Instituto Nacional de Pediatría, México DF

## RESUMEN

**Objetivo:** describir el curso de la enfermedad de Niemann-Pick tipo B en tres pacientes pediátricos.

**Material y métodos:** estudio retrospectivo efectuado con base en la información de los expedientes de tres pacientes, dos de ellos masculinos, de entre 2 y 11 años, que se evaluaron periódicamente mediante examen físico y análisis de laboratorio: índices hematológicos, perfil de lípidos y pruebas de función hepática. Estudios radiológicos: radiografía de tórax, ultrasonido de abdomen, tomografía de cráneo y ecocardiograma. Se revisaron los estudios histológicos: biopsia hepática y aspirado de médula ósea. Se obtuvo información de las enfermedades intercurrentes.

**Resultados:** los síntomas se iniciaron alrededor de los 3 años (2-5 años); el diagnóstico se estableció aproximadamente a los 5 años 3 meses (2-11 años) con base en el cuadro clínico sugerente y en la detección de células espumosas en el aspirado de médula ósea en los tres pacientes; en la biopsia hepática en dos de ellos y en la determinación de la enzima esfingomielinasa en los tres. Las afecciones coexistentes fueron: hepatoesplenomegalia en los tres; neurológica en dos; ósea en uno; pulmonar en dos; hepática en los tres; hematológica en los tres; alteración en el perfil de lípidos en los tres; afección cardíaca en uno; manifestaciones oculares en uno; retraso en el crecimiento en los tres. En ninguna familia se detectó consanguinidad ni endogamia.

**Conclusiones:** este estudio muestra el carácter multisistémico y la variabilidad clínica de la enfermedad de Niemann-Pick tipo B que se caracteriza, principalmente, por hepatoesplenomegalia y disfunción hepática. Existe hiperesplenismo progresivo, perfil lipídico aterogénico y deterioro gradual de la función pulmonar, entre otras manifestaciones sistémicas. Para confirmar el diagnóstico se requiere la determinación de esfingomielinasa ácida. A la fecha no existen biomarcadores de utilidad para valorar la actividad de la enfermedad. Se encuentra en investigación el tratamiento con terapia de reemplazo enzimático.

**Palabras clave:** enfermedad de Niemann-Pick, mancha rojo cereza, hepatoesplenomegalia, disfunción hepática.

Recibido: febrero, 2013

Aceptado: noviembre, 2013

## Correspondencia

Dr. Jorge Zarco Román  
Insurgentes Sur 3700-C  
México DF

Tel. 10840900 extensión 1357, Celular: 5525155681  
elzarco07@yahoo.com.mx

## Este artículo debe citarse como:

Zarco-Román J, García-Pérez AN, Andrade-Aldama P, Carbajal-Rodríguez L, Rodríguez-Herrera R. Enfermedad de Niemann-Pick tipo B. Estudio de tres casos y revisión de la literatura. Acta Pediatr Mex 2014;35:30-37.



## Niemann- Pick disease type B. Study of three cases and literature revision

Jorge Zarco-Román,<sup>1</sup> Alva Nydia García-Pérez,<sup>2</sup> Paulina Andrade-Aldama,<sup>2</sup> Luis Carbajal-Rodríguez,<sup>3</sup> Raymundo Rodríguez-Herrera<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna

<sup>2</sup> Médico pediatra, ex-residente

<sup>3</sup> Jefe del servicio de Medicina Interna  
Instituto Nacional de Pediatría, México DF

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the course of type B Niemann-Pick disease (ENP-B) by following the evolution of three pediatric patients.

**Methods:** Three patients, two of them male, age between two and eleven years, with type B Niemann-Pick disease were evaluated periodically by physic exam and laboratory: hematologic indices, lipid profile, hepatic function tests; Radiologic studies: chest X-ray, abdominal ultrasound, cranial computed tomography, echocardiogram. Histologic exams: hepatic biopsy, bone marrow aspirate. We also obtained information on intercurrent pathologies.

**Results:** Symptoms started ~3 years (2-5 years) and the diagnosis was made at the age of ~5 years 3 months (2-11 years), based on clinical findings suggestive of ENP-B; on foam cells in bone marrow aspirate in the three patients, hepatic biopsy in two; acid sphingomyelinase determination in three. The clinical manifestations were: hepatosplenomegaly in three; neurologic involvement in two; bone involvement in one; pulmonary involvement in two; liver involvement in three; affected hematological indices in three; lipid abnormalities in three; cardiac involvement in one; ocular manifestations in one; growth retardation in three. In none of the families were detected consanguinity nor endogamy.

**Conclusions:** This study shows the multisystemic involvement and the clinic variability in the type B Niemann-Pick disease, which is characterized essentially by hepatosplenomegaly with the possibility of development of liver dysfunction. Patients have a progressive hypersplenism. They present an atherogenic lipid profile. A gradual pulmonary affection, and other systemic manifestations are observed. The diagnosis confirmation, requires the determination of acid sphingomyelinase. To date, there are no useful biomarkers to evaluate the disease activity. Enzyme replacement therapy is still on research.

**Key words:** Niemann-Pick disease, cherry red maculae, hepatosplenomegaly, liver dysfunction

Recibido: febrero, 2013

Aceptado: noviembre, 2013

### Correspondence to:

Dr. Jorge Zarco Román  
Insurgentes Sur 3700-C  
México DF

Tel. 10840900 extensión 1357, Celular: 5525155681  
elzarco07@yahoo.com.mx

### This article must be quoted:

Zarco-Román J, García-Pérez AN, Andrade-Aldama P, Carbajal-Rodríguez L, Rodríguez-Herrera R. Enfermedad de Niemann-Pick tipo B. Estudio de tres casos y revisión de la literatura. Acta Pediatr Mex 2014;35:30-37.

La enfermedad de Niemann Pick es una afección de depósito lisosomal con herencia autosómica recesiva, con acumulación de esfingomiélin y lípidos en las células del sistema monocito-macrófago y del encéfalo, debido a la deficiencia de esfingomiélinasa ácida.<sup>1,2</sup> La incidencia estimada es de 1: 80,000 en recién nacidos vivos de todas las etnias, a diferencia de la enfermedad de Niemann Pick tipo A, que tiene mayor predisposición en judíos askenazi.<sup>2,3</sup>

Se caracteriza por hepatoesplenomegalia,<sup>2,4</sup> a veces dislipidemias y trombocitopenia secundaria a hiperesplenismo.<sup>2,5</sup> También se observa deterioro gradual de la función pulmonar,<sup>3,6</sup> retraso en el crecimiento y alteraciones oculares.<sup>7,8</sup> La mayoría de los casos carece de anomalías neurológicas.<sup>9</sup>

Para confirmar el diagnóstico se requiere la demostración de déficit de la enzima esfingomiélinasa ácida en leucocitos o fibroblastos.<sup>10</sup> No existe un tratamiento específico en la actualidad, sólo es sintomático.<sup>11</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de expedientes clínicos de tres pacientes con enfermedad de Niemann Pick tipo B, diagnosticados en el Departamento de Medicina Interna del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo 2001-2011. Se describieron la evolución clínica y los datos obtenidos en exámenes de laboratorio, estudios radiográficos, de gabinete e histopatológicos. Dos pacientes de sexo masculino, con edades entre 2 y 11 años; no había consanguinidad de las familias.

## RESULTADOS

Los síntomas se iniciaron alrededor de los 3 años (2-5 años) y el diagnóstico se realizó en torno de los 5 años 3 meses (2-11 años).

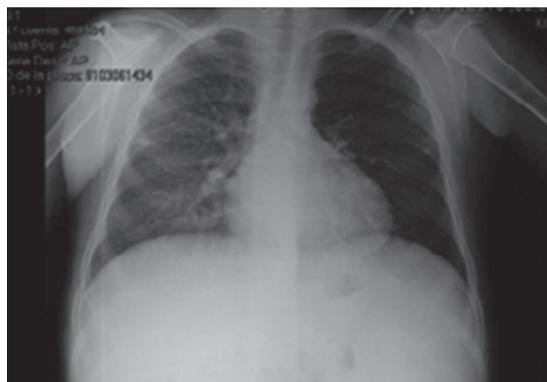
Los tres pacientes tenían hepatoesplenomegalia, diagnosticada clínicamente y por ultrasonido abdominal (Figura 1). Dos pacientes tenían hiperesplenismo e hipertensión portal. Todos tenían elevación de transaminasas y sólo uno elevación de bilirrubinas. Se observó detención del peso y la talla. En los tres pacientes se encontró trombocitopenia; en dos, anemia, leucopenia y tiempo de coagulación prolongado (Cuadro 1). Había afección pulmonar en dos pacientes, sin manifestaciones clínicas significativas. La radiografía de tórax mostró un infiltrado micronodular difuso en ambos casos. (Figura 2) En dos pacientes había alteraciones neurológicas, caracterizadas



**Figura 1.** Paciente con ENP-B que muestra hepatoesplenomegalia.

**Cuadro 1.** Características clínicas del grupo de pacientes con enfermedad de Niemann Pick tipo B

Característica clínica	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Hepatoesplenomegalia	X	X	X
Afección hepática	X	X	X
Retraso de crecimiento	X	X	X
Afección hematológica	X	X	X
Afección pulmonar	X	X	X
Afección neurológica	X	X	X
Afección cardíaca		X	
Mancha rojo cereza		X	
Afección ósea		X	



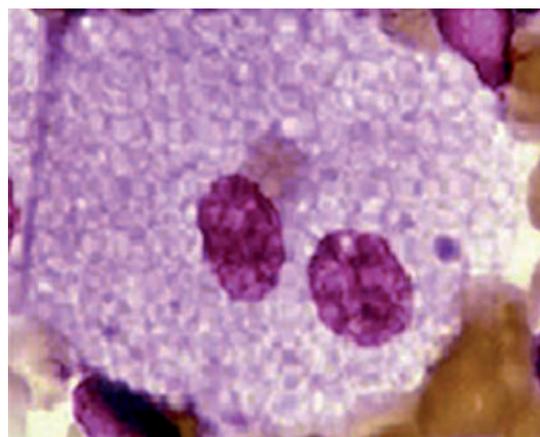
**Figura 2.** Radiografía de tórax en un paciente con enfermedad de Niemann Pick tipo B, obsérvese el infiltrado micronodular difuso.

por retraso psicomotor leve. Un paciente tenía afección cardíaca, identificada por ecocardiograma: dilatación ventricular derecha, con FEV1 de 74%. En el examen oftalmológico se observó mancha rojo cereza en un paciente. El perfil de lípidos resultó alterado en los tres pacientes, con elevación de colesterol, triglicéridos, LDL y disminución de HDL. (Cuadro 2). En un caso se observó osteopenia en los estudios radiológicos.

*Estudios histopatológicos.* En los tres pacientes el aspirado de médula ósea mostró células espumosas (Figura 3). La biopsia hepática de dos pacientes reveló células espumosas, y en una de ellas se encontró esteatosis y fibrosis hepática.

**Cuadro 2.** Alteraciones por pruebas de laboratorio e histológicas

Alteración	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Anemia	No	Sí	Sí
Trombocitopenia	Sí	Sí	Sí
Leucopenia	No	Sí	Sí
Prolongación de los tiempos de coagulación	No	Sí	Sí
Alteración de enzimas hepáticas	Sí	Sí	Sí
Alteración del perfil lipídico	Sí	Sí	Si
Biopsia hepática alterada	Sí	Sí	No
Aspirado de médula ósea: células espumosas	Sí	Sí	Sí
Determinación de esfingomielinasa ácida	Deficiente	Deficiente	Deficiente



**Figura 3.** Células espumosas en aspirado de médula ósea en un paciente con enfermedad de Niemann Pick tipo B.

La determinación de esfingomielinasa ácida sanguínea reveló franca disminución en los tres pacientes; en uno de ellos el valor de 26 pmol/spot\*20 h; en otro, 32 pmol/spot\*20 h y en el último, 14 pmol/spot\*20 h teniendo como valores de referencia 200-3500 pmol/spot\*20 h, con lo que se confirmó el diagnóstico. En ningún

paciente se determinó si existía alguna mutación en el gen de la esfingomielinasa ácida.

## ANÁLISIS

La enfermedad de Niemann Pick la describió por primera vez el pediatra alemán Albert Niemann en 1914. En 1927 el patólogo alemán Ludwig Pick la describió como una enfermedad propia, diferenciándola histológicamente de la enfermedad de Gaucher.<sup>12,13</sup>

Diferentes mutaciones del gen de la esfingomielina fosfodiesterasa-1 (SMPD1), localizado en el cromosoma 11p15.1-11p15.4, llevan a una actividad deficiente de la esfingomielinasa lisosomal y son responsables de los tipos A y B de la enfermedad de Niemann Pick.<sup>11, 14</sup> La enfermedad de Niemann Pick tipo B aparece más tardíamente y es menos grave que la tipo A, con alta probabilidad de supervivencia a la edad adulta. Los estudios que comparan la actividad de la esfingomielinasa, revelan mayor actividad de esta enzima en pacientes con enfermedad de Niemann Pick tipo B, a diferencia de la actividad indetectable que mostraban los pacientes con enfermedad de Niemann Pick tipo A.<sup>2,4,15</sup>

La enfermedad de Niemann Pick tipo B se caracteriza por hepatoesplenomegalia durante la infancia o adolescencia; algunos casos tienen antecedente de hepatitis neonatal. La afectación hepática puede ser grave y evolucionar a hepatopatía crónica y fibrosis hepática. Se pueden encontrar datos de cirrosis o, incluso, insuficiencia hepática fulminante, lo que es más común en la edad adulta.<sup>2,4</sup> Dos de nuestros pacientes tenían hipertensión portal y uno de ellos várices esofágicas que ocasionaron sangrado del tubo digestivo y anemia que requirió múltiples transfusiones y tratamiento esclerosante de las várices. La biopsia hepática de dos pacientes mostró células espumosas y, además, en uno de

ellos esteatosis y fibrosis, como se ha señalado en la bibliografía. En pacientes con enfermedad de Niemann Pick tipo B también se ha descrito elevación de transaminasas y bilirrubinas,<sup>2,16</sup> igual que los casos aquí reportados.

El hemograma se reportó con disminución de plaquetas, hemoglobina y leucocitos, quizá debido a hiperesplenismo, que suele ser progresivo, con riesgo de ruptura esplénica, por lo que estos pacientes deben evitar los deportes de contacto.<sup>2,11</sup> Las consecuencias clínicas de la leucopenia son, principalmente, las infecciones de las vías respiratorias por microorganismos encapsulados. Debido a la trombocitopenia, los pacientes cursan con episodios de sangrado, petequias y equimosis.<sup>2</sup> Uno de nuestros pacientes con trombocitopenia (alrededor de 50,000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) tuvo episodios de sangrado del tubo digestivo y epistaxis; requirió transfusión de concentrados eritrocitarios y plaquetarios.

En la enfermedad de Niemann Pick tipo B se observa deterioro gradual de la función pulmonar por acumulación de macrófagos cargados de lípidos en los septos alveolares, en las paredes bronquiales y la pleura, lo que lleva a un patrón restrictivo que empeora de manera progresiva. Esto puede encontrarse en un paciente asintomático y en individuos dependientes de oxígeno o con insuficiencia respiratoria.<sup>17,18</sup>

Mendelson y su grupo<sup>18</sup> estudiaron 53 pacientes con radiografía de tórax y TAC de corte fino, espirometría (capacidad vital forzada, FEV1) y capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono. La radiografía de tórax y la TAC mostraron enfermedad pulmonar intersticial en 90% y 98% de los pacientes, respectivamente. En seis de estos pacientes se observaron nódulos pulmonares. En pacientes con enfermedad de Niemann Pick tipo B los hallazgos de imagen no se correlacionan necesariamente con la función pulmonar. En dos de nuestros pacientes hubo



infiltrado reticulonodular difuso en la radiografía de tórax y en uno de ellos un nódulo pulmonar, sin correlacionar con datos clínicos, ya que se encontraban asintomáticos. No fue posible realizarles pruebas de función pulmonar.

Respecto a las afecciones pulmonares se han señalado pocas modalidades de tratamiento, ninguna de ellas en específico. El lavado pulmonar es una opción para evitar el depósito de lípidos; sin embargo, se ha visto que este tratamiento mejora sólo temporalmente, ya que las células inflamatorias tienden a poblar de nuevo la vía aérea, dando lugar a los mismos o peores síntomas.<sup>3,6,11</sup>

Otras manifestaciones sistémicas son: bajo peso y estatura, con retraso en la maduración esquelética,<sup>2,7</sup> que se corroboraron en nuestros pacientes. La mayoría de los adolescentes con enfermedad de Niemann Pick tipo B tiene, además, osteopenia u osteoporosis.<sup>17</sup>

En 30% de los individuos con enfermedad de Niemann Pick tipo B se han encontrado anomalías oculares: mancha rojo cereza y halo macular. La característica mancha rojo cereza se forma cuando hay acumulación abundante de lípidos en las células ganglionares retinianas, lo que da lugar a un anillo de color blanco alrededor de la fovea, que es roja.<sup>8</sup> Este signo existía en uno de nuestros pacientes que se vio en el examen de fondo de ojo.

La mayoría de los pacientes con esta enfermedad no tienen anomalías neurológicas. Sin embargo, al final de la primera infancia algunos pueden cursar con diversos grados de afectación del sistema nervioso central, incluidos signos cerebelosos, extrapiramidales, nistagmus, retraso mental, trastornos psiquiátricos y neuropatía periférica. En una serie de 64 pacientes con enfermedad de Niemann Pick tipo B se observaron anomalías neurológicas en 30% de los casos, de las que 22% fueron menores y no progresivas,

mientras que 8% cursaron con deterioro global y progresivo. En este último grupo, la aparición de las alteraciones neurológicas ocurrió entre los dos y siete años de edad.<sup>9</sup> En dos de nuestros pacientes se encontraron alteraciones neurológicas, relacionadas con problemas al nacimiento y no con la enfermedad, porque ambos tuvieron hipoxia neonatal y uno de ellos fue prematuro y tuvo hiperbilirrubinemia que requirió exsangui-notransfusión. La TAC de cráneo mostró atrofia cortical en ambos casos.

Por lo que hace al aspecto cardiológico, se señala que estos pacientes pueden cursar con ciertas anomalías, como: bradicardia sinusal, hipertrofia ventricular y alteraciones de la conducción. En el ecocardiograma se han observado alteraciones valvulares, como: insuficiencia mitral y aórtica e hipertensión pulmonar.<sup>16</sup> Sólo uno de nuestros pacientes tuvo hipertrofia de ventrículo derecho, sin repercusión hemodinámica.

La bibliografía señala que en estos pacientes suelen encontrarse anomalías en los lípidos, en particular disminución de colesterol HDL, hipertrigliceridemia e incremento de colesterol LDL. McGovern y colaboradores encontraron que la mayoría de sus pacientes tenía un perfil de lípidos aterogénico y 74% disminución de HDL; 41% concentraciones elevadas de colesterol total; 62% incremento en las de triglicéridos; 46% en las de LDL y 62% elevación de la lipoproteína de muy baja densidad (VLD).<sup>5</sup> En nuestros tres pacientes había alteraciones en el perfil lipídico, con elevación de colesterol, triglicéridos y LDL, y disminución de HDL. Se dio tratamiento dietético y no se indicaron ni estatinas ni fibratos, porque se ha descrito que no modifican sustancialmente las concentraciones de lípidos y pudieran incrementar las transaminasas, por lo que están contraindicados.<sup>2,19</sup>

Ante las manifestaciones clínicas descritas puede realizarse un aspirado de médula ósea

en busca de células espumosas (macrófagos de gran tamaño con núcleo excéntrico finamente vacuolado y de aspecto espumoso), estudio que no es patognomónico. Para confirmar el diagnóstico se requiere demostrar el déficit de la enzima esfingomielinasa ácida en leucocitos o fibroblastos.<sup>10,20</sup>

A la fecha, en la enfermedad de Niemann Pick se han identificado más de 40 mutaciones del gen de esfingomielinasa tipos A y B. Con frecuencia, la mutación DR608 se ha identificado en pacientes con enfermedad de Niemann Pick tipo B en diferentes poblaciones.<sup>8,14,21</sup> Los pacientes homocigotos para DR608 tienden a tener peso y talla normales, con hepatoesplenomegalia y gran retraso en la edad ósea.<sup>7</sup> En nuestros pacientes no fue posible identificar las mutaciones.

Algunos biomarcadores, como la quitotriosidasa y el CCL18 (quimiocina ligando 18) se encuentran elevados en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Niemann Pick tipo B, aunque existe más experiencia de la utilidad de ellos en la enfermedad de Gaucher. Ambos biomarcadores pueden servir para detectar macrófagos patológicos cargados de lípidos, para que de esta manera se conozca qué pacientes tienen actividad de la enfermedad o sufren recaídas. Otros autores informan que su utilidad es menor.<sup>16,22</sup> En nuestros pacientes no hubo oportunidad de buscar estos biomarcadores.

Al ser una enfermedad de baja prevalencia es importante que los médicos de primer contacto la reconozcan. En relación con el tratamiento se recomienda que la evaluación periódica incluya: crecimiento y desarrollo, estado nutricional, estado de la función pulmonar, búsqueda intencional de signos y síntomas abdominales y alteraciones neurológicas. En la actualidad no existe un tratamiento específico para la enfermedad de Niemann Pick tipo B; sólo pueden controlarse los síntomas para mejorar la calidad

de vida. Hoy en día la terapia de reemplazo enzimático se indica en pacientes con algunas enfermedades por depósito lisosomal; para la enfermedad de Niemann Pick tipo B se encuentra en investigación.<sup>11,16</sup>

En la actualidad existe una constante búsqueda de nuevos tratamientos; existen varios que están en fase de evaluación preclínica, los cuales podrían ofrecer alguna esperanza a futuro. Algunos estudios indican que el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es factible y potencialmente benéfico cuando se realiza antes de la aparición del daño hepático y pulmonar severo, de aquí la importancia de establecer tempranamente el diagnóstico. Se han descrito complicaciones como: rechazo al trasplante, enfermedades crónicas de la piel y disfunción tubular renal.<sup>23,24</sup> El trasplante de hígado también se ha establecido en pacientes con enfermedad de Niemann Pick tipo B, aunque sus resultados no se han descritos adecuadamente.<sup>11</sup>

La enfermedad de Niemann Pick tipo B es un trastorno autosómico recesivo, por lo que la probabilidad en cada embarazo de tener un hijo afectado es de 25%. Se recomienda la evaluación prenatal porque actualmente puede medirse la actividad de la esfingomielinasa en fibroblastos de líquido amniótico o mediante la utilización de pruebas de genética molecular.<sup>25</sup>

## REFERENCIAS

1. Mc Govern M, Aron A, Brodie S, Desnick R, Wasserstein M. Natural history of Type A Niemann Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials. *Neurology* 2006; 66:228-232.
2. Wasserstein M, Desnick R, Schuchman E, Hossain S, Wallenstein S, Lamm C, et al. The Natural History of Type-B Niemann-Pick Disease: Results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 2004;114:672-677.
3. Guillemot N, Troadec C, Billette de Villemeur T, Clément A, Fauroux B. Lung Disease in Niemann-Pick disease. *Pediatric Pulmonology* 2007;42:1207-1214.
4. Takahashi T, Akiyama K, Tomihara M, Tokudome T, Nishinomiya F, Tazawa Y, et al. Heterogeneity of liver disor-



- der in type B Niemann-Pick disease. *Hum Pathol* 1997; 27:385-388.
5. Mc Govern M, Pohl-Worgall T, Deckelbaum R, Simpson W, Mendelson D, Desnick R, et al. Lipid abnormalities in children with types A and B Niemann Pick Disease. *J Pediatr* 2004;145:77-81.
  6. Uyan Z, Karadag B, Ersu R, Kiyani G, Kotiloglu E, Sirvanci S, et al. Early pulmonary Involvement in Niemann-Pick Type B Disease: Lung Lavage is not useful. *Pediatric Pulmonology* 2005;40:169-172.
  7. Wasserstein M, Larkin A, Glass R, Schuchman E, Desnick R, McGovern M. Growth restriction in children with type B Niemann Pick disease. *J Pediatr* 2003;142:424-428.
  8. McGovern M, Wasserstein M, Aron A, Desnick R, Schuchman E, Brodie S. Ocular Manifestations of Niemann-Pick Disease Type B. *Ophthalmology* 2004;111:1424-1427.
  9. Wasserstein M, Aron A, Simonaro C, Brodie S, Desnick R, McGovern M. Acid sphingomyelinase Deficiency: Prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease. *J Pediatr* 2006;149:554-559.
  10. Harzer K, Rolfs A, Bauer P, Zschesche M, Mengel E, Backes J, et al. Niemann-Pick Disease type A and B are clinically but also enzymatically heterogeneous: pitfall in the laboratory diagnosis of sphingomyelinase deficiency associated with the mutation Q292K. *Neuropediatrics* 2003;34:301-306.
  11. Schuchman E. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inherit Metab Dis* 2007;654-663.
  12. Niemann A. Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jahrbuch für Kinderheilkunde* 1914; 79:1-10.
  13. Pick L. Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Krankheiten (die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann und die diabetische Lipoidzellenhypoplasie der Milz). *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde* 1926;29:519-27.
  14. Simonaro C, Park J, Eliyahu E, Shtraizent N, McGovern M, Schuchman E. Imprinting at the SMPD1 Locus: Implications for Acid Sphingomyelinase-Deficient Niemann- Pick disease. *Am J Genet* 2006;78:865-870.
  15. Graber D. Accurate differentiation of neuronopathic and nonneuronopathic forms of Niemann Pick disease by evaluation of the effective residual lysosomal sphingomyelinase activity in intact cells. *J Neurochem* 1994;63:1060.
  16. McGovern M, Wasserstein M, Giugliani R, Bembi B, Vanier M, Mengel E, et al. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. *Pediatrics* 2008;122:341-349.
  17. Simpson W, Mendelson D, Wasserstein M, McGovern M. Imaging manifestations of Niemann-Pick Disease type B. *AJR* 2010;194:12-19.
  18. Mendelson D, Wasserstein M, Desnick R, Glass R, Simpson W, Skloot G, et al. Type B Niemann-Pick Disease: Findings at chest radiography, thin section CT, and pulmonary function testing. *Radiology* 2006;238:339-345.
  19. Choi J, Shin Y, Kim G, Hong S, Yoo H. Treatment of hyperlipidemia associated with Niemann-Pick disease type B by fenofibrate. *Eur J Pediatr* 2006;165:138-139.
  20. Zarco Román J. Enfermedad de Niemann Pick. En: *Errores innatos del metabolismo en el niño*. México:McGraw Hill, 2013;127-136.
  21. Desnick J, Kim J, He X, Wasserstein M, Simonaro C, Schuchman E. Identification and Characterization of eight novel SMPD1 mutations causing types A and B Niemann-Pick Disease. *Mol Med* 2010;16:316-321.
  22. Brinkman J, Wijburg F, Hollak C, Groener J, Verhoek M, Scheij S, et al. Plasma chitotriosidase and CCL18: Early biochemical surrogate markers in type B Niemann-Pick disease. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:13-20.
  23. Shah A, Kapoor N, Crooks G, Parkman R, Weinberg K, Wilson K, et al. Successful Hematopoietic stem cell transplantation for Niemann-Pick Disease Type B. *Pediatrics* 2005;116:1022-1025.
  24. Schneiderman J, Thormann K, Charrow J, Kletzel M. Correction of Enzyme Levels With Allogeneic Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation in Niemann- Pick Type B. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:987-989.
  25. Vanier M. Prenatal diagnosis of Niemann-Pick diseases type A, B and C. *Prenat Diagn* 2002;22:630.



# Hipercortisolismo e hiperandrogenismo como manifestaciones de adenoma suprarrenal. Informe del caso de una niña mexicana y revisión de la literatura

Paola de Baro-Álvarez,<sup>1</sup> Lizbeth García-García,<sup>2</sup> Olinka Reyes-Posada,<sup>3</sup> Jorge Cortés-Sauza,<sup>4</sup> Pedro A. Sánchez-Márquez<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Residente de tercer año de Pediatría, Instituto Nacional de Pediatría.

<sup>2</sup> Endocrinóloga pediatra, adscrita al servicio de Endocrinología, Hospital Infantil de Tlaxcala, Tlaxcala, México.

<sup>3</sup> Patóloga, adscrita al servicio de Patología, Hospital Infantil de Tlaxcala, Tlaxcala, México.

<sup>4</sup> Cirujano oncólogo pediatra, adscrito al Hospital Infantil de Tlaxcala, Tlaxcala, México.

<sup>5</sup> Pediatra, adscrito al servicio de Consulta Externa de Pediatría, Instituto Nacional de Pediatría.

## RESUMEN

**Antecedentes:** los tumores de la corteza suprarrenal son excepcionales en niños y adolescentes. De todos los nuevos casos de cáncer diagnosticados al año en Estados Unidos y Europa, alrededor de 0.2% son tumores de la corteza suprarrenal. La incidencia internacional no está debidamente definida porque existen diferencias demográficas importantes. Como consecuencia de la rareza de estos tumores en niños, poco se sabe de su historia natural.

**Caso clínico:** niña de 11 meses de edad que a los 9 presenta acné en la frente y en el tórax. Además, aumento de peso y del vello facial, actividad apocrina, aparición de vello púbico e hirsutismo, incremento del apetito, alteración del ciclo sueño-vigilia y talla alta con velocidad de crecimiento acelerado. Desde el punto de vista bioquímico tuvo elevación del cortisol matutino y vespertino, al igual que de las concentraciones de andrógenos. La TAC de abdomen mostró una masa suprarrenal del lado derecho, no dependiente del riñón, que se resecó por completo. El reporte histopatológico fue: adenoma de corteza suprarrenal derecha. En la actualidad la paciente permanece asintomática y en seguimiento; recibe dosis de reducción de esteroide.

**Conclusión:** los tumores de la corteza suprarrenal son extremadamente raros en niños; un pequeño porcentaje aparece con datos de virilización y síndrome de Cushing, por lo que deben conocerse para sospecharse y establecer el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno.

**Palabras clave:** tumor, suprarrenal, hirsutismo, cortisol, andrógenos, virilización.

Recibido: agosto, 2012

Aceptado: noviembre, 2013

## Correspondencia

Dra. Paola de Baro Álvarez  
Bosque de Granados 587  
1700 México DF  
5596 6502, 5251 7856, 04455 5436 4957  
pdebaro@gmail.com

## Este artículo debe citarse como:

de Baro-Álvarez P, García-García L, Reyes-Posada O, Cortés-Sauza J, Sánchez-Márquez PA. Hipercortisolismo e hiperandrogenismo como manifestaciones de adenoma suprarrenal. Informe del caso de una niña mexicana y revisión de la literatura. Acta Ped Mex 2014;35:38-44.



# Hypercortisolism and hyperandrogenism as manifestations of adrenal adenoma. Report of a mexican girl and review of the literature

## ABSTRACT

**Background:** The adrenal cortex tumors (ACT) are extremely rare in children and adolescents. Only 0.2% of all the new cases of cancer in the USA and Europe are ACT. The international incidence is not well defined, since it differs demographically. Due to the rarity of ACT, little is known about their natural history.

**Case report:** 11 months old female patient who developed, at the age of nine months, acne in forehead and thorax, weight gain, facial hair, apocrine activity, appearance of pubic hair, hirsutism, increase of appetite, altered sleep-vigil cycle, increased height with accelerated growth velocity; biochemically alterations in cortisol, with high morning and evening cortisol levels, such as androgens. ACT scan showed an adrenal mass on the right side not dependent of the kidney. A complete resection of the tumor was done. The final pathology report was of adenoma of the adrenal cortex. Currently, the patient is being followed at the Endocrinology Service with dose reduction of steroid.

**Conclusion:** Because ACTs are extremely rare in children, a small percentage is detected based on clinical manifestations of virilization and Cushing's syndrome as in our case. For this reason, we should be aware of their existence in order to make the diagnosis and treat them as soon as possible.

**Key words:** tumor, adrenal cortex, hirsutism, cortisol, androgens, virilization.

Paola de Baro-Álvarez,<sup>1</sup> Lizbeth García-García,<sup>2</sup> Olinka Reyes-Posada,<sup>3</sup> Jorge Cortés-Sauza,<sup>4</sup> Pedro A. Sánchez-Márquez<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Residente de tercer año de Pediatría, Instituto Nacional de Pediatría.

<sup>2</sup> Endocrinóloga pediatra, adscrita al servicio de Endocrinología, Hospital Infantil de Tlaxcala, Tlaxcala, México.

<sup>3</sup> Patóloga, adscrito al servicio de Patología, Hospital Infantil de Tlaxcala, Tlaxcala, México.

<sup>4</sup> Cirujano oncólogo pediatra, adscrito al Hospital Infantil de Tlaxcala, Tlaxcala, México.

<sup>5</sup> Pediatra, adscrito al servicio de Consulta Externa de Pediatría, Instituto Nacional de Pediatría.

Recibido: agosto, 2012

Aceptado: noviembre, 2013

## Correspondence to:

Dra. Paola de Baro Álvarez  
Bosque de Granados 587  
1700 México DF  
5596 6502, 5251 7856, 04455 5436 4957  
pdebaro@gmail.com

## This article must be quoted:

de Baro-Álvarez P, García-García L, Reyes-Posada O, Cortés-Sauza J, Sánchez-Márquez PA. Hipercortisolismo e hiperandrogenismo como manifestaciones de adenoma suprarrenal. Informe del caso de una niña mexicana y revisión de la literatura. Acta Ped Mex 2014;35:38-44.

Los tumores de la corteza suprarrenal son extremadamente raros en la etapa pediátrica. La mayoría de los niños que llegan a padecerlos casi siempre están sanos y con desarrollo normal. Estos tumores representan de 3 a 6% de todos los carcinomas y se asume que una tercera parte de ellos son adenomas. En Estados Unidos se estima que cada año ocurren de 25 a 30 casos en individuos menores de 20 años; su incidencia se incrementa con la edad.<sup>1</sup>

La frecuencia de los tumores de la corteza suprarrenal es muy variable. En Dinamarca se registran 0.2 casos por millón y en Brasil, 3.4 a 4.2 casos por millón de niños menores de 15 años.<sup>2</sup> Aproximadamente 95% de los pacientes tiene virilización; de éstos, casi la mitad padece hipercortisolismo.<sup>2</sup>

### CASO CLÍNICO

Niña de 11 meses de edad, que fue llevada al Hospital Infantil de Tlaxcala referida de un centro de salud rural para recibir atención especializada debido a datos clínicos de virilización de genitales externos.

Su evolución in útero transcurrió normal y nació del segundo embarazo de su madre, tuvo placenta marginal, por lo que nació mediante cesárea, sin complicaciones. Pesó 3,200 kg y midió 52 cm. Se desconoce el Apgar. Neonato inmediato normal.

Los antecedentes personales no patológicos, patológicos y de alimentación no se consideraron relevantes.

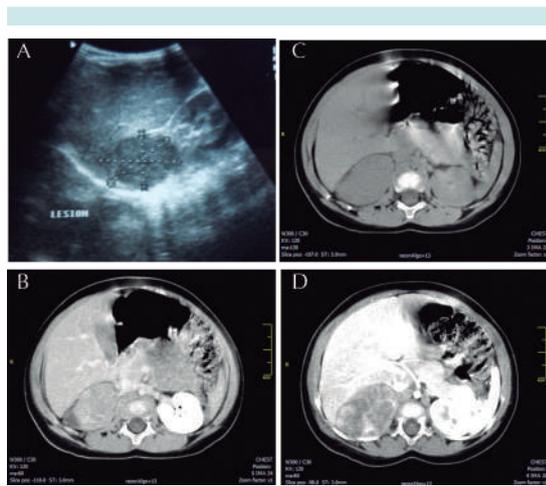
El padecimiento actual se inició a los 9 meses, con acné en la frente y el tórax, aumento de peso e incremento generalizado del vello facial, actividad apocrina, aparición de vello púbico e hirsutismo; aumento del apetito manifestado por irritabilidad. Fue llevada al centro de salud de

su comunidad. El ultrasonido abdominal mostró una masa nodular suprarrenal derecha, por eso se refirió al Hospital Infantil de Tlaxcala. En la valoración inicial efectuada en este centro se la encontró con somatometría y signos vitales dentro de parámetros normales; cara de luna llena, incremento generalizado de vello facial, hirsutismo en la espalda y las extremidades, hiperpigmentación de genitales, con un falo de 1 cm; el resto de la exploración sin alteraciones (Figura 1).

Ante el cuadro clínico encontrado por los médicos del servicio de Endocrinología, se hicieron cuantificaciones de las concentraciones de: cortisol, ACTH y andrógenos por sospecha diagnóstica de síndrome de Cushing o enfermedad de Cushing (Cuadro 1). Se encontraron datos compatibles con hipercortisolismo no dependiente de ACTH, hiperandrogenismo y síndrome de Cushing. Ante esto se solicitaron estudios de imagen que revelaron una masa suprarrenal del lado derecho, no dependiente del riñón, sin calcificaciones (Figura 2). Los médicos del



**Figura 1.** A) Cara de luna llena. B y C) Hirsutismo. D) Falo 1 cm.



**Figura 2.** A) Ultrasonido: lesión nodular suprarenal localizada en polo superior del riñón derecho de 41 × 29 × 38 mm. B, C y D) TAC: masa suprarenal del lado derecho dependiente de riñón sin calcificaciones.

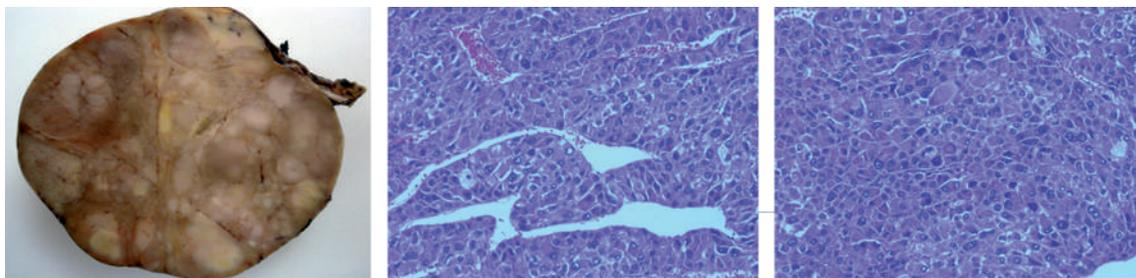
servicio de Cirugía Oncológica le efectuaron adrenalectomía sin complicaciones.

Treinta minutos antes de la intervención quirúrgica y a mitad de ésta se le administró hidrocortisona. Posteriormente, dosis de

mantenimiento. En su internamiento conservó la estabilidad hemodinámica y el equilibrio electrolítico. Durante los 3 días del postoperatorio se realizaron niveles de andrógenos (con disminución importante), así como electrolitos séricos ante el riesgo de un desequilibrio por déficit de aldosterona. El informe de patología fue de: adenoma de corteza suprarenal derecha (Figura 3). La paciente egresó a su domicilio cinco días después de la operación con esquema de reducción de glucocorticoides; se realizó seguimiento por consulta externa. Tres meses después de operada, la evolución de la paciente fue favorable con mejoría de los signos clínicos y el perfil hormonal (Cuadro 1).

## ANÁLISIS

Los tumores de la corteza suprarenal pueden aparecer a cualquier edad; sin embargo, son más comunes en adultos y extremadamente raros en niños.<sup>3-6</sup> En Estados Unidos la incidencia en menores de 25 años de edad es de 14 a 20 casos por año.<sup>3,7</sup> Incluso, se han descrito en recién nacidos, lo que sugiere la existencia de tumores congénitos.<sup>8</sup> Nuestra paciente puede



**Macro:** Tumor nodular con dimensiones de 6x5x4 cm y 53.7 gr. de peso de superficie lobulada café claro, al corte está encapsulado, dependiente de corteza suprarenal, muestra una superficie multinodular de color café claro y amarillo claro, no hay hemorragia ni necrosis y es de consistencia ahulada.

**Micro:** (H-E) neoplasia encapsulada, compuesta por cordones, trabéculas y nidos de células de citoplasma amplio eosinofilo, núcleos grandes con pseudoinclusiones, células de citoplasma claro vacuolado, núcleos redondos y cromatina abierta. Estos nidos están separados por septos fibrovasculares delgados y sinudoides. Hay necrosis no confluyente y 5 mitosis en 50 campos a seco fuerte, no hay invasión de la cápsula ni vascular.

**Figura 3.** Descripción macro y microscópica.

Cuadro 1. Perfil hormonal

Perfil hormonal	Prequirúrgico	Postquirúrgico	Seguimiento 1	Seguimiento 2	Seguimiento 3
17-Alfa hidroxiprogesterona	2.35 ng/mL				
Cortisol plasmático matutino	31.2 µg/dL		1.19 µg/dL	10.70 µg/dL	10.30 µg/dL
ACTH	5.0 pg/mL		21.60 pg/mL	33.60 pg/mL	14.40 pg/mL
Testosterona total	1840 ng/dL	7.18 ng/dL*	4.9 ng/dL**		
Androstenediona	17.2 ng/dL		0.30 ng/dL		
Dehidroepiandostenediona sulfato	1021 µg/dL		15.0 µg/dL		

\*Disminución importante posterior al evento quirúrgico

\*\*Durante el seguimiento, se mantienen los niveles bajos

considerarse en esta última categoría, debido a la corta edad de su presentación.

La mayor parte de los tumores de la corteza suprarrenal que aparecen en pacientes en edad pediátrica son funcionales y entre 80 y 90% tienen manifestaciones endocrinas al momento del diagnóstico; como la forma más frecuente de presentación clínica destaca la virilización e incluso en 94% tienen hipersecreción hormonal; datos que también coexistieron en nuestra paciente.<sup>7</sup>

Los tumores de la corteza suprarrenal se dividen en adenomas y carcinomas; ambos secretan hormonas o pueden ser hormonalmente inactivos. Las hormonas secretadas incluyen: cortisol, aldosterona, andrógenos, estrógenos e intermediarios de la biosíntesis de esteroide. Los adenomas son más eficientes en producir hormonas esteroides que los carcinomas.<sup>8,9</sup> Esto coincide con nuestra paciente, quien al diagnóstico tenía concentraciones de testosterona extremadamente elevadas para su edad y sexo. A pesar de la producción de hormonas, los adenomas suelen ser benignos, mientras que los carcinomas tienen un comportamiento maligno.

En todo niño o niña con signos de virilización o feminización heterosexual o isosexual extemporánea debe sospecharse esta patología y realizarse a la brevedad los estudios de laboratorio y gabinete pertinentes para su detección

temprana y oportuna, así como realizar de manera acuciosa la exploración física en busca de una masa abdominal, que puede encontrarse incluso en 50% de los pacientes. Al momento del diagnóstico, con lo que se evita su retraso, que puede ser hasta de 10 meses con límites de 3 días a 61 meses entre la primera manifestación clínica y el diagnóstico definitivo.<sup>1,7</sup> En nuestra paciente, el diagnóstico se estableció dos meses después del inicio de la virilización, que fue la primera manifestación clínica.

La evaluación de laboratorio en pacientes en quienes se sospechan tumores de la corteza suprarrenal debe incluir, de acuerdo con Ribero,<sup>1</sup> los estudios consignados en el Cuadro 1. Este grupo hormonal no sólo contribuye al diagnóstico, sino también es de utilidad para detectar recurrencias.

La resonancia magnética, la tomografía computada (TAC) y el ultrasonido se utilizan para confirmar el tumor y su estadificación, para planear el tratamiento quirúrgico y para visualizar la invasión a estructuras cercanas.<sup>4,8</sup>

Los tumores de la corteza suprarrenal se originan en cualquiera de las tres capas que cubren la corteza suprarrenal, por eso se consideran tumores epiteliales e histológicamente es difícil diferenciar mediante microscopía de luz entre adenoma y carcinoma adrenal; por esta razón

**Cuadro 2.** Criterios histológicos para el diagnóstico de neoplasias adrenocorticales en niños (modificado de los criterios de Weiss et al)<sup>1,11</sup>

Diagnóstico	Índice mitótico*	Necrosis	Mitosis atípicas	Grado nuclear**
AAC	0-5	Ausente	Ausente	1-2
CAC bajo grado	6-20	Presente	Presente	3
CAC alto grado	>20	-	-	-

\*Figuras mitóticas por 50 campos de alto poder

\*\*Grado 1: pleomorfismo leve. Grado 2: pleomorfismo moderado. Grado 3: pleomorfismo grave

AAC = adenoma adrenocortical

CAC = carcinoma adrenocortical

se han utilizado métodos de reacción inmuno-histoquímica, como la vimetina y citoqueratina. Al respecto, Wick y colaboradores<sup>10</sup> estudiaron 30 pacientes y no encontraron diferencias significativas entre el perfil de inmunotinción para carcinoma *versus* adenoma adrenocortical. Concluyeron que tal distinción debe basarse en criterios clínicos y morfológicos.

Por su parte, Weiss y Hough<sup>11</sup> (Cuadro 2) formularon un sistema de clasificación basado en las características clínicas, microscópicas y macroscópicas coexistentes al momento del diagnóstico en adultos. Derivado de ello y debido a que tanto las manifestaciones clínicas como el comportamiento biológico son diferentes en los niños, Weineke y su grupo<sup>12</sup> estudiaron 83 niños con tumores de la corteza suprarrenal para determinar si las características clínicas e histológicas propuestas por los primeros autores podían aplicarse a los pacientes pediátricos. Encontraron que las características con mayor correspondencia con un tumor con histología maligna fueron: peso mayor de 400 gramos, diámetro mayor de 10.5 cm, invasión capsular o vascular, extensión hacia los tejidos periadrenales, atipia celular grave con más de 15 mitosis por 20 campos de alto poder, y necrosis confluyente.<sup>3,12</sup> En nuestra paciente no se realizaron técnicas de inmunotinción y morfológicamente el tumor midió 6x5x4 cm; pesó 53.7 gramos; no hubo invasión vascular ni extensión a tejidos adyacentes; tampoco se encontró en el análisis

histológico atipia nuclear y las mitosis fueron menores de 15 por 20 campos de alto poder. Todo esto aunado a la historia natural posterior a la exéresis quirúrgica, indica que correspondió a un adenoma.

## CONCLUSIÓN

Los tumores de la corteza adrenal son extremadamente raros en la etapa pediátrica; un gran porcentaje se manifiesta con datos de virilización. Con el propósito de establecer el diagnóstico y ofrecer el tratamiento oportuno se debe estar alerta y así realizar los estudios pertinentes.

## REFERENCIAS

1. Ribeiro RC, Michalkiewicz EL, Figueiredo BC, DeLacerda I, Sandrini F, et al. Adrenocortical tumors in children. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:1225-34.
2. Migeon CJ, Lanes R. Adrenal Cortex: Hypo- and Hyperfunction. En: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology: Growth, adrenal, sexual, thyroid, calcium and fluid balance disorders*. New York: Informa Healthcare, 2007;195-222.
3. Ahmed AA. Adrenocortical Neoplasms in Young Children: Age as a Prognostic Factor. *Ann Clin Lab Sci* 2009;39:277-82.
4. Marques-Pereira R, DeLacerda L, Lacerda M, Michalkiewicz E, Sandrini F. Childhood Adrenocortical Tumor: A Review. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2006;4:81-89.
5. Young JL, Ries LG, Silverberg E, Horm JW, Miller RW. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986;58: 598-602.
6. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 1993;72:3145-3155.

7. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda ECM, Caran E, Olivera-Filho AG, et al. Clinical and Outcome Characteristics of Children With Adrenocortical Tumors: A Report From the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol* 2004;22:838-845.
8. Espinosa de los Monteros-Sánchez AL, Valdivia-López J, Mendoza-Zubieta V, Mercado-Atri M, Gómez-Pérez F, et al. Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2007;15: S3-S12.
9. Waguespack SG, Bauer AJ, Huh W, Ying AK. Endocrine Tumors. En: Pizzo PA, Poplack DG (ed). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;1110-1150.
10. Wick MR, Chernitz DL, McGlennen LC, Dehner LP. Adrenocortical carcinoma. An Immunohistochemical comparison with renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 1986; 122:343-352.
11. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology* 1989;13:202-206.
12. Weineke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol* 2003;27:867-81.



### ASOCIACIÓN MEXICANA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON IAP

La Asociación Mexicana de la Enfermedad de Huntington (AMEH) es la primera y única institución que brinda apoyo y asistencia a pacientes y familiares que viven con este padecimiento.

#### ¿Sabe qué servicios asistenciales brinda la AMEH?

*Una enfermedad del cuerpo y de la mente*

\*Terapia ocupacional  
\*Terapia de lenguaje  
\*Servicio médico

\*Fisioterapia  
\*Terapia musical  
\*Terapia de yoga

\*Psicoterapia  
\*Terapia espiritual  
\*Cuidador

- \* Alimentación a los que asistan a terapias a la AMEH
- \* Distribución de medicamentos, pañales y suplementos alimenticios
- \* Apoyo con equipo (camas de hospital, colchones de agua, etc.)
- \* Información, orientación y apoyo psicológico sobre la enfermedad de Huntington
- \* Ayuda con pasajes para asistir a terapias en la Asociación
- \* Entrega de una despensa mensual por paciente

#### Informes:

Tesoreros 97 esquina Cuauhtémoc,  
Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan, CP 14050  
Tel.: (55) 5424-3325. Fax: (55) 5424-3189



# Enfermedad injerto contra huésped en un paciente con leucemia granulocítica crónica con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Graft versus host disease in a patient with chronic granulocytic leukemia who received an hematopoietic progenitor cell transplant

## RESUMEN DE LA HISTORIA CLÍNICA

Niño de 6 años 9 meses, originario del Estado de México, sin antecedentes de importancia. Padres de 32 años, con educación media superior, comerciantes; tiene un hermano de 10 años y una hermana de 4 años. Cuenta con cartilla de vacunación completa. Dos meses atrás inició con fiebre, epistaxis y esplenomegalia. En el Hospital Materno Infantil de Toluca la biometría hemática reportó: hemoglobina 8.8 g/dL, hematócrito 24%, leucocitos 230,500/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 21%, bandas 34%, linfocitos 9%, monocitos 7%, blastos 14%, basófilos 11%, eosinófilos 4%. Un análisis reveló: creatinina sérica y pruebas de función hepática normales.

En la exploración física se detectó esplenomegalia de 15 cm. Un frotis de sangre periférica mostró datos compatibles con leucemia granulocítica crónica. El aspirado de médula ósea reveló hiperplasia, 5% de blastos y proliferación de todas las series, BCR/ABL en ABC 27,253 copias. Se trató inicialmente con imatinib (inhibidor

Marta Zapata-Tarrés,<sup>1</sup> Eduardo López-Corella,<sup>2</sup> Martín Pérez-García,<sup>3</sup> Roberto Rivera-Luna<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Oncología.

<sup>2</sup> Departamento de Patología.

<sup>3</sup> Servicio de Trasplantes.

<sup>4</sup> Subdirección de Hemato-Oncología.

Instituto Nacional de Pediatría, México DF.

Recibido: noviembre, 2013

Aceptado: enero, 2014

## Correspondencia

Dr. Roberto Rivera Luna

Subdirector de Hemato-oncología.

Instituto Nacional de Pediatría

riveraluna@terra.com.mx

## Este artículo debe citarse como:

Zapata-Tarrés M, López-Corella E, Pérez-García M, Rivera-Luna R. Enfermedad injerto contra huésped en un paciente con leucemia granulocítica crónica con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Acta Pediatr Mex 2014;35:45-54.

de las tirosin cinasas) a dosis de 450 mg/m<sup>2</sup>. El paciente fue referido al Instituto Nacional de Pediatría para valoración por los médicos del servicio de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas.

A la llegada del paciente se observó: palidez de tegumentos y dermatitis facial secundaria a imatinib. El día de la valoración en el servicio de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas el paciente estuvo recibió 300 mg de imatinib al día; no existen datos de actividad tumoral. Se consideró apto para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en caso de tener donador compatible y se planearon estudios de extensión y HLA.

El resultado de HLA fue compatible al 100% con el hermano sano de 10 años. El resultado por RT-PCR del aspirado de médula ósea t(9,22) fue positivo. El paciente continuaba recibiendo tratamiento con imatinib.

Ingresó al servicio de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas e inició tratamiento de preparación con busulfán. Se colocó un catéter en la arteria subclavia izquierda. Al octavo día se infundió injerto (dosis celular 1.6 x10<sup>6</sup>/kg de peso); sin embargo, debido a un coágulo la cantidad de células no fue suficiente, por lo que se trató nuevamente con una cosecha de donador 100% compatible, sin complicaciones (CD34+ 7.7 x 10<sup>6</sup>/kg de peso). A los diez días del trasplante, el paciente tuvo injerto mieloide, por lo que se suspendió el factor estimulante de colonia de granulocitos. Se decidió su egreso por mejoría.

El día +20 el niño se encontraba asintomático y en buen estado general, alerta y reactivo; se continuó tratamiento con ciclosporina, fluconazol, TMP/SMZ, aciclovir y omeprazol.

Ocho días después de la consulta acudió por haber tenido un pico febril de 38°C. Mencionó

que dos días antes tuvo lesiones cutáneas en el cuello y las axilas, sin otros síntomas. A su ingreso tenía frecuencia cardiaca de 120 por minuto; fiebre de 38.2°C; eritema cutáneo generalizado, descamación, sin prurito; costras por úlceras en la región occipital; pulsos distales, llenado capilar de dos segundos. Aparentemente no había evidencia de infección.

El paciente fue valorado por los médicos del servicio de infectología y se decidió prescribirle antibiótico: ceftriaxona y dicloxacilina. Se reinició la ciclosporina a dosis de 6 mg/kg/día, metilprednisolona 2 mg/kg/día y tacrolimus tópico. Se hospitalizó debido a los datos clínicos de enfermedad injerto contra huésped en la piel y para confirmar el diagnóstico.

El servicio de Dermatología diagnosticó una dermatosis diseminada que afectó, principalmente, pliegues del cuello, axilas y región infraclavicular, constituida por descamación, escama gruesa blanquecina, que se desprendía fácilmente, exantema pruriginoso macular de predominio en las piernas, máculas de 5 mm. Este problema evolucionó en tres días; se tomó biopsia de piel. Se diagnosticó enfermedad de injerto contra huésped clínicamente aguda.

Los estudios de virología mostraron: Epstein Barr Virus (EBV), VCA IgM e IgG negativos, EBV EA negativo, EBV EBNA negativo, herpes simple virus IgM E IgG negativos, parvovirus B19 IgM E IgG negativos.

Al día siguiente, luego de ingerir alimentos, refirió dolor epigástrico tipo cólico, sin evacuaciones; un labstix mostró sangre. El ultrasonido abdominal reveló inflamación de íleon, colon y apéndice con menos de 10 mL de líquido libre; asas intestinales con grosor incluso de 6 mm. Se concluyó que el estudio sugería colitis. Se le dejó en ayuno y con analgésico. Se agregó me-

tronidazol y se dio vitamina K debido a que tenía tiempo de protrombina prolongado. Continuó en ayuno por dolor abdominal. tuvo edema facial y en ambas manos. La uresis debajo de valores normales. Se le agregó al tratamiento prednisona y sertralina.

Seis días después continuaba con dolor abdominal, náusea, vómitos e incremento del gasto fecal con evacuaciones de consistencia disminuida. Se detectó hipoalbuminemia de 1.5 y examen general de orina con proteinuria. Un estudio coproparasitoscópico fue positivo para *Blastocystis homini* y antígeno para *Aspergillus* negativo. Se inició nutrición parenteral. Se le administró dosis de infliximab dosis-respuesta.

Tres días después tuvo una crisis convulsiva caracterizada por movimientos clónicos, supravisión de la mirada y chupeteo con duración de 30 segundos. Un estudio de electrolitos séricos mostró hiponatremia, hipocalcemia e hipomagnesemia. Posteriormente tuvo nuevas crisis convulsivas de tipo parcial compleja, con deterioro neurológico, Glasgow de 7. Por este motivo se realizó intubación orotraqueal y se le prescribió difenil hidantoína. Se agregaron meropenem y anfotericina B liposomal. La tomografía de cráneo descartó edema y hemorragia cerebral. La resonancia magnética cerebral mostró zonas de edema de tipo vasogénico corticosubcorticales en las regiones parietooccipitales, esto hizo pensar en un síndrome de encefalopatía posterior reversible y atrofia cerebral corticosubcortical. Se suspendieron la difenil hidantoína y la metilprednisolona.

Se aumentó la dosis de ciclosporina y se inició hidrocortisona a dosis de 50 mg. El hemocultivo fue positivo a cocos grampositivos, por eso se agregó vancomicina. Un día previo a su muerte tenía hipoalbuminemia, edema generalizado e hipotérmico. Tuvo hipocalemia de 2.4. El electrocardiograma mostró aplanamiento de ondas

T. Debido a que tuvo hiperglucemias hasta de 367 mg se le administró una infusión de insulina. Se suspendió la hidrocortisona y se inició metilprednisolona.

El día de su muerte tuvo desaturación incluso de 60%, se aspiró y se le dio ventilación con presión positiva, con lo que mejoraron la saturación y el patrón ventilatorio. La gasometría reveló pH 7.43, pCO<sub>2</sub> 30, pO<sub>2</sub> 61, HCO<sub>3</sub> 20, CO<sub>2</sub>T 21. Tuvo hematuria, sangrado por la cánula orotraqueal y una evacuación meléncia. Continuó con eventos de desaturación e inestabilidad hemodinámica con bradicardia hasta llegar a la asistolia, sin respuesta a las maniobras de reanimación.

## COMENTARIO CLÍNICO

El análisis del caso, para fines académicos, puede separarse en la forma de abordar el diagnóstico de la leucemia granulocítica crónica, la descripción del TCPH y el evento final de enfermedad de injerto contra huésped aguda que representa dificultades para establecer el diagnóstico y dar el tratamiento.

El paciente inició su padecimiento con síndrome febril y hemorragíparo. La asociación de estos dos síndromes obligó a realizar una biometría hemática. A este cuadro se agregó una masa abdominal en el hipocondrio izquierdo.

¿Qué se podía sospechar en este paciente? El pediatra, ante un paciente con una masa abdominal (aunque esté asintomático), debe referirlo a un oncólogo pediatra para determinar la secuencia de estudios lo menos invasivos que permitan integrar el diagnóstico. La biometría hemática mostró anemia de 8.8 mg/dL, leucocitos 230,500, blastos 14%; no se mencionan las plaquetas.

Antes de realizar el aspirado de médula ósea deben descartarse las urgencias oncológicas; en

este caso, eran principalmente el síndrome de lisis tumoral, una masa mediastinal y complicaciones por la hiperleucocitosis, como: hipoxemia y crisis convulsivas. Esta última es poco frecuente en los niños con leucemia granulocítica crónica; sin embargo, el diagnóstico más probable en un niño con hiperleucocitosis es una leucemia aguda. La basofilia es un dato frecuente en leucemia granulocítica crónica.

Con estos datos debe realizarse un aspirado de médula ósea. Sin embargo, en la leucemia granulocítica crónica el análisis del frotis de sangre periférica puede ser suficiente para su diagnóstico inicial. En un principio, el tratamiento debe enfocarse a la citorreducción, lo que puede hacerse con hidroxurea y busulfan. En la actualidad, el imatinib, inhibidor directo de la tirosin cinasa, logra la remisión completa en más de 95% de los pacientes.

Tomando en cuenta los antecedentes de este paciente pueden describirse algunos factores de riesgo para desarrollar leucemia. La edad de los padres se ha relacionado con el cáncer; principalmente leucemia. En el padre, la edad mayor de 40 años se ha vinculado con leucemia, con un riesgo relativo superior a 3. Se han estudiado las condiciones durante el embarazo y la edad materna, sin encontrar alguna asociación específica.

Puesto que el paciente tuvo una leucemia granulocítica crónica, el único factor descrito en la edad pediátrica es la radiación ionizante. No se ha asociado a infección, y es muy raro que aparezca como segunda neoplasia.

La leucemia granulocítica crónica es una enfermedad muy rara en niños: 2 casos por cada 100,000 habitantes, que ocurre en la cuarta y quinta décadas de la vida. En niños se han descrito casos en lactantes, pero 80% se diagnostican después de los 4 años y 60% después de los 6 años.

La leucemia granulocítica crónica se describió por primera vez en 1845 por Bennett. Fue el primer reporte de neoplasia maligna asociada con una anomalía cromosómica específica. Daley demostró que el fenotipo maligno de la enfermedad es causado por el gen de fusión BCR-ABL, cuyos transcriptos dan lugar a la producción de una tirosin cinasa (PM 210kD) activa, que influye en la adhesión celular a nivel del estroma de médula ósea y que, además, inhibe la apoptosis.

Anteriormente no se había encontrado un tratamiento eficaz contra esta enfermedad, por lo que los pacientes morían alrededor de los tres años de realizado el diagnóstico, producto de una crisis blástica. Fue en la década de 1990, con el desarrollo de inhibidores de tirosin cinasa (mesilato de imatinib), que los pacientes lograron remisiones citogenéticas completas; los seguimientos a siete años mencionan una supervivencia libre de enfermedad de 83% y libre de crisis blástica de 92%.

En la actualidad existe el dilema, incluso en pacientes que tienen donador 100% compatible, si debe o no realizarse un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. A favor, está la supervivencia tan alta libre de evento y, en contra, que el imatinib es un medicamento cuyos estudios clínicos fase III y fase IV aún no tiene resultados en niños.

Desde hace más de 15 años, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas está indicado para esta enfermedad; el acceso al imatinib es más reciente. Surge la pregunta para saber si el pronóstico cambia si se trata antes o después del imatinib, que en realidad retrasa el procedimiento y no sabemos si aumenta o no la morbilidad y la mortalidad. En el Consorcio Europeo de Médula Ósea se señaló que no existen diferencias a 5 años de seguimiento. Así mismo, en la actualidad se desconoce cuál es el tiempo



en el que puede suspenderse el medicamento, pregunta que surge sobre todo en niños.

El tratamiento definitivo de este paciente fue con un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico, que se realizó sin complicaciones. Se egresó al día +20. A los 8 días del egreso de la unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, el paciente regresó con fiebre y lesiones en la piel. Se describen las lesiones, principalmente en pliegues, como descamativas, sin prurito, desprendibles. Las lesiones clásicas que describen incluyen también bulas.

Los diagnósticos diferenciales deben ser reacciones medicamentosas y exantema viral. La biopsia es definitiva en este diagnóstico y, principalmente, se describe infiltración linfocitaria perivascular y, en casos avanzados, separación de la unión dermo-epidérmica. Se agrega dolor abdominal. No se describe la semiología. En el EICH se describen cólicos y también diarrea. El diagnóstico diferencial es una infección intestinal por *Clostridium difficile* o por citomegalovirus.

El tratamiento profiláctico se basa en ciclosporina, esteroides y tacrolimus. En casos en los que el esteroide se indique a dosis elevadas, como 2 mg/kg, y no exista respuesta, se prescriben anticuerpos monoclonales, como: daclizumab, alemtuzumab o infliximab; como se utilizaron en este paciente, a las tres semanas de su ingreso. El esquema antibiótico indicado estuvo dentro de lo establecido, y el paciente no tenía datos de sepsis en ese momento.

A pesar de esto, el paciente tuvo crisis convulsivas, consideradas inicialmente de origen metabólico. Se descartó hemorragia, situación en la que había que pensar debido a que el paciente tenía 26,000 plaquetas. El niño no tenía fiebre, sin embargo, se considera que hubiera sido importante realizarle una punción lumbar.

Se investigó para citomegalovirus, infección viral que ocurre hasta en 70% de los niños trasplantados; este problema aparece, característicamente, en los primeros 100 días. En este paciente los estudios diagnósticos fueron negativos.

El paciente no respondió al tratamiento. En estos casos debe considerarse qué otros problemas pueden estar ocurriendo, por ejemplo: síndrome urémico-hemolítico o microangiopatía trombótica por ciclosporina. Esta última es una entidad clínica y anatomopatológica caracterizada por: anemia, afectación renal aguda y trombocitopenia causada por una microangiopatía renal predominantemente, pero que puede afectar otros parénquimas, como el sistema nervioso central y el gastrointestinal. En este caso, el paciente tuvo alteraciones compatibles, además de elevación de las concentraciones de urea de 7 hasta 31, aunque la creatinina no se alteró.

La microangiopatía es causada por daño a la microvasculatura debido a inhibidores de la calcineurina, a la quimioterapia o radiación corporal total, o por infecciones. En este momento también puede pensarse en el esquema antibiótico ante la evidencia clínica de deterioro y la falta de evidencia de infección.

Por último, el paciente se deterioró hemodinámicamente quizá debido a una infección no demostrada.

#### Diagnósticos finales

1. Leucemia granulocítica crónica en remisión.
2. Postrasplante alogénico 100% compatible.
3. Probable microangiopatía trombótica.
4. Enfermedad injerto contra huésped aguda intestinal y piel grado IV.

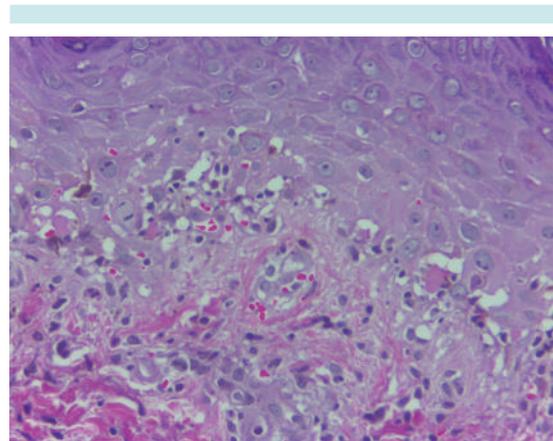
5. Enfermedad injerto contra huésped cerebral grado IV *versus* meningitis.
6. Choque séptico-enfermedad injerto contra huésped secundario a una infección no bacteriana.

Causa de muerte: hemorragia pulmonar.

### PATOLOGÍA

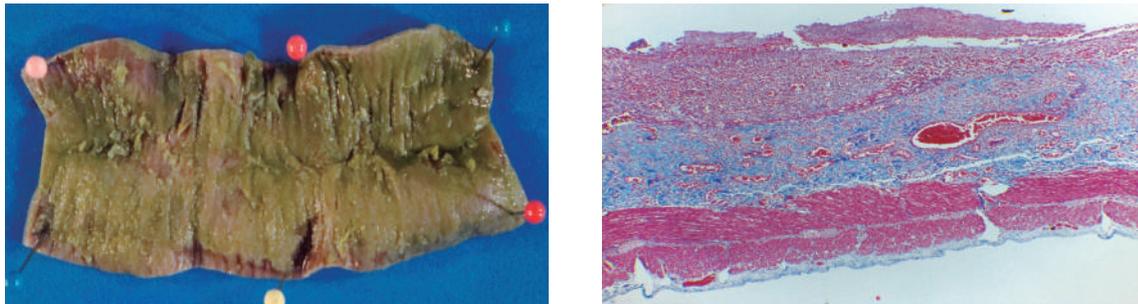
Cuatro horas después de la muerte del paciente se practicó el estudio de autopsia en el Departamento de Patología. Tenía diagnósticos de egreso de hemorragia pulmonar, enfermedad injerto contra huésped en la piel y el intestino y leucemia granulocítica crónica. Mostraba extensas lesiones cutáneas con escaras y descamación; contábamos con la documentación histológica en la biopsia de piel, practicada un mes antes, en la que se apreciaron datos compatibles con enfermedad injerto contra huésped, con queratinocitos necróticos y cambios vacuolares en la porción basal de la epidermis e infiltrados de linfocitos en la unión dermoepidérmica e intraepiteliales. Aunque estos cambios no son específicos ni reacciones a medicamentos, pueden producir alteraciones similares; en el contexto clínico de este paciente puede considerarse el diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped (Figura 1. Patología). Esta complicación se explica porque en la autopsia se encontró buena repoblación celular en la médula ósea postrasplante. En ningún órgano se encontró infiltración leucémica.

El cuadro clínico final fue gastroenterológico. En el estómago había algunos cambios focales sugerentes de enfermedad injerto contra huésped, pero el daño más notable estaba en intestino delgado, con una extensísima lesión que afectaba al yeyuno y al íleon pero no al colon. Había necrosis total de la mucosa, con formación de pseudomembranas, fibrina y esca-



**Figura 1.** Lesiones cutáneas extensas compatibles con enfermedad injerto contra huésped. La biopsia de piel de un mes antes muestra queratinocitos necróticos y cambios vacuolares basales compatibles con esta alteración.

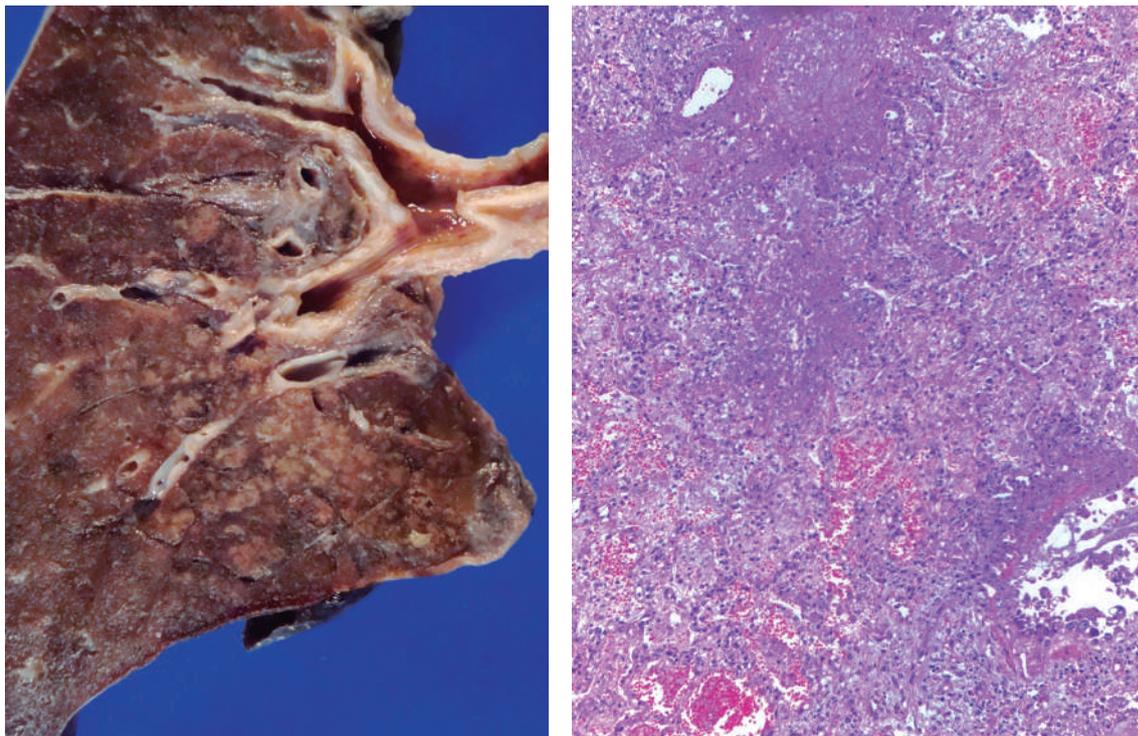
sas células inflamatorias mononucleares. (Figura 2. Patología) Puesto que no hubo exudado agudo con neutrófilos, aunque la médula ósea estaba razonablemente poblada, ni movilización de una población de neutrófilos, no se comportaba como una neutropenia. Entonces tenemos una enteritis neutropénica, que en niños suele ser por *E. coli* o *Pseudomonas*. En este caso, en el cultivo postmortem se aisló *Pseudomonas aeruginosa* en el pulmón, hígado, bazo, sangre y placa de Peyer. En el pulmón izquierdo había neumonía hemorrágica multifocal con extensa consolidación. La histología de esta lesión mostraba poca inflamación y extensa necrosis con depósito de un pigmento azulado, característico de infección por *Pseudomonas*; el antes llamado "bacilo pociánico" (Figura 3. Patología). El paciente tuvo una septicemia por *Pseudomonas* con el cortejo esperado de complicaciones. No podemos opinar acerca de la participación de la enfermedad injerto contra huésped en la patología intestinal porque, al estar ausente el epitelio de la mucosa, desaparecen los datos diagnósticos de esa alteración.



**Figura 2.** Segmento de yeyuno. Necrosis completa de la mucosa cubierta por pseudomembranas fibrinosas. No se aprecia exudado inflamatorio celular.

El sistema nervioso central se estudió con detalle, teniendo en mente las manifestaciones neurológicas en vida. La afectación era poca, con algo de atrofia, daño anóxico muy leve y sin

encontrar vasculitis, desmielinización o gliosis, por lo que suponemos que la causa de las crisis convulsivas pudo haber sido metabólica o por angioespasmo.



**Figura 3.** Consolidación basal en el pulmón izquierdo, con una neumonía necrosante y hemorrágica con poco exudado inflamatorio. El tono azul de la necrosis es característico de infección por *Pseudomonas*.

En el timo hubo un hallazgo interesante: era pequeño y sin datos histológicos de atrofia, pero sí de displasia con pérdida linfoide y sin maduración epitelial a los corpúsculos de Hassall. (Figura 4. Patología) Esto se ve en la inmunodeficiencia primaria combinada grave, pero también se ha descrito en la enfermedad injerto contra huésped por transfusión o por trasplante, así como en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. En modelos animales parece ser un fenómeno reversible. Su significado fisiopatológico no es claro.

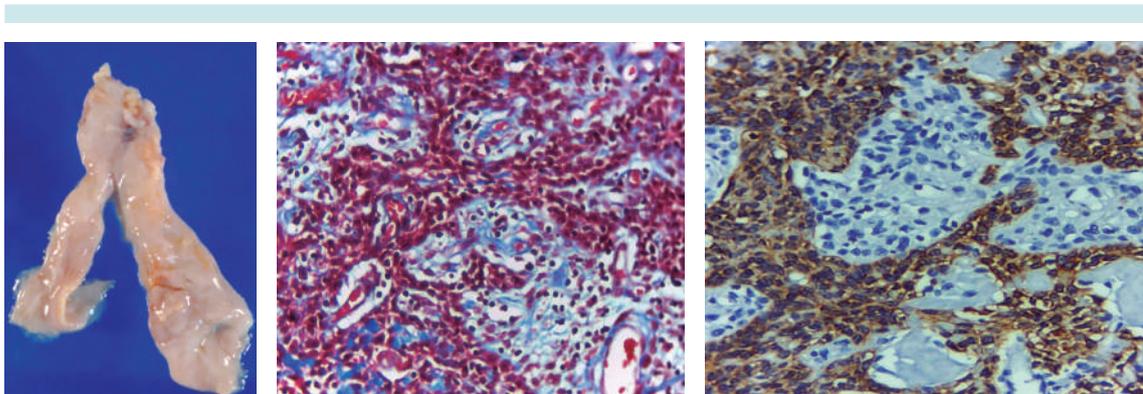
En resumen, este niño con leucemia granulocítica crónica t(9:22), al que se le hizo trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con éxito inició luego con enfermedad injerto contra huésped con lesiones graves en la piel y, quizá, en el tubo digestivo y se complicó con una enteritis neutropénica pseudomembranosa en el contexto de una sepsis por *Pseudomonas*.

**Comentario del servicio de** trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

En la evolución del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas existen tres fases decisivas: la primera es la del pre-trasplante, en la

que debe existir una indicación para realizarlo. En este caso el paciente padecía leucemia granulocítica crónica; sin embargo, para que sea apto para el trasplante no es suficiente la indicación de la enfermedad de base, también es necesaria la evaluación orgánica que no contraindique el procedimiento y, por supuesto, una fuente de células progenitoras de sangre periférica, cordón umbilical o médula ósea. Todo ello para ofrecer mayor posibilidad de éxito.

En la segunda fase, la del trasplante, es importante el régimen de condicionamiento. En este paciente fue con busulfán y ciclofosfamida. Existen varios factores a tomar en cuenta para el inicio de la enfermedad injerto contra huésped. En nuestra población, las estadísticamente significativas son: la fuente de sangre periférica, infecciones 3 meses previo al trasplante, infección por citomegalovirus en el receptor y la dosis celular mayor de de  $8.3 \times 10^6/\text{kg}$ . Existe más probabilidad de enfermedad injerto contra huésped a mayor dosis celular, por la cantidad de linfocitos que también van infundidos. La otra es la fuente de la que se obtienen las células progenitoras. El mayor riesgo es cuando las células se obtienen de sangre periférica; después, cuando la fuente es médula ósea y menor cuando se



**Figura 4.** El timo es pequeño con una histología de displasia. El estroma es fibroso, con escasos linfocitos, y las células epiteliales teñidas con tinción tricrómica de Masson (Fotografía 1) y con anticuerpo antiqueratina (Fotografía B) se disponen en trabéculas sin formación de corpúsculos de Hassall.

utilizan células obtenidas de sangre de cordón umbilical. En este caso no hubo ninguno de estos factores, salvo el hecho de que las células progenitoras hematopoyéticas se obtuvieron de sangre periférica. En este paciente el injerto se efectuó de acuerdo con el tiempo esperado, con evidencia de recuperación en sangre periférica entre 12 y 14 días.

En la tercera fase, la postrasplante, el seguimiento se centra en tres aspectos decisivos: vigilancia de infecciones, sostenimiento del trasplante e inicio de la enfermedad injerto contra huésped, que puede ser aguda o crónica. Este paciente tuvo un síndrome de empalme. Los sitios afectados por la enfermedad injerto contra huésped aguda fueron la piel y el intestino. A mayor inmunosupresión mayor riesgo de complicaciones infecciosas. Entre más inmunosupresores se indiquen mayor será el riesgo, sobre todo de infecciones bacterianas y virales: adenovirus, citomegalovirus, Epstein-Barr, VK o algunas por agentes atípicos. En este paciente, por el tiempo que duró la inmunosupresión, se consideró la posibilidad de un cuadro atípico, como aspergilosis o algún virus que pudo, incluso, causar alteraciones neurológicas. Este caso parece una enfermedad injerto contra huésped en control con un proceso infeccioso mixto bacteriano y viral o bacteriano y micótico secundario a la inmunosupresión.

El hecho de que un paciente se reconstituya hematológicamente, no significa que lo haga inmunológicamente. Esta última puede documentarse luego de 12 o 18 meses, lo que puede explicar las características del timo. Los linfocitos T ya generados por la médula ósea trasplantada migran al timo y hay repoblación; vuelven a formarse los folículos.

En las tres fases del trasplante es indispensable considerar que el paciente y su familia deben estar sujetos a un proceso muy intenso de educación para la salud, porque la detección

temprana y la referencia oportunas, lo mismo que los cuidados y el apego al tratamiento inmunosupresor postrasplante, son factores que intervienen en la aparición de complicaciones y su pronóstico final.

## COMENTARIO FINAL

En la actualidad, en México, la segunda causa de mortalidad en pacientes entre los 4 y 18 años de edad es el cáncer. Así mismo, nuestro país tiene una de las tasas más altas de cáncer pediátrico en el mundo. El Instituto Nacional de Pediatría posee el servicio de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas más grande de la República. En consecuencia, el número de complicaciones que se documentan es elevado. En el caso anterior no sólo se demuestra que no basta que un niño sea trasplantado con éxito en una unidad con experiencia, sino también es necesaria la educación de los padres acerca de los efectos potencialmente mortales que pueden ocurrir. Si a un paciente no se le administra la ciclosporina, se condiciona enfermedad injerto contra huésped y, eventualmente la muerte.

En resumen, se comunica el caso de un niño con leucemia granulocítica crónica que fue tratado inicialmente con imatinib, después con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y que luego inició con enfermedad de injerto contra huésped, lo que lo condujo a la muerte, evento potencialmente evitable con un seguimiento social más estrecho.

## REFERENCIAS

1. Castro-Malespina H, Schaison G, Briere J, Passe S, Pasquier A, et al. Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in children: survival and prognostic features. *Cancer* 1983;52:721.
2. Gartner JG. Thymic involution with loss of Hassall's corpuscles mimicking thymic dysplasia in a child with transfusion-associated graft-versus-host disease. *Pediatr Pathol* 1991;11:449-456.

3. Hughes TP, Hochhaus A, Bradford S, Muller MC, Kaeda JS, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Blood* 2010;116:3758-3765.
4. Lichtman MA. Is There an entity of chemically induced BCR-ABL-positive chronic myelogenous leukemia? *The Oncologist* 2008;13:645-654.
5. Ortiz-Hidalgo C. Notas sobre la historia de la leucemia. *Patología* 2013;51:58-89.
6. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973;1:290-293.
7. Vigneri P, Wang JY. Induction of apoptosis in chronic myeloid leukemia cells through nuclear entrapment of BCR-ABL tyrosin kinase. *Nat Med* 2001;7:228-234.



## La mitosis y su regulación

### RESUMEN

La división celular por mitosis es decisiva para el desarrollo de los organismos y su reproducción; aunado a ello, es necesario que cada nueva célula sea genéticamente idéntica de la que proviene. En los eucariontes esto se logra gracias a mecanismos complejos que aseguran la integridad del material genómico y su segregación apropiada durante la mitosis. La visión tradicional de la mitosis la ha dividido en diferentes etapas que lograron caracterizarse gracias a los estudios morfológicos en células en división; los avances en biología molecular han llevado más allá esta caracterización, de manera que ahora se conoce toda una gama de participantes moleculares. En este artículo se abordarán el proceso de la mitosis celular y molecular y una breve síntesis de los actores moleculares que regulan este proceso.

**Palabras clave:** división celular, mitosis, ciclo celular

## Mitosis and its regulation

### ABSTRACT

Cell division by mitosis is essential for the development of organisms and their reproduction; it is also necessary that each new cell is genetically identical to that from which it comes. In eukaryotes this is achieved by the presence of complex mechanisms that ensure the integrity of genomic material and their proper segregation during mitosis. The traditional view of mitosis has been divided into different stages that were characterized by morphological studies in dividing cells; advances in molecular biology have led beyond this characterization, so that we now know a range of participant molecules. This article will discuss the process of mitosis, both at the cellular and molecular level and a brief summary of the molecular players that regulate this process.

**Key words:** Division celular, Mitosis, Ciclo celular

Alfredo de Jesús Rodríguez-Gómez,<sup>1</sup> Sara Frias-Vázquez<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Citogenética, Departamento de Investigación en Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Recibido: abril, 2013

Aceptado: septiembre, 2013

### Correspondencia

Dra. Sara Frias  
Laboratorio de Citogenética  
Instituto Nacional de Pediatría Insurgentes Sur  
3700-C, 6° piso  
04530 México DF Teléfono y fax: +52 55 10845533,  
10840900, extensión 1436  
sarafrias@biomedicas.unam.mx

### Este artículo debe citarse como:

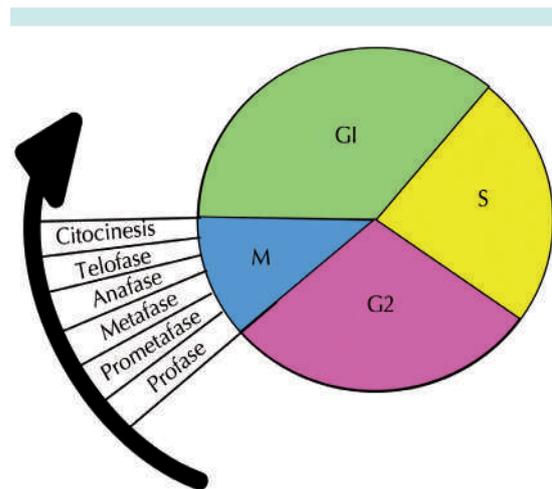
Rodríguez-Gómez AJ, Frias-Vázquez S. La mitosis y su regulación. Acta Pediat Mex 2014;35:55-68.

En los organismos pluricelulares, como el humano, que inician su vida con una célula huevo o cigoto, la división celular mitótica es decisiva para el desarrollo y mantenimiento de los diversos tejidos, órganos y sistemas que lo forman. Las nuevas células originadas por la mitosis son genéticamente idénticas a la célula madre; esto se logra gracias a mecanismos complejos de regulación que aseguran la integridad del material genómico y su segregación apropiada. La serie de eventos que conducen a la división de una célula se conoce como ciclo celular y está constituido por dos fases principales: la interfase y la división celular, que puede ser mitosis o meiosis. La mitosis es el proceso nuclear por el cual los cromosomas replicados se segregan en dos núcleos hijos, generalmente va acompañada de la citocinesis, que es la división del citoplasma y separación física de las dos células hijas.

El proceso mitótico fue descrito primeramente por Flemming, en 1882; su duración es generalmente de menos de una hora, tiempo en el que la célula es capaz de separar su información genética en dos grupos idénticos, que junto con el resto de sus componentes subcelulares serán heredados a las células hijas. Durante la mitosis, la célula se ocupa en una actividad principal, que es la segregación cromosómica y prácticamente detiene el metabolismo, la transcripción y la traducción.<sup>1</sup>

Antes del proceso de mitosis, durante la fase S del ciclo celular, los cromosomas se replican, de manera que en el momento de iniciar la división celular en humanos, cada uno de los 46 cromosomas replicados tendrá dos cromátidas unidas por el centrómero, cada una de ellas representa un cromosoma funcional. Cada cromátida hermana de un cromosoma segrega una célula hija, al igual que las otras 45, y juntas integrarán el "grupo" diploide de 46 cromosomas de la nueva célula. La mitosis se caracteriza por dos

eventos importantes que pueden visualizarse bajo el microscopio de luz: la condensación y la segregación cromosómica. El movimiento cromosómico está mediado por una estructura compuesta primordialmente por microtúbulos: el huso mitótico, que se encarga de alinear a los cromosomas replicados y condensados en el centro de la célula, para así posicionar a las cromátidas hermanas con el cinetocoro de una, apuntando hacia un polo y el de la otra apuntando al polo opuesto; en ese momento se escinde la proteína que mantenía unidos los centrómeros y a las cromátidas hermanas. Aquí el huso mitótico mediante sus microtúbulos cinetocóricos jala las cromátidas hacia polos opuestos. El último paso es la reinstalación de un núcleo interfásico y la división del citoplasma para formar dos células hijas idénticas. Todos estos eventos se realizan en cinco etapas nucleares: profase, prometafase, metafase, anafase, telofase y finalmente se realiza la citocinesis que es la división del citoplasma.<sup>2</sup> (Figura 1)



**Figura 1. La mitosis en el contexto de las distintas fases del ciclo celular.** En un ciclo celular mitótico con duración aproximada de 24 horas, la fase M se desarrolla aproximadamente en una hora, de manera que cada una de las cinco etapas nucleares y la citocinesis tienen lugar en minutos.

## ETAPAS DE LA MITOSIS

### Profase

La transición de interfase a mitosis es la profase. En esta etapa ocurren los siguientes eventos: la cromatina se condensa para formar cromosomas, se forma el huso mitótico y desaparece la envoltura nuclear.

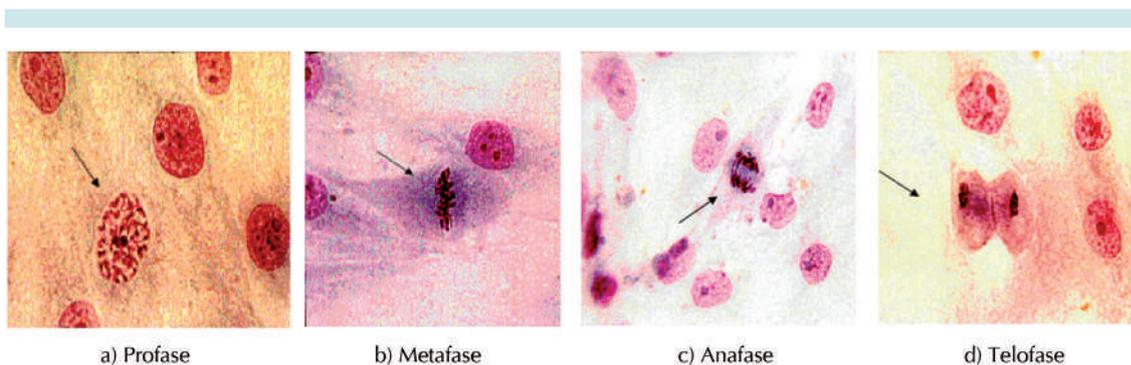
#### 1) Condensación cromosómica

La primera manifestación visible de la división celular es la compactación progresiva de la cromatina nuclear (Figura 2a), para dar lugar a hebras cromosómicas; en este punto los cromosomas se definen como hebras dobles porque ya están replicados; este empaquetamiento es indispensable para que los cromosomas no sufran alteraciones generadas por el estrés mecánico a que son sometidos debido a los movimientos del huso mitótico durante la segregación cromosómica.<sup>2</sup>

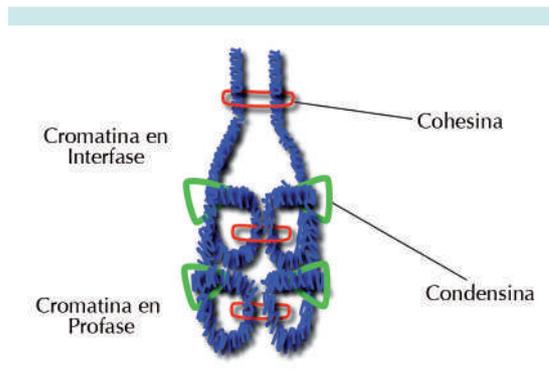
La cromatina que está en fibras de 30 nm en interfase comienza a condensarse por la inter-

vención de un complejo proteico de condensina y de topoisomerasa II, que superenrollan la fibra de 30 nm formando asas de ADN superenrollado a lo largo de cada cromátida. Para mantener unidas a las cromátidas hermanas del cromosoma replicado y condensado, interviene otro complejo proteico llamado cohesina, que mantiene unidas a las dos cromátidas desde que terminaron su replicación en fase S hasta la anafase mitótica. La condensina y la cohesina son estructuras similares que pueden formar anillos que retienen segmentos distantes de cromatina unidos (Figura 3). La cohesina se encuentra a lo largo de los brazos cromosómicos, manteniendo unidas longitudinalmente a las cromátidas hermanas y dando la apariencia de una sola hebra al cromosoma mitótico temprano. También se encuentra uniendo fuertemente a las cromátidas por el centrómero; la cohesina localizada a lo largo de los brazos se separa de la cromatina en profase y la del centrómero se retiene hasta anafase.<sup>3</sup>

La cromatina extendida del núcleo en interfase permite el ingreso de la maquinaria transcripcional; pero durante la mitosis, cuando la cromatina tiene la mayor condensación del ciclo celular,



**Figura 2. Las distintas fases de la mitosis.** Cultivo de fibroblastos en los que se observan: a) Profase-prometáfase: con cromosomas en proceso de condensación y envoltura nuclear desintegrándose. b) Metafase: cromosomas alineados en la placa ecuatorial con mayor condensación. c) Anafase: separación en dos grupos de las cromátidas hermanas. d) Telofase: división citoplásmica y reintegración de las envolturas nucleares para formar dos células hijas. (Fotografía cortesía del Dr. Joaquín Carrillo, Instituto de Hematopatología).



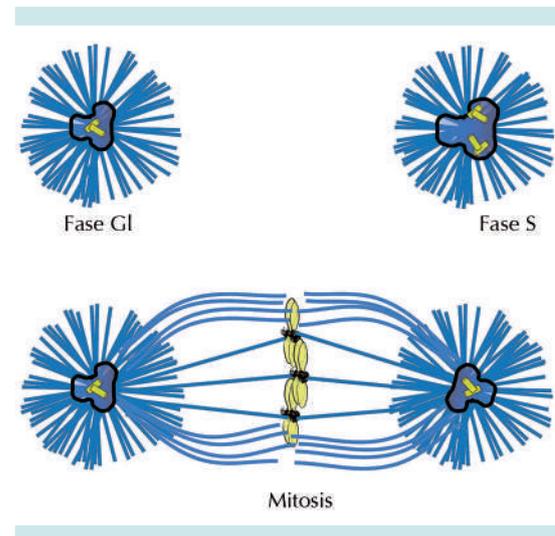
**Figura 3. Empaquetamiento del ADN mediado por los complejos de condensina y cohesina.** La condensina está formada por cuatro subunidades de proteínas SMC 2/4 y proteínas asociadas que se encargan de cerrar o abrir el anillo que unirá longitudinalmente asas de cromatina para condensar cada una de las cromátidas hermanas. La cohesina está formada por cuatro subunidades de SMC 1/3 como si fueran anillos, es regulada por proteínas asociadas de la familia SCC. Ese anillo enlaza la cromatina de las dos cromátidas hermanas y las une para formar un cromosoma mitótico típico. Esta unión es más duradera entre la cromatina del centrómero que entre la cromatina a lo largo de los brazos cromosómicos.

la transcripción se inhibe. Debido a esto, el nucleolo –estructura formada primordialmente por productos de la transcripción del ADN ribosomal y proteínas, desaparece y, en consecuencia, también la traducción se detiene.

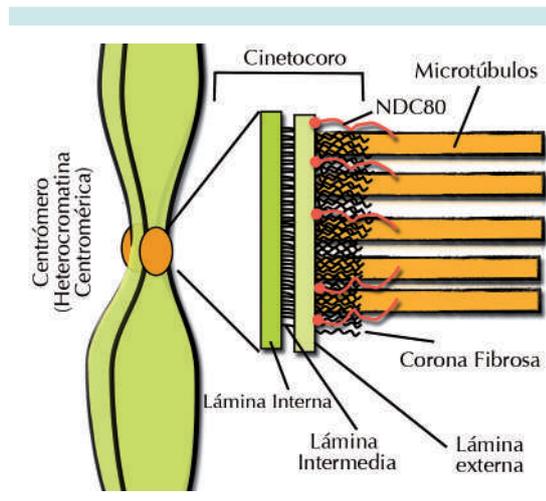
## 2) Formación del huso mitótico

Los microtúbulos del citoesqueleto de interfase se desensamblan debido a modificación de proteínas asociadas con microtúbulos o MAPs; los microtúbulos se reorganizan para contribuir a la formación del huso mitótico. Esta nueva organización de los microtúbulos se inicia por la escisión de una estructura duplicada en fase S del ciclo celular llamada centrosoma; cada uno de los dos centrosomas consta de dos centriolos posicionados en ángulo recto uno del otro, rodeados por una matriz proteica. Durante la

profase, el primer paso para formar el huso mitótico es la aparición o nucleación de microtúbulos alrededor de los centrosomas que forman una especie de estrella, integrando así los ásteres, cuyos microtúbulos tienen un extremo menos (-) asociado al centrosoma y un extremo más (+) al cual se adicionan dímeros de tubulina a mayor velocidad. Cada áster migra a posiciones opuestas dentro de la célula, estableciendo así los polos celulares a partir de donde se formará un huso mitótico bipolar (Figura 4). Los microtúbulos de los ásteres continúan creciendo por sus extremos + hasta que algunos de ellos, los llamados microtúbulos cinetocóricos, encuentran el cinetocoro de una de las dos cromátidas hermanas de un cromosoma, en donde quedan anclados a proteínas del cinetocoro, específicamente de la corona fibrosa con ayuda de otras proteínas, como Ndc80, CENP-E-kinesina y dineína (Figura 5). Los microtúbulos del polo opuesto harán contacto con la otra cromátida hermana del mismo cromosoma. Los microtúbulos que no encontraron un cinetocoro se



**Figura 4. Papel de los centrosomas en la formación del huso mitótico.** Los centriolos que se encuentran en pares, se duplican durante la interfase, en la fase S, y se integran los centrosomas que durante la mitosis establecerán los polos del huso mitótico.



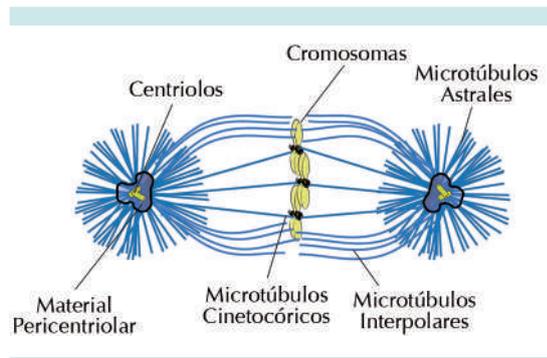
**Figura 5. Estructura del cinetocoro.** Está compuesto por tres láminas proteicas: una interna, una media y una externa en la que se extienden proteínas fibrosas que integran la corona fibrosa. La proteína Ndc80 se encarga de mantener unidos los microtúbulos a la capa externa del cinetocoro mientras se realiza la despolimerización de tubulina por kinesinas.

llaman microtúbulos interpolares, continúan creciendo por su extremo + hasta que se encuentran y se superponen con los extremos + de los microtúbulos del polo contrario quedando así un huso mitótico funcional, con tres tipos de microtúbulos: los microtúbulos astrales, los microtúbulos cinetocóricos y los microtúbulos interpolares (Figura 6).<sup>4</sup>

Existen dos tipos de mitosis: las dependientes y las independientes de centrosomas; en las segundas la nucleación de los microtúbulos se origina en los cinetocoros y es muy probable que aun en las células con centrosomas funcionales haya también nucleación de microtúbulos desde el cinetocoro de las cromátidas.<sup>5</sup>

### 3) Desaparición de la envoltura nuclear y fragmentación del aparato de Golgi

Para que los microtúbulos cinetocóricos interactúen con los cromosomas, la envoltura nuclear



**Figura 6. Diferentes tipos de microtúbulos en el huso mitótico.** Los microtúbulos astrales rodean a los centriolos, tienen su extremo en la periferia del material pericentriolar y su extremo positivo es el que irradia hacia todas direcciones. Los microtúbulos cinetocóricos son los microtúbulos que se encuentran asociados por su extremo positivo a los cinetocoros de las cromátidas hermanas, cada una de ellas tiene un haz de microtúbulos cinetocóricos que apunta a extremos opuestos. Los microtúbulos interpolares crecen por sus extremos positivos sin encontrar un cinetocoro hasta que se superponen con otro microtúbulo interpolar.

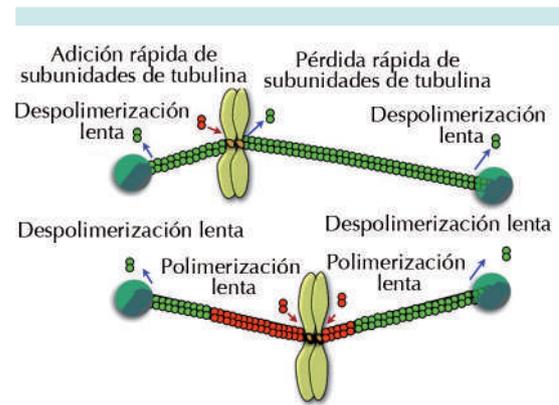
debe desaparecer; esto se realiza por fragmentación debido a la interacción del complejo ciclina B-Cdk1 con elementos de cada uno de los tres componentes de la envoltura: a) las membranas nucleares, b) los poros nucleares y c) la lámina nuclear.<sup>6</sup> Es probable que los fragmentos resultantes en forma de vesículas se dispersen a través de la célula mitótica o, bien, que se integren a fragmentos de retículo endoplásmico. De manera similar, el aparato de Golgi se desintegra en pequeñas vesículas cuyo destino es similar al de la envoltura nuclear. En cualquiera de los dos casos, las vesículas independientes o bien asociadas al retículo endoplásmico, se segregarán a las células hijas y volverán a integrar sus estructuras originales dentro de ellas. El retículo endoplásmico podría no fragmentarse hasta vesículas y, simplemente, segregarse en fragmentos de éste hacia las dos células hijas. Otros componentes membranosos, como las mitocondrias, lisosomas y peroxisomas no se disgregan y, simplemente,

se segregan de manera generalmente simétrica a las células hijas.<sup>7</sup>

### Prometafase

Esta segunda fase se caracteriza por un movimiento activo que dirige a los cromosomas al ecuador celular. El inicio de la prometafase se reconoce por la interacción del huso mitótico con los cromosomas duplicados debido a la disolución de la envoltura nuclear, después de esto se inician los movimientos cromosómicos.<sup>8</sup>

Los extremos + de los microtúbulos de los ásteres se mueven mediante polimerización hacia el centro de la célula buscando cromosomas en un movimiento que se piensa que es al azar y cuando hacen contacto con un cinetocoro se estabilizan; eventualmente, el cinetocoro de la otra cromátida, hermana del mismo cromosoma, se une también a un grupo de microtúbulos que provienen del polo opuesto. Se ha propuesto también que los cinetocoros no atrapados pueden iniciar, por sí mismos, una nucleación de microtúbulos. De una u otra manera los cromosomas llegan a tener sus dos cinetocoros conectados cada uno a microtúbulos que provienen de polos opuestos; en ese momento los microtúbulos jalen y empujan al cromosoma mediante polimerización-despolimerización de tubulina con la ayuda de proteínas motor tipo cinesinas y dineínas. Debido a que los dos polos atraen al mismo cromosoma a través de sus dos cinetocoros —que permanecen unidos por medio de la cohesina— se inicia un estado en el que se empiezan a equilibrar las fuerzas de tracción de cada polo, polimerizando más activamente el extremo + de los microtúbulos asociados al cinetocoro que se encuentra más cercano a su polo y acortando los microtúbulos asociados al polo más lejano (Figura 7). El acortamiento o elongación de los microtúbulos obedece a las diferencias en las fuerzas de tensión en los cinetocoros. Con estos movimientos se alcanza



**Figura 7. Polimerización-despolimerización de microtúbulos para formar la placa metafásica.** Los cinetocoros de cada una de las dos cromátidas de los cromosomas se asocian a microtúbulos que provienen de polos opuestos del huso mitótico, generalmente en un sitio acéntrico, por lo que para llevarlos al centro del huso y formar la placa metafásica los microtúbulos más cortos polimerizan rápidamente hasta el momento en que se alcanza un balance de longitud; cuando esto ocurre, los cromosomas se encuentran en el ecuador celular y orientados de tal manera que al escindirse los centrómeros, la fuerza de tracción lleva a un grupo cromosómico completo hacia un polo y al otro grupo, al polo opuesto.

la congregación, que es la reunión de todos los cromosomas en el ecuador celular, posicionados ahí por el equilibrio de las fuerzas de tracción de los polos opuestos del huso. La congregación cromosómica marca el fin de la prometafase y el inicio de la metafase.<sup>4,8</sup>

### Metafase

La condensación cromosómica iniciada en la profase continúa, por lo que los cromosomas metafásicos se observan con una cromatina perfectamente empaquetada que le permite al material genético mantener su integridad durante el estrés mecánico de los movimientos de anafase.<sup>2</sup> En esta etapa es en la que generalmente se realizan los estudios cromosómicos, debido a que su morfología es muy clara.



Los cromosomas, movidos por el huso mitótico, se colocan en el centro, entre los dos ásteres y forman la llamada placa metafásica (Figura 2b) en la que los cromosomas se posicionan de tal manera que los cinetocoros de cada cromátida hermana están orientados hacia los polos opuestos.<sup>2</sup> Mantener a los cromosomas en el ecuador celular implica un equilibrio entre las fuerzas de los microtúbulos que tienden a mover a los cinetocoros hacia los polos opuestos, de manera que posicionarlos en el centro implica una gran cantidad de energía. La energía de los movimientos cromosómicos proviene de la polimerización-despolimerización de los microtúbulos en los que se utiliza la conversión de GTP a GDP y de las proteínas motoras en las que se utiliza la conversión de ATP a ADP.<sup>4</sup>

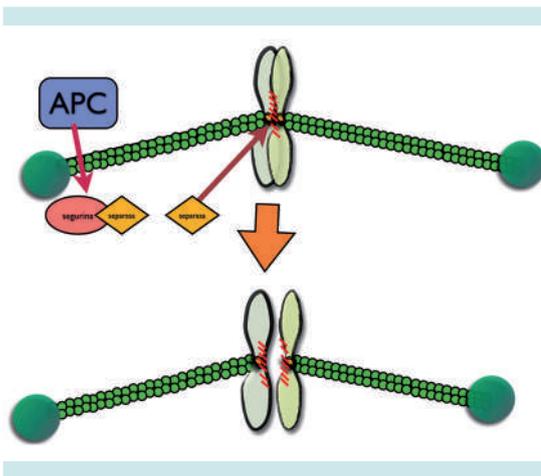
En cada cinetocoro se pueden anclar entre 20-30 microtúbulos que ejercen fuerza de tracción hacia el polo del que provienen, por lo que la placa metafásica se mantiene por el equilibrio entre las fuerzas opuestas de los polos sobre los cromosomas, que mantienen juntas a sus cromátidas hermanas por la cohesina centromérica, de manera que cuando esta proteína se retira del centrómero, la metafase termina y se inicia la anafase con la migración de las cromátidas hermanas a polos opuestos.<sup>9,10</sup>

### Anafase

Una vez que todos los cromosomas se encuentran en el ecuador formando la placa metafásica, los centrómeros, que mantenían unidas a las cromátidas hermanas, se escinden permitiendo que cada cromátida migre hacia el polo que estaba encarando, iniciándose así la anafase, que se divide en anafase A y anafase B. Los movimientos de la anafase A corren a cargo, principalmente, de los microtúbulos cinetocóricos que se acortan por despolimerización en ambos extremos de tubulina, con intervención de cinesinas (familia 13); esto permite jalar

hacia los polos celulares a los cromosomas sencillos —a los que llamamos cromátidas hermanas cuando se encuentran unidas por el centrómero—, dividiendo el genoma replicado en dos grupos cromosómicos diploides, con 46 cromosomas sencillos cada uno. En la anafase B intervienen los microtúbulos interpolares que se encargan de alejar los dos grupos cromosómicos mediante un incremento en la longitud del huso mitótico (Figura 2c).<sup>2</sup>

La anafase A se inicia cuando el complejo promotor de anafase (APC) unido a CDC20 induce la escisión del centrómero, dejando libres a las cromátidas hermanas para que cada una migre hacia polos opuestos. El mecanismo de acción de APC-CDC20 es ubiquitinar una proteína llamada segurina,<sup>11,12</sup> que la envía a destrucción por el proteasoma y con la destrucción de la segurina queda libre una proteína llamada separasa, que es una proteasa, que actúa sobre la cohesina, el complejo que mantiene unidas a las cromátidas hermanas. En el momento en que la cohesina se retira del centrómero existe un cambio de tensión sobre los cinetocoros, lo que activa una despolimerización de tubulina en ambos extremos + y - de los microtúbulos cinetocóricos; al acortarse, jalar a los cromosomas unidos a ellos hacia los centrosomas ubicados en los polos celulares (Figura 8).<sup>11,12,13</sup> Durante la anafase B, los dos grupos de cromosomas ya colocados en los polos son alejados uno de otro por la intervención de los microtúbulos polares, que despolimerizan dímeros de tubulina en sus extremos - y polimerizan activamente en sus extremos + dirigidos al centro celular; estos microtúbulos crecen tanto que los extremos se cruzan y continúan desarrollándose en direcciones opuestas. Gracias a la intervención de proteínas motoras asociadas con microtúbulos, los segmentos superpuestos de los microtúbulos polares comienzan un proceso de deslizamiento “en reversa” hacia los polos, que hace que el huso mitótico en total se haga muy largo y separe



**Figura 8. Anafase A.** Durante la anafase A, el complejo APC envía para su destrucción a la segurina, que a su vez libera a la proteína separasa. La separasa actúa sobre la cohesina que mantiene unidas las dos cromátidas por el centrómero, en el cromosoma en metafase colocado en el ecuador celular. Liberar a la cohesina implica la separación de las cromátidas que ceden a las fuerzas de los microtúbulos cinetocóricos por despolimerización de ambos extremos jalen a los cromosomas hacia los polos.

de esta manera a los dos grupos de cromosomas, que habían arribado a los polos en anafase A.<sup>2,12</sup>

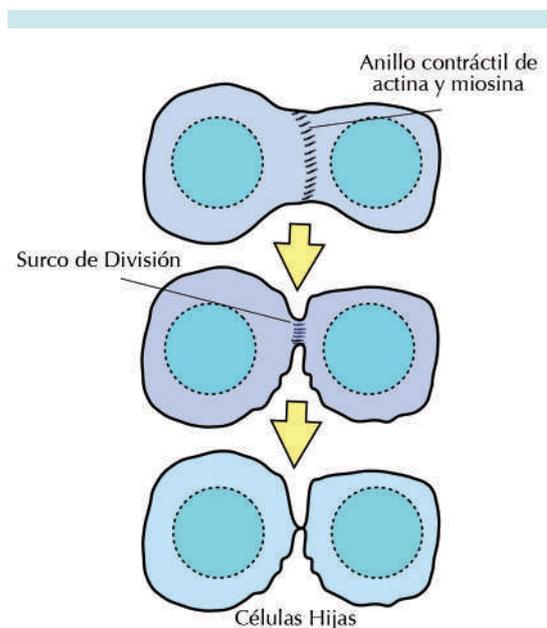
### Telofase

En la telofase, los microtúbulos cinetocóricos desaparecen y los cromosomas quedan libres en ambos extremos celulares. En ese momento, los cromosomas comienzan a descondensarse y la envoltura nuclear se reintegra. Durante la telofase tardía los cromosomas empiezan a transcribir y se restablece el nucleolo, marcando el término de la mitosis.<sup>2</sup> (Figura 2d)

### Citocinesis

Es la última etapa de la división celular; en ella el citoplasma se divide para dar lugar a dos células hijas completamente independientes. Sin em-

bargo, la citocinesis empieza desde la anafase, cuando se forma, inmediatamente por debajo de la membrana plasmática a nivel del ecuador celular, un cinturón de proteínas filamentosas, principalmente actina y miosina que se contraen y dan lugar a un surco de división. Éste se va haciendo progresivamente más profundo, hasta que la cintura que se forma llega a tocar los microtúbulos que aún quedan remanentes del huso mitótico; todo este conjunto de proteínas se conoce como cuerpo medio. Finalmente, la célula se estrangula y da lugar a dos células hijas (Figura 9).<sup>14</sup>



**Figura 9. Establecimiento del surco de división con la intervención de las proteínas actina y miosina II.** La asociación actina-miosina se inicia inmediatamente por debajo de la membrana plasmática y en dirección perpendicular al centro del huso mitótico. Durante la citocinesis este anillo contráctil va estrangulando la célula que ya contiene dos núcleos hijos, por en medio de éstos, hasta que queda sólo un cuerpo medio formado por microtúbulos remanentes del huso mitótico y lo último del anillo de actina-miosina. Finalmente se separan las dos células hijas.

## REGULACIÓN MOLECULAR DE LA MITOSIS

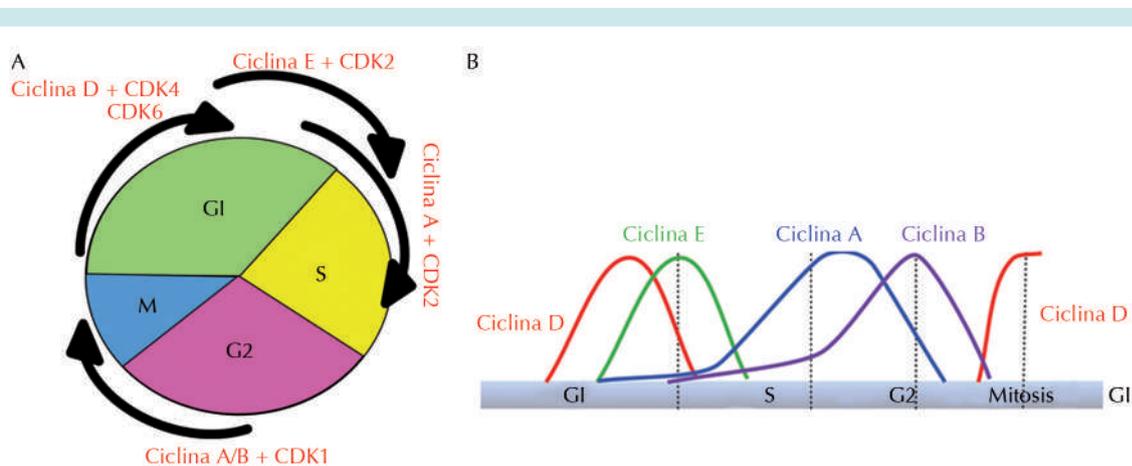
### El ciclo celular se regula gracias a un patrón de ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas (CDKs)

Para su estudio, el ciclo celular puede dividirse en dos etapas: la interfase, integrada por las fases G1, S y G2, y la fase M, durante la que sobrevienen la segregación cromosómica y la citocinesis. Para que una célula avance a lo largo de las fases del ciclo celular y, finalmente, pueda segregarse su material genético, se requiere una regulación muy fina, que se caracteriza por la actividad de las CDKs (cinasas dependientes de ciclina), que actúan como cinasas de otras proteínas reguladoras del ciclo celular, y marcan de este modo la progresión de una fase del ciclo a otra. Estas cinasas alcanzan su forma activa en un complejo heterodimérico con una ciclina reguladora (Figura 10a). La expresión de las ciclinas es un factor limitante para la activación de las CDKs. En general, los niveles de ciclinas están determinados por control transcripcional y su proteólisis a través del sistema de ubiquitina-proteosoma.<sup>15,16</sup> La expresión de la ciclina D1 es necesaria durante la fase G1 para estimular

la entrada de las células al ciclo celular y sus concentraciones permanecen altas mientras haya agentes mitogénicos. La ciclina E se requiere en fase G1 después de la intervención de la ciclina D1 y alcanza su máxima expresión en la transición G1/S, lo que la vuelve necesaria para la entrada a la fase de síntesis. La ciclina A se requiere para el inicio de S y la transición de G2/M, mientras que la ciclina B regula la entrada y salida de mitosis (Figura 10b).<sup>15,16</sup>

### El punto de control de G2 regula la entrada a mitosis

Después de la síntesis del ADN, y para reducir la acumulación de errores genéticos, las células monitorean que el ADN haya sido replicado correctamente, si detecta algún error, el ciclo celular se detiene, y si no detecta errores, la célula progresará hacia mitosis. Este punto de control se denomina G2 (o G2/M). Cuando en el ADN existe daño se activan las cinasas ATM (mutado en ataxia telangiectasia) y ATR (relacionado con ATM y Rad3). La primera detecta rompimientos de cadena doble en el ADN; mientras que la segunda, detecta rompimientos de cadena sencilla.<sup>17</sup> Las cinasas ATM/ATR propagan la señal



**Figura 10.** Patrón de actividad de las CDKs y las ciclinas a lo largo del ciclo celular.

de alerta, apoyadas por las proteínas mediadoras del punto de control, que incluyen a MDC1 (mediador 1 del punto de revisión de daño al ADN; también conocido como NFB1), 53BP1 (proteína 1 de unión a p53) y BRCA (proteína del cáncer de mama). Además, se requiere de las cinasas transductoras CHK1 y CHK2.<sup>18-21</sup> ATM/ATR fosforilan a la histona H2AX ( $\gamma$ -H2AX) y esto marca la región de la cromatina que flanquea cada rompimiento, a su vez la  $\gamma$ -H2AX permite el agrupamiento de las proteínas reparadoras en el sitio del daño. Los mediadores 53BP1, MDC1 y BRCA funcionan como un puente molecular entre la histona  $\gamma$ -H2AX y las proteínas del complejo reparador MRN (MRE11, RAD50, NBS1). El complejo MRN, ya en el sitio del daño, lleva a cabo la reparación del rompimiento de doble cadena de la hebra del ADN mediante recombinación homóloga.<sup>17,18</sup> Las células evitan que se llegue a la mitosis con daño cromosómico, de manera que mientras se efectúa la reparación del ADN, el punto de control de G2 bloquea la actividad del factor promotor de la mitosis (MPF), compuesto por la ciclina B y la CDK1. La actividad del MPF puede ser inhibida por la señalización a través de ATM/ATR, mediante dos actividades principales:

1. Las cinasas de la familia de p38 pueden inhibir a las fosfatasa CDC25; estas últimas activan al complejo MPF en el límite de las fases G2/M, por lo que al ser inhibidas no se entra a mitosis.
2. Las cinasas CHK1/CHK2 pueden activar a WEE1, que es un regulador negativo del complejo MPF, o bien activar secuencialmente a p53 y a GADD45, un secuestrador de ciclina B. De este modo, se evita que la ciclina B entre al núcleo y no se forma el complejo MPF.<sup>15,22</sup>

### 2.3. La transición G2/M (entrada a mitosis)

La progresión de la fase G2 hacia M se debe a la activación del complejo MPF, cuya actividad

se mantiene de la profase hasta la metafase. El complejo MPF fosforila aproximadamente 70 sustratos mitóticos que actúan en la separación de los centrosomas, la fosforilación y activación de enzimas reguladoras de la condensación de la cromatina, fosforilación de la histona H1, ruptura de la envoltura nuclear y reorganización del citoesqueleto de microtúbulos y de actina para realizar la mitosis.<sup>23,24</sup> La actividad del complejo MPF se regula a dos niveles; el primero es transcripcional por la proteína p53, que mantiene la transcripción y, por lo tanto, la presencia de CDK1 estable durante todo el ciclo celular y la de ciclina B desde finales de la fase S. El segundo nivel de regulación de la actividad de MPF es por modificaciones postraduccionales, específicamente por fosforilación inhibitoria y activadora; en la fase G2 se realizan fosforilaciones inhibitorias sobre la CDK1 por las cinasas MYT y WEE1 y, posteriormente, la fosfatasa CDC25 libera la inhibición a CDK1;<sup>15,25</sup> esto, junto con una fosforilación activadora sobre la misma CDK1, realizada por CAK (cinasa activadora de CDK, un heterodímero de ciclina H y CDK7), conduce a la célula a entrar a mitosis.

La actividad promotora de mitosis de CDK1 puede inhibirla directamente el gen supresor de tumor p21 (Cip1/Waf1). En relación con la ciclina B, se requiere una fosforilación para cambiar su localización subcelular de citoplasma a núcleo en las etapas tempranas de la mitosis. La salida de metafase se caracteriza por la caída crítica de las concentraciones de complejo MPF debido a su destrucción.<sup>15, 22</sup>

Cuando la célula ha pasado el punto de control de la fase G2, sus cromosomas duplicados inician el proceso de condensación, gracias a los complejos de condensina I y II, que funcionan empaquetando la cromatina del estado interfásico a cromosoma mitótico, para que pueda ser segregada apropiadamente entre las células hijas.<sup>26-29</sup> En el complejo condensina

I se encuentran las proteínas SMC (*Structural maintenance of chromosome*) con actividad de ATPasa, como SMC2/CAP-E y SMC4/CAP-C, y proteínas no SMC, como CAP-G y CAP-H.<sup>30,31</sup> El complejo condensina II consiste de las subunidades SMC2 y SMC4 y las proteínas hCAP-D3, hCAP-G2 y hCAP-H2.<sup>32,33</sup> Al parecer, el complejo I funciona en prometáfase y el complejo II en profase temprana.<sup>31</sup> Durante el empaquetamiento, las cromátidas hermanas permanecen unidas gracias a las cohesinas, que se cargan en los cromosomas en la fase G1 tardía/S temprana y se mantienen hasta que se alcanza la biorientación de las cromátidas en metafase.<sup>29</sup> El proceso de condensación de los cromosomas y la entrada a mitosis pueden revertirse en presencia de estrés o condiciones no óptimas para la división celular, gracias a la activación de las proteínas del punto de control de antefase.<sup>29,32-38</sup> Las proteínas involucradas en ese proceso comienzan apenas a ser descritas, pero CHFR (*Checkpoint with FHA and RING domains*) y la cinasa p38 ya se consideran parte esencial del proceso. CHFR es una ligasa de ubiquitinas que se acumula en respuesta a microtúbulos dañados y tiene entre sus blancos a proteínas importantes para la progresión mitótica, como Aurora A y PLK1, que son marcadas para su destrucción por medio del sistema ubiquitina-proteosoma; de este modo, se retrasa la progresión mitótica.<sup>35,36</sup> Por otra parte, la cinasa p38, que se activa en caso de daño por radiación ultravioleta o alteración de la estructura de la cromatina evita la entrada a mitosis. Se ha especulado que el blanco inhibitorio del punto de control de la antefase es el complejo de condensina II.<sup>29,34,37</sup>

#### 2.4. El punto de control de metafase

Entre los puntos de control especializados en detener la progresión mitótica, el más estudiado y, quizá el principal, es el conocido como SAC (Spindle Assembly Checkpoint) o punto de control mitótico. El SAC se activa en cada ciclo

celular inmediatamente después de la entrada a mitosis y funciona retrasando la entrada a anafase hasta que todos los cromosomas están correctamente anclados en la placa metafásica, biorientados y con tensión adecuada.<sup>38</sup>

Cuando el alineamiento de los cromosomas satisface al SAC se procede a la segregación de los cromosomas. Este proceso se inicia cuando el cofactor proteico CDC20 se une y activa al complejo promotor de la anafase/ciclosoma (APC/C), que tiene función de ligasa de ubiquitinas. Cuando el APC/C se activa, transfiere tres ubiquitinas a la ciclina B1 y a la proteína segurina, marcándolas de este modo para su degradación vía proteosoma 26S. La segurina es importante porque se encarga de mantener secuestrada a la proteasa separasa; cuando ésta es liberada, gracias a la degradación de la segurina, tiene lugar la degradación de la cohesina que mantiene unidas a la cromátidas hermanas. La degradación de la cohesina permite la segregación cromosómica, mientras que la degradación de la ciclina B1 tiene como resultado la inactivación de la CDK1; gracias a esto se consigue salir de mitosis.<sup>38,39</sup> Cuando el alineamiento de los cromosomas no satisface al SAC, la señal proveniente de cinetocoros no anclados induce el reclutamiento de proteínas del punto de control, como MAD2 (deficiente en la detención mitótica), BUB3 (gemación no inhibida por benzimidazol) y BUBR1 (relacionado con BUB). Esta señal conduce a la formación de dos complejos independientes, uno compuesto por BUB3/BUBR1 y el otro por C-MAD2/CDC20. La unión de estos dos complejos dará lugar al MCC (complejo mitótico de control), en el que ya ha quedado secuestrado CDC20, inhibiendo así la activación del complejo APC/C. De este modo, la segurina no será marcada para su degradación, la separasa no se liberará y los cromosomas no segregarán hasta que los requerimientos del SAC se satisfagan.<sup>39-41</sup> A pesar del alto grado de especialización del SAC, éste

no es capaz de reconocer las uniones erróneas entre el cinetocoro y los microtúbulos, conocidas como uniones merotéticas; sin embargo, estas últimas pueden repararse gracias a la actividad del complejo CPC (Chromosome Passenger Complex). El complejo CPC está formado por las proteínas SUR (survivina), BOR (borealina), INCENP (proteína centromérica) y AurB (aurora cinasa B) y hasta ahora es el mejor candidato para ser el complejo sensor de tensión de las uniones al cinetocoro. La actividad de AurB es primordial porque detecta y desestabiliza las uniones erróneas entre los microtúbulos y los cinetocoros, tales como uniones sintéticas y merotéticas, de este modo genera cinetocoros no anclados que son detectados por el SAC y se conduce a la detención de la mitosis. Al llegar a anafase, la AurB se desplaza de la región centromérica. Durante la prometáfase, CDC20 y todas las proteínas del SAC se concentran en los cinetocoros, gracias al reclutamiento efectuado por las cinasas BUB1, MPS1 y AurB, pero se activan ante las señales de cinetocoros no anclados.<sup>38,40-42</sup> Para el silenciamiento del SAC se han propuesto varios mecanismos. El primero consiste en retirar, por medio de la dineína, a las proteínas del SAC en los microtúbulos correctamente anclados; el segundo es el de silenciamiento, que ocurre cuando la proteína CENP-E se une a los microtúbulos e inhibe la actividad cinasa de BUBR1; el tercer proceso de silenciamiento es el mediado por la unión inhibitoria de p31-COMET a MAD2-CDC20 e, incluso, la degradación de los componentes del SAC por el sistema de ubiquitina-proteosoma mediada por el complejo APC/C.<sup>43,44-46</sup>

La progresión a través de mitosis no sólo está regulada por los puntos de control sino que también está íntimamente relacionada con la actividad del APC/C, que en la mitosis tardía se asocia con CDH1 y permanece activa a través de la fase G1 siguiente. APC/C-CDC20 degrada a la ciclina B y a la cohesina cuando todos los

cromosomas han hecho contacto con el huso bipolar y se mueven a través de la placa metafásica, lo que conduce a la separación de las cromátidas hermanas. Por su parte, el complejo APC/CDH1 marca para degradación a las cinasas tipo polo 1 (PLK1), aurora A, survivina, NEK2, CDC20 y SKP2 durante la anafase y durante la fase G1 siguiente. Los niveles de CDH1 permanecen relativamente constantes durante todo el ciclo celular y su actividad es regulada sobre todo a través de las fosforilaciones dependientes del ciclo celular. La fosforilación de CDH1 por las CDKs durante S, G2 y M temprana inhibe su unión a APC/C, mientras que su desfosforilación en la fase M tardía permite su unión a APC/C y la activación del complejo<sup>15</sup> (Figura 8).

## 2.5. Regulación de la citocinesis

La citocinesis no debe ocurrir sino hasta que la separación de los cromosomas se ha completado. En general, se considera que la ejecución apropiada de la citocinesis recae en la organización estructural celular y no en moléculas difusibles; sin embargo, estudios recientes han encontrado que las deficiencias en la cinasa CHK1 pueden tener como consecuencia errores en la segregación cromosómica, regresión de la citocinesis y binucleación. Asimismo, esta deficiencia correlaciona con una localización errónea de las proteínas AurB y CHK1, que se acumulan en el surco de segmentación para facilitar la producción de dos células hijas. Esto pone de manifiesto que las proteínas que regulan los puntos de control del ciclo celular también pueden tener funciones importantes durante la segregación cromosómica y la citocinesis.<sup>47</sup>

## 2.6. Modificaciones covalentes de las histonas durante la mitosis

Las histonas son un grupo de proteínas conservadas que tienen un papel crítico en el empaquetamiento del ADN de las células

eucariontes. Hay cuatro tipos de histonas nucleosomales, H2A, H2B, H3 y H4, y la histona H1, de unión al ADN espaciador. Las histonas poseen funciones regulatorias que se llevan a cabo gracias a las modificaciones covalentes de los residuos de aminoácidos de sus colas.<sup>48</sup> Se han descrito muchos tipos de modificaciones en las histonas, que incluyen fosforilación, acetilación, metilación, ubiquitinación y sumoilación. Las diferentes combinaciones de modificaciones histónicas se han propuesto como un código que identifica diferentes estados funcionales de la cromatina; estos códigos poseen un papel relevante en la regulación epigenética de la expresión de los genes. Estas modificaciones también son relevantes para el proceso mitótico.<sup>48,49</sup> La fosforilación de H3S10 (serina 10 de la histona 3) y H3S28 (serina 28 de la histona 3) se requiere para la condensación de los cromosomas y su segregación. La metilación de H3K9 (lisina 9 de la histona 3) promueve la formación de heterocromatina e inhibe la fosforilación de H3S10 y, viceversa, lo que indica una interacción entre estas dos modificaciones. La fosforilación de H3S10 evita la unión de la proteína HP1 (proteína formadora de heterocromatina) que se disocia de la cromatina durante la mitosis; cuando ocurre la desfosforilación de H3S10 la proteína HP1 puede unirse a cromatina.<sup>49,50,51</sup> Al parecer, la ubiquitinación de la histona H2A inhibe la actividad de la aurora A en etapas que no sean la mitosis, mientras que su desubiquitinación se requiere para que la H3S10 se fosfore y ocurra la segregación cromosómica. Durante la división celular, la acetilación y la metilación de histonas son eventos antagónicos, con disminución de la acetilación e incremento de la metilación durante el proceso.<sup>52</sup>

## REFERENCIAS

1. Salaün P, Rannou Y, Prigent C. Cdk1, PLKs, Auroras, and NEKs: the mitotic bodyguards. *Adv Exp Med Biol* 2008; 617: 41–56.
2. Walczak CE, Cai S y Khodjakov A. Mechanisms of chromosome behaviour during mitosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11: 91-102.
3. Hirano T. At the heart of the chromosome: SMC proteins in action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 311-322.
4. Sharp DJ, Rogers GC, Scholey JM. Microtubule motors in mitosis. *Nature* 2000; 407: 41-47.
5. Oegema K, Hyman AA. Cell division (January 19, 2006). WormBook, ed. The *C. elegans* Research Community, WormBook, doi/10.1895/wormbook.1.72.1, <http://www.wormbook.org>.
6. Güttinger S, Laurell E, Kutay U. Orchestrating nuclear envelope disassembly and reassembly during mitosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 178-191.
7. Pecot MY, Malhotra V. Golgi membranes remain segregated from the endoplasmic reticulum during mitosis in mammalian cells. *Cell* 2004; 116:99–107.
8. Wittmann T, Hyman A, Desai A. The spindle: a dynamic assembly of microtubules and Motors. *Nat Cell Biol* 2001; 3:28-34.
9. Lampert F, Westermann S. A blueprint for kinetochores — new insights into the molecular mechanics of cell division *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12:407-412.
10. Akiyoshi B, Sarangapani KK, Powers AF, Nelson CR, Reichow SL, Arellano-Santoyo H, Gonen T, et al. Tension directly stabilizes reconstituted kinetochore-microtubule attachments *Nature* 2010; 468: 576-581.
11. Acquaviva C, Pines J. The anaphase-promoting complex/cyclosome: APC/C. 2006. *Journal of Cell Science* 2006; 119: 2401-4.
12. Sullivan M, Morgan DO. Finishing mitosis, one step at a time. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 894-903.
13. Pines J. Mitosis: a matter of getting rid of the right protein at the right time. *Trends Cell Biol* 2006; 16: 55-63.
14. Norden C, Mendoza M, Dobbelaere J. The NoCut Pathway Links Completion of Cytokinesis to Spindle Midzone Function to Prevent Chromosome Breakage. 2006 *Cell* 125: 85–98.
15. van den Heuvel, S. Cell-cycle regulation (September 21, 2005), WormBook, ed. The *C. elegans* Research Community, WormBook, doi/10.1895/wormbook.1.28.1, <http://www.wormbook.org>.
16. Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 153- 166.
17. Branzei D, Foiani M. Regulation of DNA repair throughout the cell cycle *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 3: 297- 308.
18. Reinhardt HC, Yaffe MB. Kinases that control the cell cycle in response to DNA damage: Chk1, Chk2, and MK2. *Curr Opin Cell Biol* 2009; 21:245–255.
19. Kitagawa R, Bakkenist CJ, McKinnon PJ, Kastan MB. Phosphorylation of SMC1 is a critical downstream event in the ATM–NBS1–BRCA1 pathway. *Genes Dev* 2004; 18: 1423–38.

20. Shibata A, Barton A, Noon AT, Dahm K, Deckbar D, Goodarzi AA, Löbrich M, Jeggo PA. Role of ATM and the Damage Response Mediator Proteins 53BP1 and MDC1 in the Maintenance of G2/M Checkpoint Arrest. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 3371–83.
21. Stucki M, Jackson SP. MDC1/NFBD1: a key regulator of the DNA damage response in higher eukaryotes. *DNA Repair (Amst)* 2004; 3: 953–7.
22. Kastan MN, Bartek J. Cell-cycle checkpoints and cancer. *Nature* 2004; 432:316–23.
23. Nigg EA. Mitotic kinases as regulators of cell division and its checkpoints. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2:21–32.
24. Löbrich M, Jeggo P. The impact of a negligent G2/M checkpoint on genomic instability and cancer induction *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 861– 869.
25. Malumbres M, Barbacid M. Mammalian cyclin-dependent kinases. *Trends Biochem. Sci.*, 2005; 30, 630–41.
26. Belmont AS. Mitotic chromosome structure and condensation. *Curr Opin Cell Biol* 2006; 18:632–8.
27. Hirano T. Condensins: organizing and segregating the genome. *Curr Biol* 2005; 15:265–75.
28. Hirota T, Gerlich D, Koch B, Ellenberg J, Peters JM. Distinct functions of condensin I and II in mitotic chromosome assembly. *J Cell Sci* 2004;117:6435–45.
29. Chin FC, Yeong MF. Safeguarding entry into Mitosis: the Antephase Checkpoint. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 22–32.
30. Hagstrom KA, Meyer BJ. Condensin and cohesin: more than chromosome compactor and glue. *Nat Rev Genet* 2003; 4:520–34.
31. Hirano T. At the heart of the chromosome: SMC proteins in action *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 311– 322.
32. Ono T, Fang Y, Spector DL, Hirano T. Spatial and temporal regulation of condensins I and II in mitotic chromosome assembly in human cells. *Mol Biol Cell* 2004;15:3296–308.
33. Yeong FM, Hombauer H, Wendt KS, Mudrak I, Mechtler K, Loregger T, Marchler-Bauer A, Tanaka K, Peters JM, Ogris E. Identification of a subunit of a novel Kleisin-beta/SMC complex as a potential substrate of protein phosphatase 2A. *Curr Biol* 2003; 13: 2058–64.
34. Mikhailov A, Shinohara M, Rieder CL. The p38-mediated stress-activated checkpoint. A rapid response system for delaying progression through antephase and entry into mitosis. *Cell Cycle* 2005; 4:57–62.
35. Kang D, Chen J, Wong J, Fang G. The checkpoint protein CHFR is a ligase that ubiquitinates PLK1 and inhibits CDC2 at the G2 to M transition. *J Cell Biol* 2002;156:249–259.
36. Kim JS, Park YY, Park SY, Cho H, Kang D, Cho H. The Auto-ubiquitylation of Chfr at G2 Phase Is Required for Accumulation of Plk1 and Mitotic Entry in Mammalian Cells. *J Biol Chem* 2011.
37. Mikhailov A, Shinohara M, Rieder CL. Topoisomerase II and histone deacetylase inhibitors delay the G2/M transition by triggering the p38 MAPK checkpoint pathway. *J Cell Biol* 2004;166:517–26.
38. Musacchio A, Salmon ED. The spindle-assembly checkpoint in space and time. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 379–93.
39. Pines J, Rieder CL. Re-staging mitosis: a contemporary view of mitotic progression. *Nat Cell Biol* 2001; 3:3–6.
40. Pérez de Castro I, de Cárcer G, Malumbres M. A census of mitotic cancer genes: new insights into tumor cell biology and cancer therapy. *Carcinogenesis* 2007; 28:899–912.
41. Ditchfield C, Johnson VL, Tighe A, Ellston R, Haworths C, Johnson T, Mortlock A, Keen A, Keen N, Taylor SS. Aurora B couples chromosome alignment with anaphase by targeting BubR1, Mad2, and Cenp-E to kinetochores. *J Cell Biol* 2003; 161:267–80.
42. Kops GJ, Weaver BA, Cleveland DW. On the road to cancer: aneuploidy and the mitotic checkpoint. *Nat Rev Cancer* 2005; 5:773–85.
43. Howell BJ, McEwen BF, Canman JC, Hoffman DB, Farrar EM, Rieder CL, Salmon ED. Cytoplasmic dynein/ dynactin drives kinetochore protein transport to the spindle poles and has a role in mitotic spindle checkpoint inactivation. *J Cell Biol* 2001; 155: 1159–72.
44. Mao Y, Desai A, Cleveland DW. Microtubule capture by CENP-E silences BubR1-dependent mitotic checkpoint signaling. *J Cell Biol* 2005; 170:873–80.
45. Xia G, Luo X, Habu T, Rizo J, Matsumoto T, Yu H. Conformation-specific binding of p31(comet) antagonizes the function of Mad2 in the spindle checkpoint. *EMBO J* 2004; 23: 3133–43.
46. Palframan WJ, Meehl JB, Jaspersen SL, Winey M, Murray AW. Anaphase inactivation of the spindle checkpoint. *Science* 2006; 313: 680–684.
47. Peddibhotla S, Rosen J. Checking and executing cell division to prevent genomic instability. *Cell Cycle* 2009 8:15, 2339–42.
48. Luger K, Richmond TJ. The histone tails of the nucleosome. *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8:140–6.
49. Xu D, Bai J, Duan Q, Costa M, Dai W. Covalent modifications of histones during mitosis and meiosis. *Cell Cycle* 2009; 8:3688–94.
50. Eissenberg JC, Elgin SC. The HP1 protein family: getting a grip on chromatin. *Curr Opin Genet Dev* 2000; 10:204–10.
51. Fischle W, Tseng BS, Dormann HL, Ueberheide BM, Garcia BA, Shabanowitz J, Hunt DF, Funabiki H, Allis CD. Regulation of HP1- chromatin binding by histone H3 methylation and phosphorylation. *Nature* 2005; 438:1116–22.
52. Joo HY, Zhai L, Yang C, Shuyi Nie, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Chang C, Wang H. Regulation of cell cycle progression and gene expression by H2A deubiquitination. *Nature* 2007; 449:1068–72.



## La consulta pediátrica prenatal

Carlos López-Candiani

Jefe del Departamento de Neonatología  
Instituto Nacional de Pediatría, México DF

### RESUMEN

En México, la consulta prenatal con el pediatra es poco frecuente a pesar de las ventajas para el médico, la familia y su hijo. Permite iniciar la relación médico-familia, obtener información médica para identificar posibles riesgos en la madre y en el recién nacido, brinda información a la familia acerca de la atención que tendrá el niño y, en caso de riesgos especiales, establecer un plan de acción con participación de los padres en las decisiones médicas. Además, permite el soporte emocional a la familia e iniciar la educación de los padres en los cuidados neonatales.

**Palabras clave:** recién nacido, neonato, educación para la salud, puericultura.

## The prenatal pediatric visit

### ABSTRACT

Pediatric prenatal consultation is not common in México, although it has benefits for physician, family and the future infant. It allows the beginning of a physician-family relationship to obtain medical information and identify possible risks in mother and infant newborn; it gives parents information on medical care in the delivery room and anticipates actions with parental involving in decisions when a high-risk is detected. Emotional support to mothers is given and it begins parental education in infants care.

**Key words:** Infant newborn, infant care, parental education.

Recibido: diciembre, 2013

Aceptado: enero, 2014

### Correspondencia

Dr. Carlos López Candiani  
Departamento de Neonatología. México DF  
Insurgentes Sur 3700-C 04530.  
clopezcandiani@hotmail.com

Este artículo sólo refleja la opinión del autor y no necesariamente de la institución. Se desarrolló sin financiamiento externo. El autor manifiesta no tener conflicto de interés con este artículo.

### Este artículo debe citarse como:

López-Candiani C. La consulta pediátrica prenatal.  
Acta Pediat Mex 2014;35:69-73.

En México, la consulta prenatal con el pediatra es poco frecuente, sobre todo en servicios gubernamentales de atención a la salud. No todos los recién nacidos en nuestro país serán atendidos por un pediatra porque el médico de primer contacto, si consideramos la población nacional, es el médico general; en los derechohabientes de algún servicio de salud pública, el especialista en medicina general familiar. A partir de 1966 la *American Academy of Pediatrics* comenzó a recomendar la visita pediátrica prenatal, con cuatro objetivos específicos.<sup>1</sup>

En Cuba existe la Puericultura prenatal como parte de la educación de las futuras madres en relación con el embarazo, alimentación, lactancia materna, vigilancia del crecimiento y desarrollo del niño. En ese programa participan obstetras, pediatras, médicos integrales y psicólogos.<sup>2</sup> En Suiza, las parteras abordan en la consulta prenatal temas de paternidad y de relación padres-hijo, además de los temas médicos.<sup>3</sup>

Es deseable un acercamiento entre el pediatra y los futuros padres por diferentes motivos. En la consulta pediátrica prenatal se intercambiará información entre la familia del neonato y el médico, con múltiples ventajas para todos ellos.

Algunos objetivos de la consulta pediátrica prenatal son: 1) Iniciar una relación de confianza entre la familia y el médico. 2) Obtener información médica de la familia. 3) Identificar riesgos perinatales. 4) Brindar información acerca de la atención neonatal. 5) Establecer el pronóstico neonatal en los casos en que se identifiquen riesgos. 6) Involucrar a los padres en las decisiones terapéuticas de los neonatos enfermos y, si es posible, anticiparse. 7) Crear un ambiente de soporte emocional para los padres. 8) Educar a la familia en los cuidados del neonato.<sup>4,5</sup>

La consulta pediátrica prenatal es de particular interés cuando se trata del primer embarazo,

cuando los padres son adolescentes, en caso de antecedentes de malformaciones, abortos o mortinatos, en embarazos de alto riesgo y en todos los casos en que en los futuros padres haya ansiedad por cualquier motivo.<sup>5</sup>

Los ginecoobstetras deben estar alertas ante las preocupaciones de los padres respecto al futuro de su hijo y recomendar una consulta pediátrica prenatal para que tengan información actual y confiable y así evitar la asesoría inapropiada por terceros. Cuando no hay la posibilidad de consulta pediátrica prenatal, mucha de la información que debería ser proporcionada se tendrá que dar en la primera visita después del nacimiento, aunque la madre generalmente está cansada y distraída y puede no tener el mismo impacto. La primera visita pediátrica es una excelente oportunidad para establecer la relación médico paciente.

Los padres deben estar confortables; el médico debe estar sentado, hacer contacto visual y evitar el lenguaje técnico durante la entrevista.<sup>4</sup> Después de presentarse, el pediatra debe permitir que los padres hablen, que expresen el motivo que les llevó a solicitar la consulta pediátrica prenatal para identificar si hay algún motivo de preocupación o ansiedad. Debe darse todo el tiempo necesario y prestar toda la atención a ambos padres, observando además la actitud, postura y en general el lenguaje no verbal de todos los miembros de la familia que acudan a la consulta. El pediatra conocerá las esperanzas y preocupaciones de la familia respecto a su futuro hijo; temores acerca de posibles malformaciones o problemas hereditarios que sean detectados desde la primera fase de la entrevista. Cohen menciona que si los abuelos están disponibles e interesados en el proceso, se establezcan reglas para que los futuros padres se sientan apoyados, pero no controlados por sus propios padres.<sup>5</sup> Es de especial interés este apoyo emocional en padres adolescentes.



Posteriormente, el pediatra solicitará información acerca de la historia materna, sus enfermedades, embarazos previos (si los hay) y su desenlace; con mayor detalle debe preguntar sobre el embarazo actual. Esta información permitirá al pediatra establecer un diagnóstico actual y señalar riesgos del futuro hijo.

Si se trata de un embarazo sin riesgos particulares, el pediatra deberá hacer un esbozo a los padres de la atención en la sala de parto a un recién nacido vigoroso: las valoraciones de Apgar y de Silverman Andersen, exploración física y de la rutina que seguirá en el hospital (ya sea alojamiento conjunto, cunero de transición, horarios de visita, alimentación, etc.) de acuerdo con los lineamientos hospitalarios y las preferencias de la familia. Por supuesto, es un excelente momento para hablar de las bondades y ventajas del amamantamiento temprano y exclusivo cuando se establece una lactancia exitosa. Se ha documentado que aportar información prenatal de amamantamiento, con reforzamiento posnatal y visitas o llamadas a casa por personal de apoyo, logra incrementar la duración y continuidad de la lactancia materna.<sup>2,6</sup> También conviene anticipar información sobre tamiz neonatal, tanto en sangre como auditivo y oftalmológico. Los padres deben conocer qué vacunas se aplican antes de salir del hospital y cuándo se aplicarán las siguientes después del egreso.

En ocasiones, la consulta pediátrica se origina por el conocimiento de una malformación fetal detectada por ultrasonido. En este caso, los padres acuden generalmente con ansiedad y angustia debido al hallazgo. La consulta médica se basa en torno al pronóstico de esa malformación. Sobre todo en este tipo de situaciones es necesario dar información muy actualizada de riesgos, pruebas confirmatorias (cuando sean necesarias), tratamientos y un esbozo de las posibilidades de llegar a tener un hijo sano, un desenlace fatal o un hijo con secuelas.

Cuando el problema detectado requiere alguna intervención más especializada o el tratamiento por un equipo médico, es conveniente la consulta prenatal con otros médicos, como el genetista, neonatólogo, cardiólogo pediátrico, neurólogo pediátrico, cirujano pediátrico, neurocirujano pediátrico, cirujano oncólogo pediátrico y otros especialistas.<sup>7,8</sup> Crombleholme y su grupo<sup>9</sup> notaron que la atención obstétrica cambió después de la consulta con el cirujano entre 221 fetos con malformaciones: el embarazo fue interrumpido en 9.5% de los casos debido a malformaciones cromosómicas. El hospital para el parto cambió en 37% para facilitar el tratamiento posnatal inmediato. El tiempo de terminación del embarazo se anticipó en 4.5% para evitar mayor daño al feto y 5% tuvieron tratamiento *in utero*.

Un estudio de Respondek-Liberska, que comparó costos de traslado a un centro de referencia, encontró que el transporte *in utero* es cinco veces más barato que transportar al recién nacido en ambulancia: 28 veces más barato que hacerlo en helicóptero y 42 veces más barato que hacerlo por avión.<sup>10</sup>

En caso de un inminente nacimiento pretérmino, el pediatra deberá conocer con la mayor certeza posible la edad gestacional y hablar con los padres de las probabilidades de supervivencia, de las maniobras que realizará el neonatólogo en la reanimación y a la llegada a la terapia neonatal: intubación, surfactante, catéteres, medicamentos, estudios de laboratorio y gabinete, los riesgos de enfermedades concomitantes, complicaciones del tratamiento y las secuelas probables a corto y largo plazo.<sup>4</sup> En estos casos, la consulta con el neonatólogo es de gran utilidad por la información que le proporcionará a los futuros padres.<sup>7</sup>

Paul y su grupo realizaron una encuesta entre madres que acudieron a consulta prenatal con un neonatólogo por amenaza de parto pretérmino

y 84% indicaron que la consulta fue de utilidad y 71% se sintieron más tranquilas y confortables después de la consulta.<sup>11</sup> Griswold sugiere, incluso, una visita a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.<sup>4</sup>

Un estudio de Friedman y colaboradores<sup>12</sup> comparó la incidencia y duración de la lactancia materna en prematuros cuyas madres recibieron una consulta prenatal con un neonatólogo, y encontró que fue significativamente más prolongada en el hospital y después del egreso, al compararlos con el grupo control. Es importante hablar de las ventajas de la lactancia materna en el grupo de prematuros, para fomentar la extracción de leche porque muchos de ellos no podrán ser amamantados con leche humana.

Si la edad gestacional está al límite de la viabilidad con supervivencia y pronóstico incierto, deberán tener una discusión extensa acerca de los riesgos y ventajas con la participación activa de los padres y tener opciones de tratamiento, observando "los mejores intereses del neonato".<sup>4,13</sup> Por supuesto, estas decisiones deberán basarse en datos actuales, preferentemente del lugar donde nacerá el bebé. Si la edad gestacional está debajo del límite de viabilidad o existen malformaciones con mortalidad temprana y gran morbilidad (menos de 23 semanas, menos de 400 g, anencefalia) se deberá contemplar la no reanimación y sólo dar cuidados de confort.<sup>14</sup>

Una encuesta realizada a neonatólogos por Bastek y sus coautores<sup>13</sup> en Nueva Inglaterra, Estados Unidos, encontró que 75% de ellos piensan que la decisión de suspender maniobras de reanimación debe hacerse en forma conjunta entre padres y neonatólogo, pero sólo 40% aceptó que las decisiones se efectuaban en la práctica por ambos lados y 50% aceptó tomar él solo la decisión.

El brindar apoyo emocional y hacer sentir a la futura madre que podemos asesorarla y hacerle recomendaciones en el cuidado del futuro bebé, dará más tranquilidad y evitará que pida consejos a familiares y amigas, que siempre estarán dispuestos a darlos, aunque no siempre sean las recomendaciones más adecuadas. Si hay otros niños en la familia, sus sentimientos, preocupaciones y expectativas, así como la rivalidad con el nuevo hermano, deben ser consideradas y tener un plan de acción.<sup>5</sup>

Existen ciertos casos en los que el apoyo emocional del pediatra a la madre debe ser muy explícito, como en padres adolescentes, madres solteras, cuando haya familiares con enfermedades crónicas físicas o mentales, en los casos de diagnóstico prenatal de defectos congénitos y cuando se espere un nacimiento pretérmino.

Una de las actividades de los pediatras, un tanto compleja pero gratificante, es ayudar a los padres a ser más competentes en el cuidado de sus hijos.<sup>5</sup> Aunque en una sola consulta prenatal es difícil abordar muchos temas, es necesario en la consulta prenatal o posnatal, pero antes de que el bebé sea llevado a casa, hablar sobre temas de alimentación, baño, cambio de pañales, cuidados nocturnos, posición al dormir, uso de chupón, aseo de manos, higiene en casa y otros de responsabilidad compartida entre los padres.<sup>5</sup>

Pisacane y su grupo<sup>15</sup> capacitaron a los esposos de madres que deseaban amamantar acerca de cómo ayudarlas con algunos problemas de lactancia y observaron mayor duración del amamantamiento al compararse con un grupo control, por lo que deben incluirse los padres (varones) incluso en los temas de lactancia.

Desde la consulta prenatal, el pediatra debe establecer sus horarios de atención y la forma de comunicación ante dudas no urgentes pero importantes, así como elaborar un plan de ac-



ción para urgencias con el recién nacido. La *American Academy of Pediatrics* recomienda que los residentes de pediatría aprendan el contenido e importancia de la consulta prenatal.<sup>5</sup>

## REFERENCIAS

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health. The prenatal visit. *Pediatrics* 1996;97:141-42.
2. Cohen GJ. The prenatal visit. *Pediatrics* 2009;124:1227-32.
3. Griswold KJ, Fanaroff JM. An evidence-based overview of prenatal consultation with focus on infants born at the limit of viability. *Pediatrics* 2010; 125: e931-37.
4. Friedman S, Flidel-Rimon O, Lavie E, Shinwell ES. The effect of prenatal consultation with a neonatologist on human milk feeding in preterm infants. *Acta Paediatr* 2004;93:775-778.
5. Bastek TK, Richardson DK, Zunpancic JAF, Burns JP. Prenatal consultation practices at the border of viability: A regional survey. *Pediatrics* 2005;116:407-413.
6. American Academy of Pediatrics, American Heart Association. *Neonatal Resuscitation Textbook*. 6<sup>th</sup> Ed. Elk Grove, IL: American Academy of Pediatrics & American Heart Association, 2010.
7. Bonuck KA, Trombly M, Freeman K, McKee D. Randomized, controlled trial of a prenatal and posnatal lactation consultant intervention on duration and intensity of breastfeeding up to 12 months. *Pediatrics* 2005;116:1413-1426.
8. Márquez Borroto PM, Vergel García M, Bermúdez Muñoz G, Romero Marín RE, Hernández Bermúdez VJ, Bouza Montano HP. Puericultura prenatal: Importancia en la promoción de la lactancia materna. *Medicentro* 2004;8: e1-e6.
9. Pisacane A, Continisio GI, Aldinucci M, D'Amora S, Cortinisio P. A controlled trial of the father's role in breastfeeding promotion. *Pediatrics* 2005;116:e494-98.
10. Olsson P, Jansson L, Norberg A. Parenthood as talked about Swedish ante and posnatal midwifery consultations. *Scand J Caring Sci* 1998;12:205-214.
11. Crombleholme TM, D'Alton M, Cendron M, Alman B, Goldberg MD, Klauber GT, et al. Prenatal diagnosis and the pediatric surgeon: the impact of prenatal consultation on perinatal management. *J Pediatr Surg* 1996;31:156-62.
12. Paul DA, Epps S, Leef KH, Stefano JL. Prenatal consultation with a neonatologist prior to preterm delivery. *J Perinatol* 2001;21:431-7.
13. Halamek LP. The advantages of prenatal consultation by a neonatologist. *J Perinatol* 2001;21:116-20.
14. Respondek- Liberska M, Sysa A, Gadzinowski J. The cost of newborn transportation to the referral centers in comparison to the cost of the transport in utero. *Ginekol Pol* 2004;75:326-31.
15. Scher MS. Fetal and neonatal neurologic consultations: identifying brain disorders in the context of fetal-maternal-placental disease. *Semin Pediatr Neurol* 2001;8:55-73.

Consulte **Acta Pediátrica de México** en internet:

[www.actapediatricademexico.org](http://www.actapediatricademexico.org)

FB: [actapediatricademexico](https://www.facebook.com/actapediatricademexico)

Twitter: [@ActaPedMex](https://twitter.com/ActaPedMex)



Con respecto al artículo: Meave-Cueva LG, Díaz-García L, Llamosas.Gallardo B, Ortiz-Hernández AA, Medición del óxido nítrico exhalado en niños con crisis asmática: revisión sistemática. Acta Pediatr Mex 2013;34:247-252.:

Llama la atención el algoritmo de búsqueda utilizado por los autores, descrito en el cuadro 1. Al utilizar el término “sensitivity FENO AND asthma” con resultado de 0 citas. En primer lugar FENO no se considera término “MeSH”, y en segundo lugar y más importante si los autores hubieran utilizado el término “sensitivity” que es el correcto, hubieran encontrado al menos otras 76 citas (con el mismo algoritmo).

Una búsqueda rápida con el algoritmo: (((((fractional exhaled NO) OR FeNO) OR fractional exhaled nitric oxide)) AND (((((diagnostic utility) OR validity) OR specificity) OR sensitivity) OR utility)) AND asthma en MEDLINE a través de PubMed con límite a Noviembre del 2012 recaba 125 citas. El mismo protocolo en EMBASE a través de Ovid recaba 711 citas.

Incluyendo:

A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). Petsky HL, Cates CJ, Li AM, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD006340. doi: 10.1002/14651858.CD006340.pub2. Review.

Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD006340.

Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, Chang AB. Thorax. 2012 Mar;67(3):199-208. doi: 10.1136/thx.2010.135574. Epub 2010 Oct 11. Review.

Diagnostic value of exhaled nitric oxide in childhood asthma and allergy.

Sachs-Olsen C., Lodrup Carlsen K.C., Mowinckel P., Haland G., Devulapalli C.S., Munthe-Kaas M.C., Carlsen K.H.

Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 21 (1 Pt 2) (pp e213-221), 2010. Date of Publication: Feb 2010.

Diagnostic utility of inflammatory biomarkers in asthma: Exhaled nitric oxide and induced sputum eosinophil count.

Fortuna A.M., Feixas T., Gonzalez M., Casan P

Respiratory Medicine. 101 (11) (pp 2416-2421), 2007. Date of Publication: November 2007.

Diagnosing Asthma: Comparisons between Exhaled Nitric Oxide Measurements and Conventional Tests.

Smith A.D., Cowan J.O., Filsell S., McLachlan C., Monti-Sheehan G., Jackson P., Taylor D.R.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 169 (4) (pp 473-478), 2004. Date of Publication: 15 Feb 2004.

Childhood asthma: exhaled markers of airway inflammation, asthma control score, and lung function tests.

Rosias PP, Dompeling E, Dentener MA, Pennings HJ, Hendriks HJ, Van Iersel MP, Jöbbsis Q.

Pediatr Pulmonol. 2004 Aug;38(2):107-14.

Por mencionar los más relevantes.

Cierto es que a pesar de los fundamentos teóricos que apoyan el rol de FeNO en relación a la fisiopatogenia del asma, ha sido difícil determinar su utilidad en la clínica. Esfuerzos similares al de los autores son necesarios para llevar los conocimientos crudos de los estudios originales al día-día de los clínicos que dan atención a estos pacientes. Sin embargo considero que por los aspectos metodológicos antes comentados, esta publicación no aborda el problema de manera completa ni actualizada.

**Armando Partida Gaytán**

**Alergólogo e Inmunólogo Pediatra**

**Alumno Curso de Alta Especialidad en Inmunodeficiencias Primarias**

**Instituto Nacional de Pediatría**

**Alumno Maestría en Ciencias Médicas**

**Hospital Infantil de México Federico Gómez**

**Universidad Nacional Autónoma de México**

En respuesta a la carta al editor con respecto al artículo: Meave-Cueva LG, Díaz-García L, Llamosas-Gallardo B, Ortiz-Hernández AA. Medición del óxido nítrico exhalado en niños con crisis asmática:revisión sistemática. Acta PediatrMex 2013;34:247-252 comentamos lo siguiente:

La pregunta de investigación planteada fue si la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) en niños de entre 6 y 18 años **con crisis asmática** ¿tiene utilidad para evaluar inflamación bronquial que permita valorar la respuesta inicial al tratamiento, decisión de egreso hospitalario y control ambulatorio?

El objetivo principal de la revisión fue evaluar la utilidad de la medición de la FENO en niños durante una crisis asmática y no en niños con asma controlada o hiperreactividad bronquial donde su beneficio ya está estudiado como lo menciona el artículo.

Agradecemos las sugerencias en cuanto a la metodología de la carta y en trabajos futuros consideraremos sus recomendaciones. Es importante señalar que en un trabajo previo hecho por los autores (referencia 24 del artículo) se encuentran citados los artículos excluidos y las causas de su eliminación para el análisis. Algunos de los artículos citados en la carta al editor, se encuentran ahí especificados.

Por otro lado, tampoco se encontraron artículos que analicen la utilidad de la FENO en niños durante una crisis asmática en una "búsqueda rápida" con el algoritmo sugerido en la carta al editor.

Aclaremos también aquí que la búsqueda de la literatura de nuestro trabajo culminó en mayo del 2011 motivo por el cual algunas publicaciones nuevas han surgido con resultados muy similares a los nuestros, tal es el caso de la de Petsky HL,



Cates CJ, LiAM, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax*. 2012 Mar;67(3):199-208, la cual, luego de analizar sus seis ensayos clínicos concluye que no hay evidencia contundente para alentar al médico a integrar a su práctica cotidiana la medición de la FeNO.

La fortaleza de esta revisión consiste en que se identificó la oportunidad de realizar investigación clínica con un diseño sencillo como un transversal comparativo o tan complejo como un ensayo clínico controlado aleatorizado con

el objetivo de evaluar la utilidad de la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) en la respuesta inicial al tratamiento, decisión de egreso hospitalario y control ambulatorio de niños con crisis asmática atendidos en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

Agradecemos el interés mostrado en nuestro trabajo y la dedicación en su revisión.

**Luis Guillermo Meave Cueva**  
**Luisa Díaz García**  
**Beatriz Llamosas Gallardo**  
**Ana Alejandra Ortiz Hernández**

#### Fe de erratas

Por un error involuntario de la Unidad de Publicaciones Médicas, se modificaron los nombres de dos coautoras del artículo intitulado "Uso de gammaglobulina en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y trasplante renal"

Dice: Dra. Ma. de los Ángeles Campos-Gutiérrez, Psic. Mariana del Campo-Martínez.

Debe decir: Dra. Ángeles del Campo Martínez, Psic. Mariana Campos Gutiérrez.

## Lo imprescindible del consultorio de un pediatra

### The essential for a pediatrician office

El consultorio pediátrico debe ser el sitio al que acuden los padres en busca de un servicio profesional para ayudarse en el cuidado de sus hijos. Ahí deben encontrar: una guía clara y experta en prevención integral y seguimiento del crecimiento y desarrollo del niño; solución precisa e inmediata a los problemas médicos de sus hijos; acompañamiento y consejo objetivo en los aspectos relacionados con la crianza, apoyo calificado y prestigioso para el manejo de los distintos aspectos propios de cada etapa del desarrollo físico, emocional y social de los niños. Por esto el servicio debe ser de calidad y remunerado de una manera justa.

El objetivo fundamental de la consulta pediátrica ambulatoria es la salud integral del niño. Desde la intervención del internista en la consulta prenatal y la asistencia durante el nacimiento, todo el seguimiento del proceso de crecimiento y desarrollo, con los momentos de enfermedad aguda o el diagnóstico de un padecimiento crónico, con el pertinente y oportuno envío al especialista, hasta el momento en que el resguardo de la salud del paciente se convierte en la competencia del médico pediatra. En todo momento este proceso debe tener un enfoque preventivo y anticipatorio, que garantice el reconocimiento oportuno de los riesgos de daño a la salud.

Aunque cada médico imprime a su actividad profesional un sello personal, es necesario que todos cuenten con la documentación que acredite su

Mirella Vázquez-Rivera<sup>1</sup>, José Reynes-Manzur<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Subdirección de Programación y Evaluación Educativa del Instituto Nacional de Pediatría

<sup>2</sup>Dirección Médica del Instituto Nacional de Pediatría

Recibido: enero, 2014

Aceptado: enero, 2014

#### Correspondencia

Dra. Mirella Vázquez Rivera, Subdirección de Programación y Evaluación Educativa, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes Sur 3100-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, c.p. 04530, 10840900 ext. 1702 y 1184, mirellavazquezr@yahoo.es, México D. F.

#### Este artículo debe citarse como:

Vázquez-Rivera M, Reynes-Manzur J. Lo imprescindible del consultorio de un pediatra. Acta Pediatr Mex 2014;35:77-81.

formación como pediatras: título universitario, cédula profesional expedida por la Dirección General de Profesiones y la certificación vigente del Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría porque la atención de los niños debe basarse en el conocimiento sólido de la especialidad y el dominio total de las habilidades y destrezas, para explorar al paciente o realizar los procedimientos diagnóstico-terapéuticos necesarios con pertinencia, gentileza, calidez, eficiencia y compromiso ético. También debe contextualizarse al pequeño paciente y la familia en su entorno demográfico, económico, social y cultural porque con frecuencia se le pide al pediatra su opinión de la escuela a la que asistirá el pequeño, las actividades deportivas pertinentes, las vacaciones, la mascota que el niño pide e incluso algunos problemas familiares.

De acuerdo con la legislación sanitaria, un consultorio para atención médica especializada, que no está ligado a un hospital, debe contar con aviso de funcionamiento y responsable sanitario, trámites que se realizan ante la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). En caso contrario, cuando el consultorio está integrado a un hospital, los trámites serán responsabilidad del propio hospital. Es recomendable que el médico en ejercicio profesional, institucional o privado, cuente con un seguro de responsabilidad profesional.

En la historia clínica del paciente es indispensable contar con aviso de privacidad —colocado a la vista de los usuarios—, debido a los datos personales que se consignan en ésta. Debe llevarse un registro de los pacientes en un expediente clínico, físico o electrónico, que tendrá que ajustarse a los requerimientos mínimos que se especifican en la Norma Oficial Mexicana para el Expediente Clínico (NOM-004-SSA3-2012).

Las recetas médicas deberán estar debidamente identificadas y llevar impreso el logotipo

del consultorio o del grupo médico, nombre completo del médico, cédula profesional de la especialidad, universidad que otorgó el título y domicilio completo, así como un espacio para colocar el nombre y la edad del paciente, fecha y firma autografiada del médico que prescribe.

Durante la fase de planeación del consultorio es muy importante que se determine la zona en la que se establecerá con base en un estudio de mercado. En éste debe evaluarse la existencia de otros pediatras en la zona, que los espacios sean adecuados, que la accesibilidad y comodidad para el paciente en relación con medios de transporte o estacionamiento, facilidades para el acceso a los pacientes con y sin discapacidad y de vital importancia, la seguridad en los alrededores.

Según las NOM-178-SSA1-1998, NOM-005-SSA3-2010 y NOM-016-SSA3-2012, los consultorios deben contar con un área de trabajo para interrogatorio y exploración del paciente; una sala de espera —preferentemente para un mínimo de 6 personas— con adecuada iluminación y ventilación y con servicios sanitarios integrados. Es recomendable que el consultorio pediátrico cuente con un espacio destinado para que los niños puedan tener actividades lúdicas acordes con su edad; éste puede contar con juguetes seguros, limpios y entretenidos para que los niños se mantengan ocupados mientras esperan su consulta. Dependiendo del espacio disponible puede destinarse un área para dibujo u otras actividades; es recomendable tener música, o bien, una pantalla para exhibir películas o programas infantiles. Es importante tomar en cuenta a los padres en este espacio, por lo que se sugiere contar con material de lectura interesante. Esto es una muy buena oportunidad para difundir mensajes de promoción y educación para la salud (algunos disponibles en español en la página de la Academia Americana de Pediatría [www.aap.org/](http://www.aap.org/)), aunque es más recomendable

que el mismo pediatra escriba y diseñe estos mensajes en pequeños trípticos con información relevante, de acuerdo con la evidencia y su experiencia, que tengan el logotipo distintivo del consultorio.

Todas las instalaciones se establecerán tomando en cuenta las disposiciones del reglamento de protección civil y de la NOM-233-SSA1-2003 para las personas con discapacidad; es obligatorio contar con extinguidores de incendios en sitios estratégicos, señalización y una estrategia con rutas para evacuación del inmueble en caso de siniestros y contar con una zona de seguridad que determinen las autoridades de protección civil.

Por ley, cuando el consultorio no esté localizado dentro de un hospital, se deberá contar con un botiquín de urgencias que contenga material e instrumental de curación (mango y hojas de bisturí, pinzas de campo, pinza de disección sin dientes y con dientes, pinzas de Kelly rectas y curvas, porta agujas y tijeras quirúrgicas), caja con tapa para soluciones desinfectantes, riñón, torundero con tapa, y medicamentos del catálogo del Consejo de Salubridad General como: analgésicos, anestésico local, nifedipino, trinitrato de glicerilo, difenhidramina, epinefrina, metilprednisolona, flumazenil, naloxona, furosemida, salbutamol y diazepam. En caso de que se apliquen vacunas deberá existir un equipo de paro (oxígeno, bolsa válvula mascarilla de distintos tamaños pediátricos, laringoscopia con hojas adecuadas para los niños de distintas edades, cánulas de diferente calibre, adrenalina, equipo para veno-punción y soluciones para aplicación intravenosa). Es de vital importancia que el médico se encuentre calificado y certificado para realizar maniobras de reanimación.

De acuerdo con la NOM-178-SSA1-1998 el instrumental obligatorio en un consultorio pediátrico es: estetoscopio, abate lenguas des-

echables, estuche de diagnóstico completo, cinta métrica, termómetro clínico, martillo percusor, infantómetro y báscula para lactantes, báscula de pie con estadímetro para los niños mayores, mismas que deben calibrarse periódicamente, esfigmomanómetro con brazaletes de distintos tamaños según la edad del paciente y plantoscopia. Es importante que este instrumental no genere miedo y ansiedad a los niños durante la exploración, por lo que se sugiere contar con utensilios especialmente diseñados para ellos, por ejemplo, existen algunos con formas infantiles que les son familiares. Adquirir este tipo de instrumental facilitará la revisión y hará que el pequeño no se estrese y se habitúe a ella.

Según la NOM-178-SSA1-1998, el mobiliario mínimo que debe tener un consultorio pediátrico consta de:

1. Escritorio y asientos para el médico, el paciente y acompañantes.
2. Mesa de exploración, se recomienda que se cubra con una sábana desechable que se cambiará luego de revisar cada paciente.
3. Refrigerador de 4.5 pies cúbicos, en caso de que en el consultorio se ofrezca la aplicación de vacunas.

Es importante estar consciente que nuestro país cuenta con un esquema de vacunación adecuado y gratuito que se aplica en casi cualquier centro del Sector Salud, por lo que ofrecer vacunas en el consultorio debe ser conceptualizado como un servicio a nuestros pacientes, para aplicar el esquema completo en caso que los padres así lo deseen o completar un esquema ampliado para aplicar la dosis extra de vacuna contra neumococo y las vacunas de hepatitis A, varicela y tercera dosis de vacuna contra virus del papiloma humano, que actualmente no están en el esquema nacional de vacunación.

Este servicio requiere un control estricto de la temperatura de los biológicos que se almacenan en el refrigerador, control de fechas de caducidad para emplear primero las que tienen fecha más próxima. El refrigerador no se podrá utilizar para guardar alimentos u otros objetos y la distribución en el interior deberá apegarse a lo establecido por la normatividad internacional para asegurar que se cumpla con la red de frío en caso de que el suministro de energía eléctrica se corte temporalmente.

4. Vitrina para guardar medicamentos, materiales e instrumental.
5. Cesto para basura municipal.
6. Contenedor de residuos biológicos en el que se deberán colocar: jeringas, agujas, viales de vacunas y todo material que contenga sangre o se considere potencialmente contaminante de acuerdo a la NOM-087-ECOL-1995.

También debe contarse con una bitácora en la que se documenten las acciones periódicas realizadas en el consultorio para el control o erradicación de fauna nociva.

Es importante cumplir con toda la normatividad. Sin embargo, la clave del éxito es la organización del consultorio; para ello es decisivo no perder de vista el concepto de que el servicio que brindamos es un producto para los padres de los pacientes y, por ello, tenemos que hacer que lo vean como un servicio excelente, indispensable y, sobre todo, mejor que otros.

Para que la relación continúe, la consulta debe generar una confianza absoluta en la competencia profesional del médico. Es importante contar con personal asistente (secretaria, recepcionista, enfermera e intendente) con buena presencia, proactivo, que tengan buen trato entre ellos, con

el o los médicos y, sobre todo, con los pacientes y sus familiares.

Es recomendable que el personal con el que se cuenta tenga la capacidad de resolver conflictos relacionados con la cotidianidad de la agenda (confirmar citas con amabilidad, asegurarse que el paciente acuda el día y hora fijado, sino reagendar, etc. ) y las distintas preferencias y temperamentos de los pacientes y familiares, siempre resolviendo a favor del bienestar del paciente y del prestigio del consultorio porque son la primera impresión, lo cual tiene una importancia significativa.

El 82% de los pacientes que dejan de asistir al consultorio lo hace por indiferencia y mala atención del médico, de la secretaria o del personal de limpieza y sólo 9% porque encuentra otro médico que cobra más barato; de manera que, la importancia de cuidar y mantener a los pacientes cautivos es que la mayoría de los ingresos de un consultorio son generados por los pacientes subsiguientes (80%) y éstos lo recomiendan cuando están satisfechos con el servicio.

Todo el personal administrativo, la secretaria o asistente, la enfermera y el personal de limpieza debe tener un contrato en el que se especifique el salario, la jornada laboral y las prestaciones a las que tiene derecho; también es obligatorio que cuente con registro del Seguro Social y se cubran las cuotas correspondientes por parte del empleador. Es conveniente establecer al grupo de trabajo un uniforme o bata como distintivo de pertenencia.

Desde el principio debe tomarse la decisión al respecto de trabajar solo o en grupo; esta última alternativa tiene muchas ventajas, pues proporciona seguridad debido a que se trabaja de manera interdisciplinaria y con apoyo de pares, lo que mejora la atención porque, aun no estando el médico del paciente, éste puede

ser atendido por otro profesional del grupo, lo que favorece la lealtad de los pacientes pues siempre hay alguien calificado que les resuelve su problema de manera inmediata y eficaz. Además, pueden compartirse gastos y ampliar la gama de servicios con la incorporación de distintos perfiles profesionales que se encargan de todos los aspectos de la salud de los niños.

Desde el punto de vista comercial es importante llevar un control administrativo constante, para poder planear los gastos fijos necesarios para la operación del consultorio; asegurar el control de la compra de los mismos; llevar un registro estricto de las vacunas y conocer bien el progreso del establecimiento.

Es recomendable llevar un seguimiento de las consultas de los pacientes constantes, llamar para preguntar cómo siguen, recordarles fechas de vacunas o de revisiones necesarias, pues ellos son la principal fuente promocional del consultorio. Si las madres de los pacientes reciben buena atención se quedan con el mismo pediatra para que atienda a sus nuevos hijos y, casi siempre, lo recomiendan a las amigas y familiares.

## CONCLUSIÓN

En ocasiones, a quienes inician con su propio consultorio los aspectos administrativos y lega-

les les ocupan el mayor tiempo; sin embargo, para asegurar el éxito suelen ser los más importantes los aspectos ético, filosófico y práctico. Es fundamental ver al consultorio como un servicio. Para que éste sea de excelencia se sugiere preparar a los colaboradores en relación con la actitud, servicio y buen trato, lo que repercutirá en la parte económica y crecimiento del pediatra.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ley general de salud: Artículos: 3°,5°,34°,46°,47°,78°,79° y 200bis.
- Reglamento de la Ley General de Salud en materia de prestación de servicios de atención médica.
- NOM-178-SSA1-1998. Requisitos mínimos de infraestructura y equipamiento de establecimientos para la atención médica de pacientes ambulatorios.
- NOM-005-SSA3-2010. Requisitos mínimos de infraestructura y equipamiento para la atención médica de pacientes ambulatorios.
- NOM-197-SSA1-2000. Requisitos mínimos de hospitales y consultorios de atención médica especializada.
- NOM-004-SSA3-2012. Del expediente clínico.
- NOM-233-SSA1-2003. Requisitos arquitectónicos para facilitar el acceso, tránsito, uso y permanencia de las personas con discapacidad en establecimientos de atención médica ambulatoria y hospitalaria del Sistema Nacional de Salud.
- NOM-087-ECOL-1995 Requisitos para la separación, envasado, almacenamiento, recolección, transporte, tratamiento y disposición final de los residuos peligrosos biológico-infecciosos que se generan en establecimientos que presten atención médica.



## Valoración pediátrica inicial en Urgencias

### Initial assessment at the pediatric emergency room

En pediatría, los objetivos prioritarios de la medicina de urgencias son: reconocer a un niño con un padecimiento que pone en peligro su vida y establecer las prioridades de su atención.

En algunos aspectos, la valoración pediátrica es difícil porque requiere conocimientos acerca del desarrollo normal y anormal de los niños, y habilidades específicas en la valoración de los pacientes.<sup>1</sup>

La valoración clásica tiene el propósito de establecer el diagnóstico específico, lo que puede llevar mucho tiempo en una situación en la que la falta de optimización puede tener consecuencias de vida o muerte.

La valoración inicial es un proceso diferente al del diagnóstico; el objetivo principal de la primera es identificar anomalías anatómicas y fisiológicas, con el fin de valorar la gravedad del paciente y determinar la prontitud e intensidad del tratamiento inicial. En esta fase los estudios de gabinete y laboratorio no son componentes decisivos. El tratamiento general, o específico, se dirige a restaurar la homeostasis corporal y fisiológica; esto es, a prevenir la evolución a insuficiencia respiratoria, choque o insuficiencia cardiopulmonar. No es el momento de hacer un diagnóstico específico.

En los últimos años, en todo el mundo, los principales cursos que se imparten respec-

Eduardo Cázares-Ramírez, Mario Alberto Acosta-Bastidas

<sup>1</sup> Pediatra urgenciólogo, adscrito al Departamento de Urgencias.

<sup>2</sup> Pediatra urgenciólogo, jefe del Departamento de Urgencias.

Instituto Nacional de Pediatría, México DF.

Recibido: diciembre, 2013

Aceptado: enero, 2013

#### Correspondencia

Dr. Eduardo Cázares Ramírez  
Insurgentes sur 3700-C  
04530 México DF  
(55)10840900, extensión 1152  
ecazaresr@pediatria.gob.mx

#### Este artículo debe citarse como:

Cázares-Ramírez E, Acosta-Bastidas MA. Valoración pediátrica inicial en Urgencias. Acta Pediat Mex 2014;35:82-87.

to a la atención de Urgencias de pacientes pediátricos han adoptado un enfoque sistemático de evaluación, que incluye cuatro componentes:

- 1) La evaluación inicial o el “triángulo de evaluación pediátrica”.
- 2) La evaluación primaria o “ABCDE”.
- 3) La evaluación secundaria.
- 4) La evaluación terciaria o diagnóstica.

#### Triángulo de valoración pediátrica (Figura 1)

El triángulo de valoración pediátrica se desarrolló como una herramienta para identificar a los pacientes pediátricos con una afección clínica que pone en peligro la vida, y dar prioridad a la necesidad de atención de acuerdo con la condición en la que está el paciente.<sup>2</sup>

El triángulo de valoración pediátrica es un procedimiento rápido que no requiere tocar al paciente; es un reconocimiento de patrones que permite categorizarlo según su gravedad. Los tres componentes que conforman el triángulo de valoración pediátrica son:

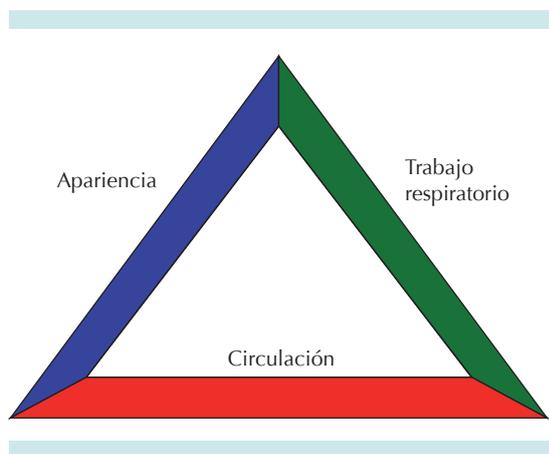


Figura 1

#### 1. Apariencia (Cuadro 1)

La evaluación de la apariencia es fundamental, sobre todo la concerniente al estado del sistema nervioso central y la interacción del paciente con su ambiente.

#### 2. Trabajo respiratorio (Cuadro 2)

El trabajo respiratorio refleja el intento del niño por compensar las deficiencias de la oxigenación y ventilación. En su evaluación se observan los movimientos y se escuchan los sonidos al respirar.

#### 3. Circulación a la piel (Cuadro 3)

La evaluación de la circulación, cuando es anormal, casi siempre puede orientar a un problema hemodinámico.

De acuerdo con lo encontrado en los apartados del triángulo de valoración pediátrica los pacientes pueden categorizarse en siete diferentes estados que indican la gravedad de su situación y la prioridad en su atención. (Cuadro 4)

#### Evaluación primaria (Cuadro 5)

La evaluación primaria es un enfoque sistemático de abordaje que se compone de cinco apartados. En esta esta evaluación se toca al paciente y se recurre a los procedimientos instrumentales auxiliares, como: oximetría de pulso, auscultación y medición de la presión arterial.

La prioridad es la sistematización para tratar de resolver el problema y, si bien, en un equipo de varias personas pueden abordarse varios apartados a la vez, siempre deberán resolverse los problemas que se vayan encontrando de acuerdo con el orden establecido de la evaluación.

**Cuadro 1.** Características a evaluar en la apariencia

Características a evaluar	¿Qué buscar? (según el grado de desarrollo y grupo de edad)
Tono	Tono normal, flacidez, ausencia de movimientos, resistencia a la evaluación, se para o se sienta
Interacción	Grado de alerta. Busca alcanzar o jugar con objetos al momento de examinarlo?. Qué tanto reacciona a los estímulos del ambiente?
Consolabilidad	¿Qué tanto se consuela con el cuidador?. ¿Permanece irritable a pesar de estar al cuidado del cuidador?
Mirada	¿Fija la mirada? ¿Nos mira cuando le hablamos? ¿Tiene la mirada perdida?
Llanto/lenguaje	¿El llanto es desproporcionado para la situación? ¿Es fuerte, débil o solo gime?. ¿El lenguaje es incomprensible?

**Cuadro 2.** Características a evaluar en la respiración

Características a evaluar	¿Qué buscar?
Sonidos	Respiración normal, respiración ruidosa, estridor, quejido, sibilancias
Posición	Posición libremente escogida, posición en trípode, posición de olfateo, rechazo a la posición supina
Datos de dificultad respiratoria	Tiraje intercostal, retracciones, aleteo nasal, disociación tóraco-abdominal.

**Cuadro 3.** Características a evaluar de la circulación en la piel

Características a evaluar	¿Que buscar?
Coloración	Coloración normal, palidez, cianosis, rubicundez, piel marmórea, lesiones purpúricas.

**Cuadro 4.** Categorización del estado del paciente de acuerdo al TEP

Apariencia	Trabajo respiratorio	Circulación a la piel	Possible estado
Anormal	Normal	Normal	Disfunción cerebral primaria o enfermedad sistémica
Normal	Anormal	Normal	Dificultad respiratoria
Anormal	Anormal	Normal	Insuficiencia respiratoria
Normal	Normal	Anormal	Choque compensado
Anormal	Normal	Anormal	Choque descompensado
Anormal	Anormal	Anormal	Insuficiencia cardio-respiratoria
Normal	Normal	Normal	Paciente estable

### Vía aérea

En este apartado la prioridad es verificar la permeabilidad y si ésta puede mantenerse o no. Las maniobras a realizar pueden ir desde un posicionamiento de la cabeza hasta el procedimiento quirúrgico para dar salida a la vía aérea, en el caso de obstrucción completa.

### Buena ventilación

Es necesario asegurar que la ventilación del paciente es efectiva y adecuada. Un sistema práctico para evaluar y actuar en caso de ventilación inestable es:

¿Respira el paciente?

Cuadro 5. Evaluación primaria

	¿Qué buscar?	Acciones o maniobras a realizar
A. Vía aérea	Estridor, sibilancias, respiración ruidosa, objetos extraños.	Posicionar la cabeza Utilizar dispositivos para la vía aérea Succión
B. Ventilación	Frecuencia respiratoria, auscultación, datos de dificultad respiratoria, oximetría de pulso, capnografía.	Uso de dispositivos de oxígeno Ventilación con bolsa, válvula, mascarilla Intubación traqueal Liberación de neumotórax o colocación de sonda pleural
C. Circulación	Frecuencia y ritmo Pulsos, llenado capilar Tensión arterial, coloración y temperatura de la piel	Terapia eléctrica Tratamiento de arritmias Colocación de acceso vascular Infusión de líquidos y medicamentos vasoactivos
D. Discapacidad	Escala ADVI, reacción pupilar, tono grueso, movimientos anormales. Diagnóstico y tratamiento.	Aseguramiento de la vía aérea Medidas anti edema Tratamiento de crisis convulsivas Administración de glucosa
E. Exposición	Lesiones aparentes, temperatura	Exposición completa Control local de la hemorragia Estabilización de fracturas

¿Cuántas respiraciones por minuto tiene?

Pulsos y llenado capilar.

¿Respira con dificultad?

Temperatura de la piel.

¿Qué se ausculta cuando respira?

Presión arterial.

¿Qué tan efectiva es su respiración?

Discapacidad neurológica y dextrosa.

La oximetría de pulso es una herramienta útil que indirectamente puede señalar si existe hipoxemia de acuerdo con el porcentaje de saturación de la oxihemoglobina.

El estado neurológico del paciente puede evaluarse rápidamente mediante la escala de AVDI (Cuadro 6). Para evaluar la posibilidad de hipoglucemia, que pudiera ser la causa de la alteración del estado de alerta, es útil un examen con tira reactiva de glucosa sanguínea.

#### *Circulación*

Luego de evaluar la ventilación y corregirla en caso de ser necesario se procede a evaluar la circulación.

#### *Exposición*

*Frecuencia y ritmo.* La detección de bradicardia o arritmias potencialmente letales requiere acciones inmediatas: apoyo ventilatorio, resucitación cardiopulmonar, terapia eléctrica.

El último de los pasos implica la exposición completa del paciente en búsqueda de lesiones, hemorragias o signos de enfermedad como petequias, equimosis o enrojecimiento de la piel. Es muy importante cuidar el pudor en pacientes mayores. Siempre debe tomarse la temperatura

**Cuadro 6.** Escala AVDI

Categoría	Estímulo	Tipo de respuesta	Reacción
Alerta (A)	Ambiente	Apropiada	Interacción normal
Verbal (V)	Estímulo sonoro u ordenes simples	Apropiado Inapropiado	Responde a su nombre Confuso
Dolor (D)	Dolor	Apropiada Inapropiada Patológica	Retiro Sonido o movimiento sin intención Posturas anormales
Inconsciente (I)	Cualquiera	NO	SIN RESPUESTA A y b

corporal y ambiental en este apartado, si no se ha hecho antes, y tratar de la misma forma la fiebre como la hipotermia.

### Evaluación secundaria

Con los dos primeros pasos de la valoración se identifican las situaciones clínicas que ponen en peligro la vida y se actúa en consecuencia, con acciones o procedimientos dirigidos a corregir estos problemas potencialmente mortales.

Lo siguiente es la obtención de datos por parte del paciente o del familiar responsable; se realiza mediante un interrogatorio dirigido que puede recordarse de forma sencilla con la siguiente nemotecnia "SAMPLE":

**S:** signos y síntomas.

**A:** alergias.

**M:** medicamentos específicos, dosis ponderal, intervalo de administración y tiempo desde la última dosis.

**P:** pasado, antecedentes personales patológicos.

**L:** libación, tiempo transcurrido desde el último alimento y su naturaleza.

**E:** eventos que pudieron haber llevado al estado actual del paciente.<sup>1,3</sup>

Enseguida se realiza una exploración física exhaustiva de forma topográfica denominada "de pies a cabeza" en busca de nuevos datos que puedan esclarecer las causas del estado del paciente y sugerir un posible diagnóstico.

### Evaluación terciaria o diagnóstica

La sospecha diagnóstica debe corroborarse con estudios dirigidos de acuerdo con los hallazgos.

Durante toda la valoración y en cada uno de sus pasos es indispensable reevaluar constantemente, debido a que la condición de los pacientes en estado crítico puede cambiar de un momento a otro.

### CONCLUSIÓN

La valoración inicial es única debido a que el niño posee características específicas de acuerdo con el grupo de edad, lo que puede hacerla más laboriosa y difícil de interpretar.

Todos los profesionales de la salud dedicados a la atención de niños están obligados a saber cómo abordar un problema en forma sistemática para valorar la situación en que se encuentran.



La valoración pediátrica es una herramienta más, de todas de las que disponen los pediatras, para proveer una atención integral y de calidad a nuestros pacientes, que debe ser el objetivo primordial de nuestra práctica médica.

### BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Tomado y adaptado de: Dieckmann RA. Pediatric Assessment. En: APLS: The Pediatric Emergency Medicine Resource, 5<sup>th</sup> ed (American Academy of Pediatrics); 2011;P: 2-33.
2. Dieckmann AR, Brownstein D, Gausche-Hill M. The Pediatric Assessment Triangle. A Novel Approach for the Rapid Evaluation of Children. *Ped Emerg Care* 2010;26(4): 312-315.
3. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, Samson RA, Hazinski M, Atkins DL, et al. Part 14: Pediatric Advanced Life Support. American Heart Association Guidelines. *Circulation* 2010;122:S876-S908.

Los cuadros se tomaron y adaptaron de: Dieckmann RA. Pediatric Assessment. En: APLS: The Pediatric Emergency Medicine Resource, Fifth Edition (American Academy of Pediatrics); 2011. P. 2-33.

## Cursos, congresos y reuniones científicas con reconocimiento institucional

### Curso Formador de Formadores

**Objetivo:** Actualizar a los profesores del Instituto en competencias docentes de manera integral.

**Coordina:** Dra. Rosaura Rosas Vargas, Dra. Mirrella Vázquez Rivera

**Fecha:** Febrero 5 a Noviembre 26 (miércoles)

**Horario:** 11:00 a 13:00 horas

**Sede:** Sala B

### Proceso para la Certificación de Hospitales bajo los Lineamientos del CSG

**Objetivo:** Proporcionar herramientas clave para evaluar la calidad del cuidado que se proporciona en los servicios de atención pediátrica a través de la certificación.

**Coordina:** MAOS Adriana Romero Sandoval

**Fecha:** Febrero 4, 5, 6 y 7

**Horario:** 08:00 a 13:00 horas

**Sede:** Auditorio

### Curso-Taller: Farmacología para el Profesional de Enfermería de Terapia Intensiva

**Objetivo:** Mejorar y/o fortalecer las competencias cognitivas y habilidades del personal de enfermería en el campo de la farmacología.

**Coordina:** LE María Gloria García Mendoza, Dra. Martha P. Márquez Aguirre, Dra. Patricia Zárate Castañón

**Fecha:** Febrero 20 y 21

**Horario:** 08:00 a 12:00 horas

**Sede:** Auditorio

### III Curso de Desarrollo Humano

**Objetivo:** Reflexionar sobre la importancia del desarrollo del profesional de la salud desde el punto de vista ético y humanístico, en busca de un desarrollo satisfactorio en las funciones cotidianas en el ámbito laboral y su rol personal.

**Coordina:** MAOS Adriana Romero Sandoval

**Fecha:** Marzo 19, 20 y 21

**Sede:** Auditorio

### Curso Teórico Práctico de Recursos Electrónicos para Investigación Biomédica

**Objetivo:** Capacitar al personal académico y profesional en Ciencias de la Salud del INP, en el uso eficiente y eficaz de las Bases de Datos Electrónicas en Biomedicina, para obtener información científica relevante y oportuna

**Coordina:** Lic. Cecilia Solís Galicia

**Fecha:** Marzo 24, 25, 26, 27 y 28

**Horario:** 09:30 a 13:30 horas

**Sede:** Instalaciones del CID

### Curso-Taller: Interpretación Clínica de Gasometrías

**Objetivo:** Capacitar a médicos pediatras y especialistas en diversas áreas afines a la pediatría en el análisis de interpretación sistematizada de gasometrías arteriales y venosas.

**Coordina:** Dra. C. Mireya Muñoz Ramírez

**Fecha:** Marzo 24 y 25

**Horario:** 08:00 a 14:00 horas (Marzo 24) y 7:00 a 11:00 horas (Marzo 25)

**Sede:** Auditorio

**Curso Taller Indicadores y Herramientas de Calidad en el Banco de Sangre**

**Objetivo:** Desarrollar indicadores en los sistemas de calidad en los Bancos de Sangre.

**Coordina:** M en C. Guillermo Escamilla Guerrero

**Fecha:** Marzo 25, 26, 27 y 28.

**Horario:** 08:00 a 14:00 horas

**Sede:** Sala B

**1er. Curso Internacional de Interpretación y Estudio de Gases Sanguíneos**

**Objetivo:** Realizar toma e interpretación del estudio de gasometría. Conocer los factores humanos, de manejo y conservación de la muestra que interfieren en el análisis de la prueba.

**Coordina:** EBC. Virginia Martínez Bezies

**Fecha:** Abril 2, 3 y 4

**Horario:** 08:00 a 14:00 horas

**Sede:** Sala B

**Simposio Internacional de Alergia a Alimentos**

**Objetivo:** Conocer la información actualizada sobre el incremento en la población mundial de la alergia, condiciones fisiopatológicas y clínicas en dermatología, enfermedades respiratorias, anafilaxia y diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

**Coordina:** Dr. José G. Huerta López

**Fecha:** Abril 8 y 9

**Horario:** 08:00 a 14:00 horas

**Sede:** Auditorio y Sala B

**Curso: Atención Integral del Paciente Quemado**

**Objetivo:** Actualizar los conocimientos en el manejo interdisciplinario del paciente quemado.

**Coordina:** Dr. José Antonio León Pérez

**Fecha:** Abril 9, 10 y 11

**Horario:** 08:00 a 14:00 horas

**Sede:** Auditorio

**Capacitación sobre Educación para la Paz**

**Objetivo:** Contar con los conocimientos necesarios para la atención de niñas, niños, adolescentes y sus familias bajo un enfoque de Paz.

**Coordina:** Dra. Corina A. García Piña

**Fecha:** Abril 10 y 24, Mayo 15, 22 y 29

**Horario:** 08:00 a 12:00 horas

**Sede:** Sala B

**Curso-Taller: Soporte Nutricio en el Niño Críticamente Enfermo**

**Objetivo:** Actualizar en estrategias relacionadas con el soporte metabólico nutricio en el niño en estado crítico.

**Coordina:** Dra. Martha P. Márquez Aguirre, Dra. Patricia Zárate Castañón

**Fecha:** Abril 24 y 25

**Horario:** 8:00 a 16:00 horas

**Sede:** Centro de Adiestramiento en Nutrición (CAN - CADEMEQ)



## PREMIO AL MEJOR ARTÍCULO PUBLICADO DURANTE 2014 EN ACTA PEDIÁTRICA DE MÉXICO

Con el propósito fundamental de reconocer y divulgar la evidencia científica y de la 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, Acta Pediátrica de México ha establecido el:

### “Premio al Mejor Artículo Publicado durante 2014”

Podrán participar todos los interesados y las instituciones médicas y de investigación del país, que publiquen en Acta Pediátrica de México durante el 2014.

Se otorgarán tres premios consistirán en:

**1er Lugar:** diploma y \$30,000.00 pesos (treinta mil pesos 00/100 M.N)

**2º Lugar:** diploma y \$20,000.00 (veinte mil pesos 00/100 M.N.)

**3er Lugar:** diploma y \$10,000.00 (diez mil pesos 00/100 M.N.)

### BASES DEL CONCURSO

1. El artículo deberá haber sido publicado en Acta Pediátrica de México durante 2014.
2. Se evaluarán trabajos producto de investigación médica pediátrica, del área básica, clínica, epidemiológica o social.
3. El protocolo de investigación del que surge la publicación deberá contar con la aprobación de las autoridades hospitalarias o instituciones en donde se realizó el estudio, y en caso necesario, de sus Comités de Ética y Bioseguridad. No basta con citar que se obtuvo la aprobación de dichos Comités; deberá anexarse evidencia documental de dicha aprobación.
4. Para la selección de los artículos premiados se tomarán como criterios principales su originalidad, rigor científico e importancia médica, científica y/o tecnológica, así como su impacto en la sociedad.
5. Todo trabajo que no cumpla con las bases y los requisitos establecidos en esta convocatoria quedará descalificado automáticamente.
6. El jurado estará integrado por los miembros del Comité Editorial de Acta Pediátrica de México expertos de las áreas respectivas. Su decisión será inapelable.
7. Acta Pediátrica de México comunicará el dictamen al o los investigadores que resulten premiados, durante el mes de enero de 2015.
8. El jurado se reserva el derecho de declarar desierto el concurso.
9. Cualquier caso no previsto en esta convocatoria será resuelto por el Editor en Jefe de Acta Pediátrica de México.

Acta Pediátrica de México  
[www.actapediatricademexico.org](http://www.actapediatricademexico.org)  
[editor@actapediatricademexico.org](mailto:editor@actapediatricademexico.org)



## PRÓXIMOS TEMAS DE ACTA PEDIÁTRICA DE MÉXICO 2014

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Trastornos del ritmo en el recién nacido
- Evaluación nutricional
- Estreñimiento
- Entrevista del adolescente
- Anticoncepción en el adolescente

### CRITERIOS PEDIÁTRICOS

- Somatometría
- Espasmo del sollozo
- Como interpretar la somatometría
- “Escalera” de analgesia
- Evaluación del desarrollo en el primer año
- Soplos . ¿Cuándo referir?
- Consulta telefónica en pediatría
- Punción lumbar - indicaciones
- Cuidados del RN
- Examen general de orina

## 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 anatomo-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 Lilacs, CENIDS, Artemisa, Latindex y EBSCO (MedicLatina). 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.actapediatricademexico.org](http://www.actapediatricademexico.org)) en español e inglés, o solamente en este último idioma, cuando sea el original de la publicación. La traducción del español al inglés por un equipo profesional de traductores de publicaciones médicas asociados a la revista, será cubierta por Acta Pediátrica de México, 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 enviarse a [editor@actapediatricademexico.org](mailto:editor@actapediatricademexico.org)
- 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 anatomo-clínica.** En esta sección se publican artículos de casos presentados en la sesión anatomo-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 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 deberá asignarse un título corto (no mayor de 40 caracteres).
- 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 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](http://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@actapediatricademexico.org](mailto:editor@actapediatricademexico.org)