

Boletín Médico del Hospital Infantil de México

Disponible en versión completa en:

www.himfg.edu.mx

www.nietoeditores.com.mx

EDITORIAL/EDITORIAL

- 81 Vacuna conjugada contra *Streptococcus pneumoniae*, ¿cuántas dosis?
Fortino Solórzano Santos

ARTÍCULO DE REVISIÓN /REVIEW ARTICLE

- 83 Maternal diet and vitamin D during pregnancy and association with bone health during childhood. Review of the literature
Ana Cecilia Garza-Gisholt, Rodolfo Rivas-Ruiz, and Patricia Clark

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLES

- 91 Resultados visuales de los pacientes pediátricos con trasplante de córnea: reporte de 10 años de experiencia
Mayeli Muñoz-Ocampo, Tania Yanet Valderrama-Atayupanqui, Oswaldo Manuel Aguirre-Luna, Manuel Rodríguez-Almaraz, Marco A. Ramírez-Ortiz
- 97 Comparación de la respuesta inmunológica frente a cepas de *S. pneumoniae*, evaluada por hemaglutinación, en niños inmunizados con vacuna neumocócica heptavalente (dos primovacunas con o sin refuerzo)
Norma Angélica Silva-Rosales, Carlos Enrique Tene, Víctor Hugo Cervantes-Kardash, Mario del Toro
- 104 Prevalencia de polimorfismos del receptor de vitamina D en pacientes pediátricos mexicanos con enfermedad renal crónica
Elba Onelida Medina-Hernández, Benjamín Antonio Rodríguez-Espino, Ana María Hernández-Sánchez, Lourdes Matilde Ortiz-Vázquez, Perla Oropeza, Daniel Díaz, Rubén Aldana-Vergara, Francisco Velásquez-Forero, Olyнка Vega, Ricardo Correa-Rotter, Mara Medeiros
- 111 Direct medical costs of treating children under 2 years of age with respiratory syncytial virus in México
Joaquín F. Mould-Quevedo, Iris Contreras-Hernández, Silvia Martínez-Valverde, Miguel A. Villasis-Keever, Víctor M. Granados-García, Guillermo Salinas-Escudero, Onofre Muñoz-Hernández

CASOS CLÍNICOS/CASE REPORTS

- 116 Osteopetrosis, calcificación más allá del sistema óseo. Reporte de un caso
Patricia Mejía Osuna, Jesús Santos-Guzmán, Luis Villela, Enrique Javier Cedillo-Alemán, Adrián García
- 121 Borreliosis, fiebre recurrente causada por espiroquetas. Informe de un caso
Norberto Sotelo Cruz, Pedro Valencia Mayoral

CASO CLÍNICO PATOLÓGICO/CLINICOPATHOLOGICAL CASE

- 126 Adolescente con lupus eritematoso sistémico y síndrome de anticuerpos antifosfolípido
María del Rocío Maldonado Velázquez, Sandra Enciso Peláez, María Argelia Escobar, Rosa Delia Delgado Hernández, Gisela Abigail Monroy Prado

TEMA PEDIÁTRICO/TOPICS IN PEDIATRICS

- 139 Manifestaciones dermatológicas del síndrome de Alagille
André Morales Martínez, Carlos Alfredo Mena Cedillos, Jaime Nieto Zermeño, Verónica Morán Barroso, Salvador Villapando Carrión, Silvia Ramírez Dovala

ESTADÍSTICAS VITALES/VITAL STATISTICS

- 144 Principales causas de mortalidad infantil en México: tendencias recientes
Sonia B. Fernández-Cantón, Gonzalo Gutiérrez Trujillo, Ricardo Viguri Uribe

CARTAS AL EDITOR/LETTERS TO THE EDITOR

- 149 Diagnóstico temprano y tratamiento adecuado para los pacientes con inmunodeficiencia primaria
Amos Etzioni, Ricardo Sorensen



Hospital Infantil de México
Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud

E-mail: bolmedhim@yahoo.com.mx

Vol. 69, Núm 2
Marzo-Abril 2012

Boletín Médico del Hospital Infantil de México



**Hospital Infantil *de* México
Federico Gómez**

Instituto Nacional de Salud

BOLETÍN MÉDICO *del* HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO

PUBLICACIÓN BIMESTRAL
Vol. 69 Marzo-Abril, 2012 No.2

CONTENIDO CONTENTS

EDITORIAL/EDITORIAL

- 81 **Vacuna conjugada contra *Streptococcus pneumoniae*, ¿cuántas dosis?**
Conjugated vaccine against *Streptococcus pneumoniae*: how many doses?
Fortino Solórzano Santos

ARTÍCULO DE REVISIÓN /REVIEW ARTICLE

- 83 **Maternal diet and vitamin D during pregnancy and association with bone health during childhood.**
Review of the literature
Ana Cecilia Garza-Gisholt, Rodolfo Rivas-Ruiz, and Patricia Clark

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN /RESEARCH ARTICLES

- 91 **Resultados visuales de los pacientes pediátricos con trasplante de córnea: reporte de 10 años de experiencia.**
Visual outcome in pediatric patients with corneal transplantation: results of 10 years experience
Mayeli Muñoz-Ocampo, Tania Yanet Valderrama-Atayupanqui, Oswaldo Manuel Aguirre-Luna, Manuel Rodríguez-Almaraz, Marco A. Ramírez-Ortiz
- 97 **Comparación de la respuesta inmunológica frente a cepas de *S. pneumoniae*, evaluada por hemaglutinación, en niños inmunizados con vacuna neumocócica heptavalente (dos primovacunaciones con o sin refuerzo)**
Comparison of the immune response against strains of *S. pneumoniae*, assessed by hemagglutination, in children immunized with heptavalent conjugated pneumococcal vaccine (two primary vaccinations with or without reinforcement)
Norma Angélica Silva-Rosales, Carlos Enrique Tene, Víctor Hugo Cervantes-Kardash, Mario del Toro
- 104 **Prevalencia de polimorfismos del receptor de vitamina D en pacientes pediátricos mexicanos con enfermedad renal crónica**
Prevalence of vitamin D receptor gene polymorphisms in Mexican children with chronic kidney disease
Elba Onelida Medina-Hernández, Benjamín Antonio Rodríguez-Espino, Ana María Hernández-Sánchez, Lourdes Matilde Ortiz-Vázquez, Perla Oropeza, Daniel Díaz, Rubén Aldana-Vergara, Francisco Velásquez-Forero, Olynka Vega, Ricardo Correa-Rotter, Mara Medeiros
- 111 **Direct medical costs of treating children under 2 years of age with respiratory syncytial virus in México**
Joaquín F. Mould-Quevedo, Iris Contreras-Hernández, Silvia Martínez-Valverde, Miguel A. Villasis-Keever, Víctor M. Granados-García, Guillermo Salinas-Escudero, Onofre Muñoz-Hernández

CASOS CLÍNICOS/CASE REPORTS

- 116 **Osteopetrosis, calcificación más allá del sistema óseo. Reporte de un caso**
Osteopetrosis — calcification beyond the skeletal system. A case report
Patricia Mejía Osuna, Jesús Santos-Guzmán, Luis Villela, Enrique Javier Cedillo-Alemán, Adrián García
- 121 **Borreliosis, fiebre recurrente causada por espiroquetas. Informe de un caso**
Borreliosis: recurrent fever due to spirochetes. Case report
Norberto Sotelo Cruz, Pedro Valencia Mayoral

CASO CLÍNICO PATOLÓGICO/CLINICOPATHOLOGICAL CASE

- 126 **Adolescente con lupus eritematoso sistémico y síndrome de anticuerpos antifosfolípido**
Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome in an adolescent patient
María del Rocío Maldonado Velázquez, Sandra Enciso Peláez, María Argelia Escobar, Rosa Delia Delgado Hernández, Gisela Abigail Monroy Prado

TEMA PEDIÁTRICO/TOPICS IN PEDIATRICS

- 139 **Manifestaciones dermatológicas del síndrome de Alagille**
Dermatologic manifestations of Alagille syndrome
André Morales Martínez, Carlos Alfredo Mena Cedillos, Jaime Nieto Zermeño, Verónica Morán Barroso, Salvador Villapando Carrión, Silvia Ramírez Dovala

ESTADÍSTICAS VITALES/VITAL STATISTICS

- 144 **Principales causas de mortalidad infantil en México: tendencias recientes**
Principal causes of childhood mortality in Mexico: recent trends
Sonia B. Fernández-Cantón, Gonzalo Gutiérrez Trujillo, Ricardo Viguri Uribe

CARTAS AL EDITOR/LETTERS TO THE EDITOR

- 149 **Diagnóstico temprano y tratamiento adecuado para los pacientes con inmunodeficiencia primaria**
Early diagnosis and adequate treatment of patients with primary immunodeficiency
Amos Etzioni, Ricardo Sorensen

Boletín Médico del Hospital Infantil de México
ISSN 1665-1146

Derecho de autor/Copyright
04-1985-00000000361-102

Indexado en/Indexado in
Embase/Excerpta Medica
Current Awareness in Biological Sciences (CABS)
Index Medicus Latinoamericano (IMLA)

Otros índices y bases de datos/Other Index and Data Base
Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS)
Scientific Electronic Library Online (SciELO)
Biblioteca Virtual en Salud (BVS)
Periódica-Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias, UNAM
Latindex
EBSCO/MedicLatina

Disco compacto/Compact disc
Artemisa

Diseño e impresión/Design and printing
Edición y Farmacia S.A. de C.V.
José Martí 55, Col. Escandón
11800 Miguel Hidalgo, Ciudad de México
Tel.: 56 78 28 11

Diagramación: Elidé Morales
Coordinación editorial: Arturo A. Peña



Hospital Infantil de México
Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud

Versión completa en inglés
www.himfg.edu.mx
www.nietoeditores.com.mx

BOLETÍN MÉDICO *del* HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO

La revista pediátrica con mayor difusión en México

Más de 65 años de publicación ininterrumpida. Seis números al año con más de 70 artículos de investigadores nacionales y extranjeros con los temas más actuales en Pediatría.

SUSCRIPCIONES 2012

En México: \$500 pesos
En el extranjero: \$60 USD

FORMAS DE PAGO

Efectivo

Directo en la caja del
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Trámite en el
Departamento de Ediciones Médicas
Edificio Mundet, tercer piso
Dr. Márquez 162, Col. Doctores
06720 Cuauhtémoc, Ciudad de México
Horario: Lun a Vie de 8 am a 3 pm

Depósito bancario

Cuenta Banorte: 0102801543
Enviar copia de depósito por fax:
(55) 57 61 89 28

Transferencia bancaria

Banorte
CLABE interbancaria: 072180001028015432
"Fondo de Ediciones Médicas"

Cheque

Remitir vía postal a:
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Departamento de Ediciones Médicas
Edificio Mundet, tercer piso
Dr. Márquez 162, Col. Doctores
06720 Cuauhtémoc, Ciudad de México

CONDICIONES

Se entregará o se remitirá nota de venta a todos nuestros suscriptores. Los ejemplares se entregarán directamente o se enviarán vía postal; en el segundo caso se requerirán los siguientes datos: nombre y domicilio completos, teléfono y correo electrónico.

DUDAS, ACLARACIONES, INFORMES O SUGERENCIAS

Tel./Fax: (55) 57 61 89 28
Email: bolmedhim@yahoo.com.mx



BOLETÍN MÉDICO *del* HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ SANTOS †
Fundador

JOSÉ ALBERTO GARCÍA ARANDA
Director General

ONOFRE MUÑOZ HERNÁNDEZ
Director Asociado

GONZALO GUTIÉRREZ
Editor

MARÍA G. CAMPOS LARA
Editora Ejecutiva

RICARDO VIGURI URIBE
Editor Asociado y Administrativo

SHARON MOREY
Editora Asociada

JULIA SEGURA URIBE
Editora Adjunta

COMITÉ EDITORIAL

BIOMÉDICO

JESÚS KUMATE RODRÍGUEZ¹
PEDRO VALENCIA MAYORAL²

SALUD PÚBLICA

SONIA FERNÁNDEZ CANTÓN⁵
HORTENSIA REYES MORALES⁴

TEMAS PEDIÁTRICOS

LUIS JASSO GUTIÉRREZ²
LUIS VELÁSQUEZ JONES²

EDUCACIÓN EN SALUD Y ÉTICA CLÍNICA

JAIME NIETO ZERMEÑO²
JUAN JOSÉ LUIS SIENRA MONGE²

CLÍNICO

BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO²
FORTINO SOLÓRZANO SANTOS³

EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

JUAN GARDUÑO ESPINOSA²
MIGUEL ÁNGEL VILLASIS³

CASOS CLÍNICOS

SALVADOR VILLALPANDO CARRIÓN²

CASOS CLÍNICO PATOLÓGICOS

STANISLAW SADOWINSKI PINE²

¹ Fundación IMSS

² Hospital Infantil de México Federico Gómez

³ Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

⁴ Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaría de Salud

⁵ Dirección de Información Epidemiológica, Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud

BOLETÍN MÉDICO *del* HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO

CONSEJO EDITORIAL

JOSÉ LUIS ARREDONDO GARCÍA	INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA	MÉXICO D.F., MÉXICO
MANUEL BAEZA BACAB	CENTRO MÉDICO DE LAS AMÉRICAS	MÉRIDA, YUCATÁN, MÉXICO
EDUARDO BANCALERI	HOLTZ CHILDREN'S HOSPITAL	MIAMI, FLORIDA, EUA
ALESSANDRA CARNEVALE CANTONI	INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA	MÉXICO D.F., MÉXICO
ALDO CASTAÑEDA	UNIDAD DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR DE GUATEMALA	GUATEMALA, GUATEMALA
LETICIA CASTILLO	CHILDREN'S MEDICAL CENTER, UNIVERSITY OF TEXAS SOUTHWESTERN UNIVERSITY HOSPITAL	DALLAS, TEXAS, EUA
FRANCISCO CIGARROA	ORESPES S.A. DE C.V.	SAN ANTONIO, TEXAS, EUA
ALEJANDRO CRAVIOTO QUINTANA	HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ	MÉXICO D.F., MÉXICO
BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO	HOSPITAL UNIVERSITARIO MADRID SANCHINARRO	MÉXICO D.F., MÉXICO
ALFONSO DELGADO RUBIO	CENTRO MÉDICO NACIONAL S. XXI, IMSS	MADRID, ESPAÑA
ARTURO FAJARDO GUTIÉRREZ	HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ	MÉXICO D.F., MÉXICO
SAMUEL FLORES HUERTA	EMORY UNIVERSITY HOSPITAL	MÉXICO D.F., MÉXICO
CARLOS FRANCO PAREDES	HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ	ATLANTA, GEORGIA, EUA
SARA HUERTA YEPEZ	COTTAGE CHILDREN'S HOSPITAL	MÉXICO D.F., MÉXICO
FIMA LIFSHITZ	CENTRO MÉDICO NACIONAL S. XXI, IMSS	STA. BARBARA, CALIFORNIA, EUA
GABRIEL MANJARREZ	HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ	MÉXICO D.F., MÉXICO
HOMERO MARTÍNEZ SALGADO	HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ	MÉXICO D.F., MÉXICO
MARA MEDEIROS	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN	MÉXICO D.F., MÉXICO
JUAN PABLO MÉNDEZ BLANCO	SALVADOR ZUBIRÁN	MÉXICO D.F., MÉXICO
GUADALUPE MIRANDA NOVALES	CENTRO MÉDICO NACIONAL S. XXI, IMSS	MÉXICO D.F., MÉXICO
VERÓNICA MORÁN BARROSO	HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ	MÉXICO D.F., MÉXICO
ÁNGEL NOGALES ESPERT	HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA	CÓRDOBA, ESPAÑA
SAMUEL NURKO	CHILDREN'S HOSPITAL BOSTON	BOSTON, MASSACHUSETTS, EUA
MIGUEL O'RYAN	UNIVERSIDAD DE CHILE	SANTIAGO DE CHILE, CHILE
ALBERTO PEÑA	CINCINNATI CHILDREN'S HOSPITAL	CINCINNATI, OHIO, EUA
FRANCISCO J. PUGA MUÑUZURI	MAYO CLINIC	ROCHESTER, MINNESOTA, EUA
GUILLERMO RAMÓN	HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ	MÉXICO D.F., MÉXICO
VESTA RICHARDSON LÓPEZ COLLADA	CENTRO NACIONAL DE SALUD PARA LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA	MÉXICO D.F., MÉXICO
FABIO SALAMANCA GÓMEZ	CENTRO MÉDICO NACIONAL S. XXI, IMSS	MÉXICO D.F., MÉXICO
EDUARDO SALAZAR LINDO	DS-CONSULT S.A.C.	LIMA, PERÚ
NORBERTO SOTELO CRUZ	ESCUELA DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE SONORA	HERMOSILLO, SONORA, MÉXICO
ALEJANDRO SWEET CORDERO	STANFORD UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE	STANFORD, CALIFORNIA, EUA
GUSTAVO VARELA FASCINETTO	HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ	MÉXICO D.F., MÉXICO
ARTURO VARGAS ORIGEL	FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO	LEÓN, GUANAJUATO, MÉXICO
EDGAR VÁSQUEZ GARIBAY	INSTITUTO DE NUTRICIÓN HUMANA	GUADALAJARA, JALISCO, MÉXICO
FEDERICO RAÚL VELÁZQUEZ	CENTRO MÉDICO NACIONAL S. XXI, IMSS	MÉXICO D.F., MÉXICO
ALBERTO VILLASEÑOR SIERRA	CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS DE OCCIDENTE	GUADALAJARA, JALISCO, MÉXICO

EDITORIAL

Vacuna conjugada contra *Streptococcus pneumoniae*, ¿cuántas dosis? Conjugated vaccine against *Streptococcus pneumoniae*: how many doses?

Dr. Fortino Solórzano Santos

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* han sido un gran reto para los pediatras por su elevada frecuencia en los niños menores de cinco años y, especialmente, en los menores de dos años. Lo anterior favoreció que, a partir del año 2000, en Estados Unidos de Norteamérica (EUA) se introdujera a la práctica clínica una vacuna conjugada contra neumococo que incluía siete serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F). Estos representaban, aproximadamente, 80% de los serotipos aislados en niños de EUA y Europa.¹

Diversos estudios han demostrado la eficacia de la vacuna al administrarse en cuatro dosis, a los dos, cuatro, seis y 12 a 15 meses de edad. Se ha observado una eficacia protectora contra la enfermedad causada por los serotipos incluidos en la vacuna de 89 a 97% (IC95%: 82.7-99.9%) y una efectividad de alrededor de 90%.^{2,3}

Por esta razón, se ha recomendado administrar la vacuna conjugada heptavalente en cuatro dosis. Sin embargo, a escala mundial varía el número de dosis que se administran. Esto ha generado inquietud con respecto a la protección que se alcanza con menos dosis de las inicialmente recomendadas. En este número del *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, Silva-Rosales y colaboradores presentan un estudio en el que evalúan la respuesta inmune a la vacuna heptavalente en niños que recibieron dos primovacunas con o sin refuerzo, y en el que se evidencia una menor respuesta en los niños que

no recibieron la dosis de refuerzo.⁴ Este estudio presenta algunas limitaciones. Por ejemplo, el número de sujetos evaluados y, particularmente, la técnica que se utiliza para la evaluación, ya que no permite que se comparen los resultados con los de otros estudios en los que se ha calculado la concentración de anticuerpos ($\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$), para determinar la respuesta serológica a los diferentes serotipos.

En un meta análisis realizado por Scott y colaboradores, se encontró que existen diferencias mínimas entre los esquemas de vacunación de dos o tres dosis con respecto a los niveles de seropositividad. Aunque, en los estudios analizados, se encontró heterogeneidad cuando se compararon los esquemas de dos o tres dosis más una revacunación. Tampoco hubo una gran diferencia entre estos, pero sí una leve tendencia favorable al esquema de tres dosis más una revacunación.⁵ Al analizar la colonización, resultó mayor el efecto de tres dosis que el de dos dosis, seis meses después de la última aplicación. Fritzell y colaboradores observaron resultados semejantes. No encontraron grandes diferencias en la inmunogenicidad entre los esquemas de dos o tres dosis más una revacunación, excepto que los niveles protectores son menores para los serotipos 6B y 23F.⁶ En otros estudios en los que se ha evaluado la efectividad de diferentes dosis en menores de un año de edad, se observó un incremento en la inmunogenicidad, de 56% (IC95%: -7-82) al recibir una sola dosis a 93% (IC95%: 70-98) al administrar dos dosis cuando, además, se aplica una revacunación al segundo año de vida.⁷ Otros autores han evaluado la administración de una, dos o tres dosis de vacuna conjugada heptavalente dentro de los primeros cuatro meses de edad y una dosis de vacuna polisacárida a los diez meses de edad. Han encontrado que los títulos protectores aumentan de acuerdo con el número de dosis:

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI
Instituto Mexicano del Seguro Social
México D.F., México

Fecha de recepción: 10-04-12
Fecha de aceptación: 12-04-12

44% (una dosis) vs. 77% (dos dosis) vs. 94% (tres dosis, $p < 0.001$). Después de la dosis de vacuna polisacárida, la diferencia en los títulos de los anticuerpos disminuye en forma significativa, y resulta semejante al porcentaje de portadores nasofaríngeos posterior a la última dosis.⁸ La mayoría de las investigaciones se han enfocado en encontrar esquemas más económicos, pero que garanticen la protección a los niños, ya que no todos los países pueden sostener campañas nacionales por el costo de los esquemas de vacunación propuestos. De acuerdo con la información internacional que surge continuamente, el esquema de vacunación contra *Streptococcus pneumoniae*, de dos dosis de primovacuna con un refuerzo posterior, y que actualmente se aplica en nuestro país, es una buena práctica que ha logrado una cobertura mayor para la población infantil.

Correo electrónico: fortino.solorzano@imss.gob.mx

REFERENCIAS

1. CDC. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction— eight states, 1998–2005. MMWR 2008;57:144–148. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5706a2.htm>
2. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 2006;354:1455–1463.
3. Temime L, Boelle PY, Opatoswki L, Guillemot D. Impact of capsular switch on invasive pneumococcal disease incidence in a vaccinated population. PLoS One 2008;3:e3244. doi:10.1371/journal.pone.0003244.
4. Silva-Rosales NA, Tene CE, Cervantes-Kardash, Del Toro M. Comparación de la respuesta inmunológica frente a cepas de *S. pneumoniae*, evaluada por hemaglutinación, en niños inmunizados con vacuna neumocócica heptavalente (dos primovacunas con o sin refuerzo). Bol Med Hosp Infant Mex 2012;69:97–103.
5. Scott P, Rutjes AW, Bermetz L, Robert N, Scott S, Lourenço T, et al. Comparing pneumococcal conjugate vaccine schedules based on 3 and 2 primary doses: systematic review and meta-analysis. Vaccine 2011;29:9711–9721.
6. Fritzell B, Fletcher MA. Pneumococcal polysaccharide-protein (CRM197) conjugate vaccines, 7- or 9-valent, in the 2 + 1 schedule. Expert Rev Vaccines 2011;10:263–290.
7. Andrews N, Waight PA, Borrow R, Ladhani S, George RC, Slack MP, et al. Using the indirect cohort design to estimate the effectiveness of the seven valent pneumococcal conjugate vaccine in England and Wales. PLoS One 2011;6:e28435. doi:10.1371/journal.pone.0028435.
8. Ota MO, Akinsola A, Townend J, Antonio M, Enwere G, Nsekpong D, et al. The immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of fewer doses of conjugate pneumococcal vaccine immunization schedule. Vaccine 2011;29:2999–3007.

AVISO IMPORTANTE

El Boletín Médico del Hospital Infantil Federico Gómez tiene el placer de comunicar a su apreciable audiencia que ya está disponible en los índices:

SciVerse Scopus: www.scopus.com

SciELO (Scientific Electronic Library Online) México (UNAM): www.scielo.org.mx

Seguiremos esforzándonos por difundir lo más ampliamente posible la investigación médica publicada en nuestra páginas.

Atentamente:
Consejo y comité editoriales

REVIEW ARTICLE

Maternal diet and vitamin D during pregnancy and association with bone health during childhood. Review of the literature

Ana Cecilia Garza-Gisholt,¹ Rodolfo Rivas-Ruiz,^{1,2} and Patricia Clark^{1,2}

ABSTRACT

Deficiencies in maternal diet and low maternal plasma of vitamin D in pregnancy may influence the growth and bone mineral accrual of the offspring during fetal life and childhood. This review summarizes the evidence available from cohort studies that include information of maternal diet and concentrations of vitamin D during pregnancy associated with bone mass of the offspring.

A literature search was conducted through MEDLINE and included studies from 2000 to 2009.

The main associations found in the studies were related to maternal calcium intake and vitamin D concentrations. Several studies reported a high prevalence of maternal vitamin D deficiency (varying from 15% to 66%) associated with increased risk of neonatal vitamin D deficiency [odds ratio (OR) 17.2, 95% CI 8.8-34.3]. A strong positive association between maternal and cord blood serum vitamin D was found in two different studies ($r = 0.70$ and $r = 0.755$ $p < 0.001$). Mothers who were deficient in vitamin D had offspring with lower whole body bone mineral content (BMC) (mean $1.04 \text{ kg} \pm 0.16$ vs. $1.16 \text{ kg} \pm 0.17$, $p = 0.002$).

Adequate concentrations of maternal vitamin D are essential for calcium homeostasis and bone health of the newborn. High prevalence of maternal vitamin D insufficiency found in different populations can lead to problems of low BMC or, in severe cases, fetal rickets.

Key words: pregnancy diet, vitamin D, bone mass.

INTRODUCTION

During the last decade there has been growing evidence in epidemiological studies indicating that osteoporosis (OP) and the risk of fractures may begin during intrauterine life due to adverse influences of several factors in early development.¹ Initial studies have shown a relationship between measures of birth weight, infant weight and quantity of bone mass in adulthood. Furthermore, there is evidence that factors such as maternal lifestyle and vitamin D concentrations during pregnancy have a significant impact on newborn bone mineral content (BMC) and further development of fetal bone.² It is possible that interventions

targeting the mother's lifestyle during pregnancy may have an impact on the development of stronger bones that, if reinforced during childhood and adolescence, will allow the development of a higher reservoir of mineral content. This may ultimately delay the threshold of fracture.³

Skeletal growth is an anabolic process that depends on several factors, some of which are modifiable and others are not. The main non-modifiable factors include genetics, race, gender and hormonal factors. Modifiable factors include those relating to lifestyle of the mother and maternal nutrition during pregnancy. Therefore, newborn bone mass depends on the combination of these factors whose presence is variable in each person.⁴

During pregnancy, the fetus is totally dependent on the mother for acquisition of micronutrients required for bone mineralization. The primary bone-forming minerals are calcium, phosphorus and magnesium (at birth the infant's skeleton contains 98%, 80% and 60%, respectively, of these minerals). Quantitatively, the greatest period of fetal mineral accretion takes place from mid-gestation and is maximal during the third trimester.⁵

Fetal bone mineralization is determined by placental mineral transfer, fetal bone mineral accretion and fetal bone resorption. Because effects on fetal bone are often

¹ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F., México

² Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

Corresponding author: Patricia Clark MD, PhD
Unidad de Epidemiología Clínica
Hospital Infantil de México Federico Gómez
México, D.F., México

Received for publication: 11-08-11
Accepted for publication: 09-02-12

brought through the mother, any disturbance in maternal mineral metabolism (maternal nutritional depletion or diseases) or conditions that affect placental mineral transfer can affect fetal bone mineralization. Therefore, maternal nutritional status and dietary intake of calcium and other minerals during pregnancy could have a significant effect on fetal growth and development.⁶

On the other hand, maternal vitamin D deficiency during pregnancy is a recognized risk factor for rickets and osteomalacia in infancy. There is evidence that low maternal plasma of 25-OHD in pregnancy may influence the growth and bone mineral accrual of the offspring during fetal life, infancy and childhood.⁷

The objective of this review is to summarize the evidence available from cohort studies that include information of maternal diet and concentrations of vitamin D during pregnancy associated with bone health of the child.

A literature search was conducted through MEDLINE using the following keywords (lifestyle, maternal factors OR maternal vitamin D OR maternal diet during pregnancy) AND (newborn bone mass OR bone in infants). The search period included the years 2000 to 2009. Selection criteria for the studies included (1) published in English; (2) abstract available on-line; (3) referred to original work (instead of literature reviews); (4) studied humans; (5) included only factors during pregnancy and bone health of their offspring in analysis; and (6) cohort-type studies.

For this review, 15 studies were analyzed who met our inclusion criteria and were obtained in full text. Of these studies, nine referred to maternal concentrations of vitamin D and six to maternal diet. The majority of studies (13/15) were published after 2005 and only two were published between 2000 and 2005. Most of the studies originated from the UK and Australia (10/15). The rest of the studies were developed in Iran, Turkey, India, The Netherlands and the U.S. Sample size varied from 87 to 901.

Bone growth as the primary outcome was measured in nine of the studies with dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) to estimate bone mineral mass. Six were retrospective studies measuring bone mass of children ages 6 and 9 years old.⁸⁻¹³ The rest of the studies used different methods like fetal femur length and knee-heel length to estimate bone growth of the offspring.

In most of the studies the mothers were >16 years old and were followed from 17 weeks of gestation until de-

livery. Exclusion criteria were fetal anomalies, multiple pregnancy, maternal disease and intake of medications influencing bone metabolism, etc. All babies were born at term (≥ 37 gestation weeks).

Maternal Diet Results

Table 1 summarizes the six studies that assessed maternal diet associated with bone mass of the offspring. Maternal diet was assessed in all of the six articles by food frequency questionnaires. The main results were the positive associations founded between calcium and dairy intake during pregnancy with higher body bone mineral density (BMD) and bone mineral content (BMC) of the child.

Children of mothers who had a higher intake of dairy products (milk and derivatives) and a high "prudent diet" characterized by increased intake of fruit, vegetables, whole wheat bread, and rice, and low intake of processed foods during pregnancy had higher bone mass (BMC $r = 0.23$ $p = 0.001$ and BM $r = 0.15$ $p = 0.02$); the association remains positive and significant even after adjustment for some confounding factors.⁹ Cole et al. concluded that the percentage of total variance in whole body BMD and BMC explained by maternal "prudent diet" in late pregnancy ranges from 2% to 6%. Another study concluded that a child in the "optimal" levels of dietary exposure (highest tertile of magnesium, potassium, protein and phosphorus intake) had significantly higher adjusted BMD at all sites (femoral neck 5.5%, lumbar spine 12% and total body 6.8%) compared to the remainder of the children.¹⁰

Calcium intake is one of the most common dietary factors studied. Two different studies determined that greater maternal consumption of calcium and calcium-rich foods, especially milk and derivatives (>3 servings/day) during pregnancy was associated with higher total body BMC in the children at 6 years old ($\beta 0.11$, $p < 0.001$)⁸ and had a significant positive effect on fetal femur growth ($\beta 0.077 \pm 0.024$, $p = 0.001$).¹⁴ These associations were statistically significant after adjustment for some confounders such as newborn size, age, gender, infant feeding, maternal energy and protein intake and parity. One more study concluded positive associations between early pregnancy calcium intake and spine BMC and BMD of the offspring (0.28 log mg/day; $p < 0.02$).¹⁵

Another relevant aspect of the maternal diet is the insufficient intake of some nutrients necessary for bone health, and a low intake of these in women during

Table 1. Maternal diet associated with bone mass of offspring

Author, country (year)	Study design	n	Outcome in children	Results
Ganpule A et al. ⁸ Pune, India (2006)	Retrospective cohort	698	Total body and total spine BMC and BMD were measured using DXA in the children at 6 years old	Both parents DXA measurements were positively correlated with the equivalent measurement in the children. (mother $r = 0.36$ and father $r = 0.38$, $p < 0.001$) Children of mothers who had a higher frequency of calcium-rich food intake during pregnancy had higher total BMC ($\beta 0.11$, $p < 0.001$)
Cole Z et al. ⁹ Southampton, UK (2009)	Retrospective cohort	198	Measurements of bone mass using DXA at 9 years of age	A high "prudent diet" in late pregnancy, characterized by elevated intake of fruit, vegetables, whole wheat bread and rice, and low intake of processed foods, was associated with greater whole body and lumbar spine BMC ($r = 0.23$ $p = 0.001$) and BMD ($r = 0.15$ $p = 0.02$) in the offspring after adjustment for confounding factors
Godfrey K et al. ¹⁵ Southampton, UK (2001)	Prospective cohort	145	Neonatal BMC and BMD using DXA in infants born at term	Positive associations between early pregnancy calcium intake and spine BMC and BMD (0.28 log mg/day $p < 0.02$) Maternal intakes of protein, carbohydrate, fat, and green vegetables explained no variance in whole body BMC or BMD
Jones G et al. ¹⁰ Tasmania, Australia (2000)	Retrospective cohort	173	BMC and BMD were measured using DXA at the lumbar spine and femoral neck at 8 yr of age	After adjustment for confounders, total body BMD was positively associated with magnesium ($r^2 = 0.27$ $p = 0.006$), phosphorus ($r^2 = 0.25$ $p = 0.054$), potassium $r^2 = 0.25$ $p = 0.021$) and protein ($r^2 = 0.25$ $p = 0.046$) intake A child at the "optimal" level of dietary exposures had significantly higher adjusted BMD at all sites (femoral neck 5.5%, lumbar spine 12% and total body 6.8%)
Chang S et al. ¹⁴ Baltimore, MD, U.S. (2003)	Prospective cohort	350	Fetal femur length <i>in utero</i>	Dairy intake had a significant positive effect on fetal femur growth after adjustment for gestational age, biparietal diameter, maternal age, height, and pre-pregnancy body mass index ($\beta 0.077 \pm 0.024$, $p < 0.001$) Fetal femur length was significantly lower in the lowest dairy-intake group (<2 servings/day) than in the highest dairy-intake group (>3 servings/day), and a dose-response relation was suggested in the intermediate dairy-intake group (2–3 servings/day; $p = 0.089$)
Tobias JH et al. ¹¹ Avon, South West England (2005)	Retrospective cohort	445	Total body BMC and BMD by DXA carried out at 9 years of age	Maternal magnesium intake was related to total body BMC ($\beta = 4.9$, 7.4–23.1; g) and BMD ($\beta = 4.9$, 2.5–7.3; g/cm ² $p < 0.001$) Maternal potassium intake was related to spinal BMC ($\beta = 1.8$, 0.8–2.9; g) and BMD ($\beta = 10.5$, 4.9–16.0; g/cm ² , $p < 0.001$) A significant association was also observed between maternal folate intake and spinal BMC adjusted for bone area ($\beta = 0.55$, 0.16–0.94; g; $p = 0.006$)

BMD, bone mineral density; BMC, bone mineral content; DXA, dual-emission X-ray absorptiometry

pregnancy may have a negative effect on fetal skeletal mineralization. Two different studies found that total body BMD of the children were positively associated

with maternal intake of magnesium ($\beta = 4.9$, 2.5–7.3; g/cm² x 10³ $p < 0.001$ and $r^2 = 0.27$ $p = 0.006$),^{10,11} and maternal intake of potassium ($\beta = 10.5$, 4.9–16.0; g/cm² x 10³

$p < 0.001$;¹¹ and $r^2 = 0.25$ $p = 0.021$).¹⁰ On the other hand, a positive association between phosphorus ($r^2 = 0.25$ $p = 0.054$), protein ($r^2 = 0.25$ $p = 0.046$) and folate ($\beta = 0.55$, 0.16 – 0.94 g; $p = 0.006$) maternal intake and BMD of the children were found after adjustment for confounders.^{10,11}

Maternal Vitamin D Results

Table 2 summarizes the nine studies of maternal vitamin D associated with bone mass of the offspring. In eight of these, maternal vitamin D samples were taken between 23 and 36 weeks of pregnancy, and only in one study the samples were taken at delivery. In most of the studies, the serum was assayed for 25-hydroxyvitamin D3, calcium, phosphorus and parathyroid hormone.

Adequate vitamin D concentrations during pregnancy are necessary to ensure appropriate maternal response to the calcium demands of the fetus and neonatal for bone development. As shown in Table 2, the prevalence of vitamin D deficiency in maternal samples varied from 15% to 66%. Otherwise, a significant correlation was observed between maternal and cord blood serum vitamin D ($r = 0.70$ and $r = 0.755$, $p < 0.001$).^{16,17} One of the studies observed that maternal vitamin D deficiency increased the risk of neonatal vitamin D deficiency (OR 17.2, 95% CI 8.8–34.3).¹⁸

Morley et al. observed that babies of mothers in the low 25-(OH)D group (< 28 nmol/liter) had a -2.7 mm smaller knee-heel length than babies of mothers with higher vi-

Table 2. Maternal vitamin D associated with bone mass of the offspring

Author, country (year)	n	Study design	Measurements in the mother and the children	Results
Maghbooli Z et al. ¹⁶ Tehran, Iran (2007)	552	Prospective cohort	Maternal and cord blood samples were taken at delivery. Serum was assayed for 25-(OH)D3, calcium, phosphorus and parathyroid hormone	Prevalence of vitamin D deficiency in maternal samples was 66.8%, and in the cord blood was 93.3% (< 35 nmol/L) Positive correlation between maternal and cord blood serum concentrations of vitamin D ($r = 0.706$, $p = 0.0001$) Vitamin D concentrations in cord blood were lower in newborns of mothers with vitamin D deficiency (15.6 ± 7.2 vs. 20.2 ± 14.9 , $p = 0.009$) Positive correlation between maternal alkaline phosphatase and birth weight ($r = 0.14$, $p = 0.02$)
Morley R et al. ¹⁹ Melbourne, Australia (2006)	374	Prospective cohort	Maternal vitamin D at 28–32 weeks gestation and knee-heel length at birth of the offspring	25-(OH)D concentration was less than 28 nmol/liter in 7.2% of the women at 28–32 weeks Knee-heel length was 4.3 mm lower (95% CI -7.3 , -1.3) in infants of mothers with low 25-(OH)D After adjustment for gestation length, the difference was reduced to -2.7 (95% CI -5.4 , -0.1)
Prentice A et al. ⁷ Cambridge, UK (2009)	123	Prospective cohort	Maternal blood sample was collected at 20 and 36 weeks gestation. Infant birth weight and bone mineral accretion by DXA	20% and 16% of the mothers had 25-OHD < 80 nmol/L at 20 and 36 week of pregnancy, respectively No significant relationship or trends in the data were observed between maternal 25-(OH)D concentration and birth weight, length, head circumference, BMC and BMD of the midshaft radius and whole body
Javaid K et al. ¹² Southampton, UK (2006)	198	Retrospective cohort	Vitamin D status of the mother during late pregnancy. Whole body and lumbar-spine BMC and BMD by DXA at 9 years old.	31% of mothers were regarded as vitamin D insufficient (11 – 20 $\mu\text{g/L}$), and 18% as deficient (< 11 $\mu\text{g/L}$) in late pregnancy Mothers with lower serum concentrations of 25-(OH)D had children with reduce whole-body BMC and BMD at 9 years ($r = 0.21$ and $r = 0.12$, $p = 0.03$) Deficient vitamin D mothers had offspring whose whole body BMC was significantly lower than those born to mothers who were vitamin D replete (mean 1.04 $\text{kg} \pm 0.16$ vs. 1.16 $\text{kg} \pm 0.17$, $p = 0.002$)

Table 2. Maternal vitamin D associated with bone mass of the offspring

Author, country (year)	n	Study design	Measurements in the mother and the children	Results
Gale C et al. ¹³ Southampton, UK (2008)	178	Retrospective cohort	Serum measurement of 25-(OH)D during late pregnancy and DXA of the child at 9 years old	50.4% of the women had 25-(OH)D >50 nmol/L, 28.3% had concentrations between 27.5-50 nmol/L and 21.2% had concentrations <27.5 nmol/L Children whose mothers had higher 25-(OH)D (>75 nmol/L) concentrations had a significantly larger head circumference at age 9 years than those whose mothers had lower concentrations (<30 nmol/L), (mean 53.6 ± 1.43 vs. 52.6 ± 1.59, <i>p</i> = 0.012)
Dijkstra SH et al. ²¹ Rotterdam, Netherlands (2007)	87	Prospective cohort	Maternal vitamin D was collected at the end of the third trimester and umbilical cord blood at birth was taken to obtain vitamin D concentrations.	63.3% of the newborn infants of mothers with dark skin had vitamin D deficiency, compared with the control group that was 15.8% Vitamin D values in pregnant women and their newborn infants showed a positive correlation (<i>r</i> = 0.88, <i>p</i> <0.001) Newborn infants of mothers at risk of vitamin D deficiency showed higher mean alkaline phosphatase concentrations than controls, which suggests increased bone turnover: 161 (124-213) vs. 177 (156-217) U/l (<i>p</i> = 0.050)
Mahon P et al. ²⁰ Southampton, UK (2010)	424	Prospective cohort	Maternal blood sample at 34 weeks was taken to measure 25-(OH)D. Fetal femur length and distal metaphyseal cross-sectional area.	63.4% of the women were sufficient/borderline (>50 nmol/L), 30.7% were insufficient (25 to 50 nmol/L) and 5.9 % were deficient (<25 nmol/L) of vitamin D Lower maternal 25-(OH)D concentration was not related to fetal length but was positively associated with greater femoral metaphyseal cross-sectional area and higher femoral splaying index (<i>r</i> = -0.10 95% CI -0.20 to 0.00 and <i>r</i> = -0.11 95% CI -0.21 to -0.01), respectively
Akcakus M et al. ¹⁷ Turkey (2006)	100	Prospective cohort	Serum Ca, P, alkaline phosphatase and 25-(OH)D levels were measured of the mothers at birth in winter and their neonate. Whole body BMD and BMC by DXA at birth.	25-(OH)D levels of the neonates and the mothers were highly correlated (<i>r</i> = 0.755, <i>p</i> <0.05) 93% of the neonates and 82% of their mothers had 25-(OH)D levels <10 µg/L Whole body BMC and whole body BMD were positively correlated with birthweight (<i>r</i> = 0.910, <i>p</i> <0.05) and gestational age (<i>r</i> = 0.70, <i>p</i> <0.05) but not with serum 25-(OH)D
Bowyer L et al. ¹⁸ Australia (2009)	901	Prospective cohort	Serum 25-OHD, PTH, calcium, albumin, phosphate and alkaline phosphatase were measured in women at 23-32 weeks gestation and on the cord blood at delivery.	Vitamin D deficiency (<25nmol/L) was found in 15% of the women and in 11% of the neonates Maternal vitamin D deficiency increased the risk of neonatal vitamin D deficiency (OR 17.2, 95% CI 8.8-34.3) and birth weight was lower among infants of deficient against sufficient mothers: (3245 g ± 545 vs. 3453 g ± 555, <i>p</i> <0.001).

tamin D concentrations. They speculated that moderately severe maternal vitamin D deficiency would result in reduced fetal circulation in 25-(OH)D and 1,25-(OH)₂D concentrations and may lead to reduced osteoblastic activity, affecting long bone growth.¹⁹ Mahon et al. also observed that low maternal 25-(OH)D concentrations have a slight association with greater femur metaphyseal

cross-sectional area and femur splaying index at 19 and 34 weeks gestation, using high-resolution 3D ultrasound (*r* = -0.10 95% CI -0.20 to 0.00 and *r* = -0.11 95% CI -0.21 to -0.01 *p* <0.001, respectively).²⁰

One study reported that mothers deficient in vitamin D during late pregnancy had offspring whose whole-body BMC was significantly lower than those born to mothers

who were vitamin D replete (mean 1.04 kg \pm 0.16 vs. 1.16 kg \pm 0.17, $p = 0.002$). This association between mothers with lower serum concentrations of 25-(OH)D and bone mineral accrual in their children persisted up to the age of 9 years old.¹²

Another important result was the association between vitamin D and other serum markers like parathyroid hormone, calcium, phosphorus and alkaline phosphatase. Dijkstra et al. found that newborn infants of mothers at risk of vitamin D deficiency showed higher mean alkaline phosphatase concentrations than controls, which suggested increase of bone turnover.²¹

DISCUSSION

Calcium and vitamin D are two of the most important nutrients in the development of the skeletal system. Maternal diet and maternal concentrations of vitamin D are related to bone mineralization of the newborn and the child. Most of the studies were published after 2005, which point to a recent growing trend of investigations on the issue.

It is known that bone mass is determined by genetics 60-80% of the time;²² however, diet should be considered an important modifiable factor to promote bone accretion as well as many other benefits that a proper diet can provide to a mother and her newborn. The studies reviewed showed that maternal diet in pregnancy had a small but consistent contribution toward bone mass in childhood.

Some studies determined that higher intakes of calcium and dairy products during pregnancy lead to improved bone accretion and growth. These studies, however, have found no hard data on the increase in BMD or BMC in infants whose mothers had calcium-rich dietary intake vs. calcium-deficient diets.^{9,14,15}

The associations of bone outcome in children with estimated maternal calcium intakes were weaker compared to those with milk and milk product intakes. This is the case of the study that concluded that mothers in the lowest dairy-intake group (<2 servings/day) had lower fetal femur length than mothers in the highest dairy-intake group (>3 servings/day); however, the relationship between the growth of the fetal femur and its degree of mineralization is unknown.¹⁴

Some calcium-rich foods were also high in protein. Although the association with calcium-rich foods was independent of protein intake, protein quality may be an

important factor. Any causal association between calcium-rich foods and bone mass could reflect postnatal, rather than intrauterine, effects related to breast milk quality or postnatal diet.²³ Other nutrients such as protein, phosphorus, magnesium, potassium and some vitamins are also involved in growth and development of bone mass and must be present in adequate amounts. For this reason, several studies focused on the relationship between these nutrients and bone development.^{10,11} There is, however, insufficient evidence to date on the role of these various nutrients in bone development of the newborn. Future studies are needed to address the mechanisms and long-term effects of nutrient intake during pregnancy on neonatal bone mass.

Evidence based on literature concerning the association between maternal vitamin D and newborn bone mass has increased in the last decade. Vitamin D concentrations are determined by serum concentrations of 25-(OH)D. In children and adolescents, vitamin D concentrations are considered: normal 25-(OH)D ≥ 20 ng/ml (50 nmol/L), insufficient 25-(OH)D between 15 and 20 ng/ml (37.5 to 50 nmol/L) and deficient 25-(OH)D ≤ 15 ng/ml (37.5 nmol/L).^{24,25} Based on general information about vitamin D deficiency, it has been concluded that vitamin D insufficiency is a global phenomenon, with an estimated 1 billion people worldwide having suboptimal levels of 25-(OH)D.²⁶ There is evidence that maternal vitamin D deficiency during pregnancy may lead to impaired fetal growth and bone development. The majority of the reported studies were completed in populations at high risk of vitamin D deficiency.²⁷

Positive associations have been reported between maternal and cord blood serum vitamin D. Also, insufficient vitamin D in the mother is associated with smaller knee-heel length and less whole body BMC in the offspring. The association between mothers with lower serum concentrations of 25-(OH)D and bone mineral accrual in their children persisted at 9 years of age.

The mechanisms by which maternal vitamin D status during pregnancy affects bone mass in the child remain unknown. It has been postulated that maternal vitamin D insufficiency during pregnancy leads to an impairment of placental calcium transport, perhaps mediated by parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) and thereby reduces the trajectory of intrauterine and subsequent childhood bone mineral accrual.¹²

It is generally accepted that maternal vitamin D status during pregnancy reflects the maternal and neonatal calcium homeostasis. Due to the strong relationship between concentrations of vitamin D with PTH, calcium, phosphorus and albumin, it is important to measure these markers to determine if the association between maternal vitamin D with bone growth is independent of the biological markers.

Another source of variation in vitamin D concentrations is measure of sun exposure because skin exposure to UV-B is thought to be the major determinant in healthy vitamin D status. Also, it is important to report data on pigmentation and clothing habits and their possible association with vitamin D deficiency.²⁸

Further studies are needed to provide more conclusive evidence of the long-term consequences of fetal and neonatal vitamin D deficiency and bone development. The lack of evidence so far has led to contradictory recommendations in vitamin D supplementation during pregnancy in many countries. The test of these findings would be through a randomized controlled trial of vitamin D supplementation in early pregnancy.²⁹

Our study found some limitations in the reviewed studies. Some of the studies measured the outcome in pediatric age rather than measuring bone mass in the newborn.⁸⁻¹³ This situation could weaken the associations and the conclusions because there are many environmental factors during life that are related to the status of bone. Despite adjustment for confounders, we cannot exclude the possibility of residual environmental confounding and causality cannot be assumed from these observational data.

Maternal intake was assessed only at entry into prenatal care, assuming that this level of intake remained somewhat consistent across gestation; this could increase the random error and diminish the strength of observed associations. On the other hand, many of the dietary nutrients are collinear and single nutrients may potentiate or attenuate the effects of others, a reason why it is better to evaluate the complete diet rather than single nutrients.

The use of DXA to measure bone mass in pediatric age has been validated and widely used; however, DXA has technical limitations when used in children. This is because the reduced amounts of bone mineral lead to increased proportional precision error and variability between the proportion of fat and lean tissue could lead to accuracy errors in estimation of BMC by as much as 20%.³⁰ Also in infants, variations in positioning may lead to error in

estimating bone area, making BMD data less robust.³¹

Other environmental factors in pregnancy that need to be considered are assessments of maternal lifestyle, body composition, and biochemical markers of the bone turnover in cord blood. All of these will help in obtaining more accurate estimates of the dietary bone mass associations. The assessment of maternal serum 25-hydroxyvitamin D and umbilical venous calcium concentrations would be helpful in evaluating intrapregnancy mechanisms for the association between maternal milk intake and childhood bone mass.³²

Maternal diet and vitamin D concentrations are essential in growth and bone mineral accrual of the offspring during fetal life. Several studies have found a high prevalence of maternal vitamin D insufficiency during pregnancy associated with an increased risk of neonatal vitamin D deficiency and presence of lower bone mineral content in the offspring. Women with naturally dark skin, inadequate exposure to sunlight and living at higher latitudes have the highest risk for vitamin D deficiency.

Further information is urgently required to better characterize the optimal intrauterine environment for future skeletal health. More studies are needed to provide conclusive evidence of the long-term benefits of an adequate maternal diet as well as vitamin D concentrations on fetal bone development.

E-mail: patriciaclarkmx@gmail.com

REFERENCES

1. Cooper C. Epidemiology of osteoporotic fracture: looking to the future. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(suppl 4):iv36-iv40.
2. Javaid MK, Cooper C. Prenatal and childhood influences on osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:349-367.
3. Cooper C, Fall C, Egger P, Hobbs R, Eastell R, Barker D. Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann Rheum Dis* 1997;56:17-21.
4. Namgung R, Tsang R. Factors affecting newborn bone mineral content: *in utero* effects on newborn bone mineralization. *Proc Nutr Soc* 2000;59:55-63.
5. Prentice A. Micronutrients and the bone mineral content of the mother, fetus and newborn. *J Nutr* 2003;133(suppl 2):1693S-1699S.
6. Abrams S. *In utero* physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85(suppl):604S-607S.

7. Prentice A, Jarjou L, Golberg G, Bennett J, Cole TJ, Schoenmakers I. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and birthweight, growth and bone mineral accretion of Gambian infants. *Acta Pædiatr* 2009;98:1360-1362.
8. Ganpule A, Yajnik CS, Fall CH, Rao S, Fisher DJ, Kanade A, et al. Bone mass in Indian children—relationships to maternal nutritional status and diet during pregnancy: the Pune Maternal Nutrition Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2994-3001.
9. Cole ZA, Gale CR, Javaid MK, Robinson SM, Law C, Boucher BJ, et al. Maternal dietary patterns during pregnancy and childhood bone mass: a longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2009;24:663-668.
10. Jones G, Riley MD, Dwyer T. Maternal diet during pregnancy is associated with bone mineral density in children: a longitudinal study. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:749-756.
11. Tobias JH, Steer CD, Emmett PM, Tonkin RJ, Cooper C, Ness AR, ALSPAC study team. Bone mass in childhood is related to maternal diet in pregnancy. *Osteoporos Int* 2005;16:1731-1741.
12. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher B, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006;367:36-43.
13. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:68-77.
14. Chang SC, O'Brien KO, Sculman NM, Caufield LE, Mancini J, Witter FR. Fetal femur length is influenced by maternal dairy intake in pregnant African American adolescents. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1248-1254.
15. Godfrey K, Walker-Bone K, Robinson S, Taylor P, Shore S, Wheeler T, et al. Neonatal bone mass: influence of parental birthweight, maternal smoking, body composition, and activity during pregnancy. *J Bone Miner Res* 2001;16:1694-1703.
16. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Shafaei AR, Karimi F, Madani FS, Larijani B. Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007;7:1. doi:10.1186/1471-2393-7-1
17. Akcakus M, Koklu E, Budak N, Kula N, Kurtoglu S, Koklu S. The relationship between birthweight, 25-hydroxyvitamin D concentrations and bone mineral status in neonates. *Ann Trop Paediatr* 2006;26:267-275.
18. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig ME. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol* 2009;70:372-377.
19. Morley R, Carlin JB, Pasco JA, Wark JD. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:906-912.
20. Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res* 2010;25:14-19.
21. Dijkstra SH, van Beek A, Janssen JW, de Vleeschouwer LH, Huysman WA, van der Akker EL. High prevalence of vitamin D deficiency in newborn infants of high-risk mothers. *Arch Dis Child* 2007;92:750-753.
22. Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Publica Mex* 2009;51(suppl 1):S5-S17.
23. Prentice A, Schoenmakers I, Laskey MA, Bono S, Ginty F, Goldberg GR. Symposium on 'Nutrition and health in children and adolescents.' Session 1: Nutrition in growth and development. Nutrition and bone growth and development. *Proc Nutr Soc* 2006;65:348-360.
24. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M, Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
25. Huh SY, Gordon CM. Vitamin D deficiency in children and adolescents: epidemiology, impact and treatment. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:161-170.
26. Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial US adolescents population: The National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics* 2009;123:797-803.
27. Specker BL. Does vitamin D during pregnancy impact offspring growth and bone? *Proc Nutr Soc* 2012;71:38-45.
28. Hewison M, Adams JS. Vitamin D insufficiency and skeletal development *in utero*. *J Bone Miner Res* 2010;25:11-13.
29. Specker BL. Do North American women need supplemental vitamin D during pregnancy or lactation? *Am J Clin Nutr* 1994;59(suppl):484S-491S.
30. Specker BL, Johannsen N, Binkley T, Finn K. Total body bone mineral content and tibial cortical bone measures in preschool children. *J Bone Miner Res* 2001;16:2298-2305.
31. Binkovitz LA, Henwood MJ. Pediatric DXA: technique and interpretation. *Pediatr Radiol* 2007;37:21-31.
32. Hollis BW, Wagner CL. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. *CMAJ* 2006;174:1287-1290.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Resultados visuales en pacientes pediátricos con trasplante de córnea: reporte de 10 años de experiencia

Visual outcome in pediatric patients with corneal transplantation: results of 10 years experience

Mayeli Muñoz-Ocampo, Tania Yanet Valderrama-Atayupanqui, Oswaldo Manuel Aguirre-Luna, Manuel Rodríguez-Almaraz, Marco A Ramírez-Ortiz

RESUMEN

Introducción. La realización de un trasplante corneal pediátrico (o queroplastia penetrante) representa un reto para el oftalmólogo, porque se presenta un alto índice de falla en el injerto y, comparados con adolescentes y adultos, los niños tienen un pronóstico visual menor. El objetivo de este estudio fue evaluar los resultados visuales en pacientes pediátricos sometidos a queratoplastia penetrante e identificar los factores que podrían influir en el rechazo corneal.

Métodos. Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y observacional en el que se evaluaron los resultados visuales. Se analizaron factores como la edad en el momento de la cirugía, la agudeza visual, el padecimiento que indicó la queratoplastia, si hubo rechazo corneal, antecedentes de glaucoma, retraso en el desarrollo psicomotor y ojo seco previo.

Resultados. De marzo 2001 a marzo 2011 se realizaron 47 queratoplastias en 39 pacientes (8 bilaterales). La edad los pacientes cuando se realizó la cirugía fue de 10.61 años. El tiempo promedio de seguimiento fue de 147 semanas. El diagnóstico más frecuente y con mejores resultados visuales fue el queratocono. El 62% de los pacientes (29 niños) mejoraron visualmente, 23.4 % no presentaron cambios y en 14.8% disminuyó su visión inicial. Presentaron rechazo corneal 22 ojos (46.80%), de los cuales 13 tuvieron una adecuada resolución con el tratamiento. Tres pacientes con rechazo no resuelto presentaban retraso en el desarrollo psicomotor; uno, glaucoma congénito y otro, ojo seco severo. Los pacientes con peor pronóstico visual y mayor probabilidad de rechazo fueron aquellos menores de 6 años, con disgenesias mesodérmicas y distrofias corneales hereditarias.

Conclusiones. La población pediátrica puede beneficiarse visualmente con una queratoplastia penetrante. En pacientes menores de 6 años, las genopatías y enfermedades oculares asociadas pueden influir negativamente en la evolución posterior al trasplante.

Palabras clave: trasplante corneal, queratoplastia, rechazo del injerto, agudeza visual.

ABSTRACT

Background. Pediatric corneal transplant represents an ophthalmological challenge due to a high rate of graft failure. In comparison with adolescents and adults, children have a prognosis of less vision. The aim of this study was to evaluate visual results after pediatric penetrating keratoplasty (PPK) and to identify factors associated with graft rejection.

Methods. We carried out a prospective and descriptive study. Visual outcome was analyzed according to age at the time of surgery, visual acuity, corneal disease before PPK, development of graft rejection, glaucoma, previous dry eye and psychomotor development delay (PDD).

Results. There were 47 PPK procedures performed in 39 patients (eight bilateral) between March 2001 and March 2011. Keratoconus was the most common corneal disease with the best visual outcome after PPK. Twenty nine patients (62%) had visual improvement, 23.4% remained visually unchanged and 14.8% decreased their initial visual acuity. Twenty two eyes (46.8%) presented graft rejection and of these, 13 had complete graft rejection resolution after treatment. Patients with previous history of PDD, congenital glaucoma and severe dry eye had unresolved graft rejection. Patients <6 years with anterior chamber cleavage syndrome and hereditary corneal dystrophies were associated with poorer final visual acuities.

Conclusions. Patients may improve their visual acuities with PPK. Children <6 years with history of systemic and ocular congenital eye diseases may represent those patient with the worst prognosis.

Key words: corneal transplantation, keratoplasty, graft rejection, visual acuity

Servicio de Oftalmología,
Hospital Infantil de México Federico Gómez,
México D. F., México

Fecha de recepción: 09-01-12
Fecha de aceptación: 22-03-12

INTRODUCCIÓN

La realización de un trasplante corneal o queratoplastia penetrante (QPP) en niños representa un reto para

el oftalmólogo, ya que existen múltiples factores que pueden dificultar su buena evolución. Entre los factores que intervienen en el fracaso de una QPP en este grupo de edad son la respuesta inflamatoria incrementada, la rápida vascularización de la córnea, si hay glaucoma asociado, las alteraciones congénitas asociadas en iris y pupila, la dificultad en la técnica quirúrgica (poca rigidez escleral), la córnea donadora con diámetro igual o mayor a 8 mm, si hay retraso mental, el lugar de residencia del paciente (cerca o lejos del hospital) y la mala adherencia al tratamiento.¹ Debido a lo anterior, estos pacientes presentan un alto índice de falla en el injerto y un pronóstico visual menor comparado con adolescentes y adultos.

La principal indicación de la QPP en pacientes menores de 6 años es para evitar el desarrollo de ambliopía.² De esto se deriva la importancia de la estimulación visual temprana,³ de un adecuado seguimiento posterior a la cirugía, de la rehabilitación óptica adecuada y de una buena relación médico-paciente.

Debido a que la QPP es un procedimiento poco frecuente en Pediatría, es escasa la literatura mundial acerca del pronóstico visual. Durante el 2010 se trasplantaron 1591 córneas en el país, de las cuales menos de 1% se realizaron en pacientes menores de 6 años.⁴ En 2001, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se realizó exitosamente la primera QPP en un paciente de 9 años de edad con diagnóstico de queratocono. En 2004 nuestra institución registró, ante el Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA), el primer Banco de Ojos dedicado a la población pediátrica mexicana.

En este trabajo se describieron los resultados anatómicos y funcionales en la QPP de 10 años de experiencia, y analizamos los posibles factores pronósticos asociados a la adecuada evolución en el trasplante corneal en pacientes menores de 18 años.

MÉTODOS

Se incluyeron todos los pacientes sometidos a QPP durante el periodo que va desde marzo de 2001 a marzo de 2011 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, que fueran menores de 16 años al momento del trasplante. A todos los pacientes se les realizó un examen oftalmológico completo que consistió en la medición de la agudeza visual (AV), examen en lámpara de hendidura, oftalmoscopia

indirecta y, en casos seleccionados, un ultrasonido modo B para evaluar estructuras del polo posterior.

Se realizó la medición de la agudeza visual (AV) preoperatoria y durante todas las revisiones oftalmológicas. Esta medición fue evaluada con el método de Snellen en mayores de 6 años; en preescolares, con el método HOTV y en lactantes y pacientes con retraso mental, con cartillas de Teller. Para el análisis estadístico, los valores se convirtieron a escala LogMAR de acuerdo con lo siguiente: no valorable = 6, no percepción de luz = 5, percepción de luz = 4, cuenta dedos = 3, 20/400 = 2, 20/200 = 1, 20/160 = 0.9, 20/125 = 0.8, 20/100 = 0.7, 20/80 = 0.6, 20/63 = 0.5, 20/50 = 0.4, 20/40 = 0.3, 20/32 = 0.2, 20/25 = 0.1, 20/20 = 0. La mejoría visual se definió como la ganancia de 2 líneas de visión o más; la agudeza visual sin cambios, como aquella que no se modificó, que disminuyó o que mejoró solamente una línea de visión; y el empeoramiento de la agudeza visual, como la que disminuyó en dos líneas de visión o más.

También evaluamos el lugar de procedencia del paciente. El Distrito Federal y el Estado de México se consideraron como ciudades circunvecinas al hospital y todos los demás estados como ciudades no circunvecinas.

En cuanto a las complicaciones posquirúrgicas inmediatas, se identificaron la filtración de humor acuoso a través de la herida quirúrgica, la dehiscencia de suturas y el absceso corneal.

En cuanto a los antecedentes previos al trasplante se identificaron aquellos pacientes con ojo seco severo, glaucoma congénito o retraso en el desarrollo psicomotor (RDPM).

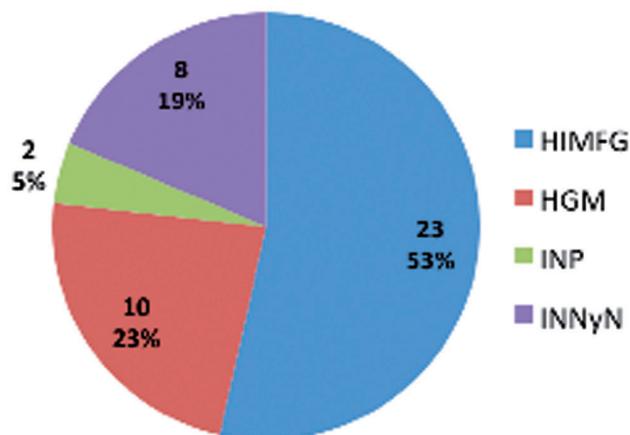
El trasplante corneal se indicó para los casos de enfermedades degenerativas, como el queratocono; por alteraciones corneales congénitas, como la distrofia endotelial congénita hereditaria; por malformaciones congénitas del segmento anterior, por cicatrices ocasionadas por trauma ocular o por infecciones corneales, como la queratitis herpética. Todos los pacientes presentaron una AV \leq 20/63 previa al trasplante.

La QPP fue realizada en todos los pacientes bajo anestesia general, con previa administración intravenosa de manitol al 20%. Se colocaron y fijaron anillos de Flieringa conjuntivo-esclerales. Se utilizaron trépanos de succión Hessburg-Barron para extraer la córnea afectada. Los diámetros del lecho receptor y la córnea donadora oscilaron entre 7.5 y 8.5 mm, respectivamente. Antes

de la extracción de la córnea afectada se colocó, en la cámara anterior, solución viscoelástica (Healon®, Alcon Laboratories Forth Worth, Texas) que permaneció durante la sutura del injerto. Posteriormente se intercambió por solución salina balanceada. Finalmente, la córnea donada se suturó con puntos simples separados de nylon 10-0. Al finalizar la cirugía se aplicaron gotas de moxifloxacina tópica, se indicó acetato de prednisolona tópica cada dos horas por un mes con dosis de reducción y antibióticos tópicos cada 3 horas durante dos semanas. También se prescribió maleato de timolol al 0.5%, una gota cada 12 horas por un mes en aquellos pacientes con aumento de la presión intraocular postoperatoria. Los pacientes con antecedentes de queratitis herpética o datos de rechazo corneal agudo fueron tratados con inmunosupresores tópicos cada 6 horas (ciclosporina oftálmica al 0.05%). Todos los procedimientos fueron realizados por 3 cirujanos experimentados. El tejido corneal fue trasplantado a menos de 7 días posteriores a su obtención. En todos los pacientes, las suturas comenzaron a retirarse a partir del sexto mes de la cirugía.

Las córneas fueron obtenidas por donación altruista de hospitales públicos del país; la mitad de ellas fueron obtenidas de las donaciones en nuestro hospital (Figura 1). En todos los casos, las edades de los donantes oscilaron entre los 3 y 50 años de edad. Después de la obtención, las córneas fueron preservadas en solución Optisol-GS (Bausch and Lomb Inc) y almacenadas en el área de Banco de Ojos del hospital a 4°C. A todas las córneas se les realizó un panel viral para descartar infecciones transmisibles del tejido donador, así como la investigación de los antecedentes del paciente donador. Antes de la QPP se realizó el conteo de células endoteliales mediante el microscopio especular (Eye Bank Kerato Analyser and Software, Konan Medical Inc, Hyogo Japan), para verificar la viabilidad del tejido, es decir, que presentara más 2500 células endoteliales por mm².

El rechazo corneal se definió como aquella opacidad en el tejido trasplantado secundario a una respuesta inmune. Se caracterizó por la presencia de alguno de los siguientes signos: depósitos endoteliales, edema corneal, infiltrados subepiteliales, línea de Khodadoust y celularidad en cámara anterior. El rechazo corneal resuelto fue considerado como aquel reversible con el tratamiento farmacológico. Este consistió en la prescripción de esteroides tópicos cada hora y esteroides transeptales cada semana, según



HIMFG: Hospital Infantil de México Federico Gómez; HGM: Hospital General de México; INP: Instituto Nacional de Pediatría; INNyN: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Figura 1. Distribución de los centros hospitalarios donde se han obtenido tejidos corneales para trasplante.

la respuesta del paciente. En algunos fue necesaria la administración intravenosa de metilprednisolona.

El análisis de datos fue realizado utilizando estadística descriptiva con el paquete estadístico Stata 7.0 (Stata Corp, College Station Texas, USA) y las gráficas con Excel (Microsoft Corporation, WA, USA).

El estudio estuvo enmarcado dentro de las normas éticas de acuerdo con la declaración de Helsinki. Para la identificación de los pacientes se manejaron códigos, por respeto a la confidencialidad de los mismos.

RESULTADOS

Se realizaron 49 queratoplastias penetrantes en 39 pacientes (ocho bilaterales). Dos pacientes fueron excluidos del estudio, ya que su seguimiento fue menor a 6 meses. La relación por sexo fue de 2.5:1, hombre-mujer. La edad promedio al momento de la cirugía fue de 10.61 años (rango de 10 meses a 17 años, desviación estándar 4.85). El seguimiento promedio fue de 147 semanas (rango 26-491 semanas, desviación estándar de 96 semanas). La causa más frecuente de la QPP fue el queratocono en 63.83% (30 ojos), seguido de distrofia corneal en 12.77% (seis ojos), queratitis herpética en 10.64% (cinco ojos), disgenesia de segmento anterior en 4.26% (dos ojos) y trauma en 4.26% (dos ojos). La causa menos frecuente fue la úlcera corneal

en 2.13% (un ojo) y otras causas se presentaron en 2.13% (un ojo) (Figura 2).

Se observó mejoría visual en 61.7% de la totalidad de los pacientes. No se presentaron cambios en la AV en 23.4% y solo 14.8% tuvo disminución en la AV (Cuadro 1).

Con respecto al lugar de residencia, 71.87% de los pacientes que vivían en el área metropolitana registraron de mejoría visual (25 ojos), 25% no presentaron modificación en su AV (nueve ojos) y solo 3.1% (un ojo) presentó disminución de la AV. Por otra parte, 50% de los pacientes que residían fuera del área metropolitana tuvieron mejoría (seis ojos), 25% permaneció sin cambios y 25% disminuyó su AV.

De un total de 47 QPP, 22 pacientes desarrollaron rechazo (46.80%): 27.2% se presentó en pacientes meno-

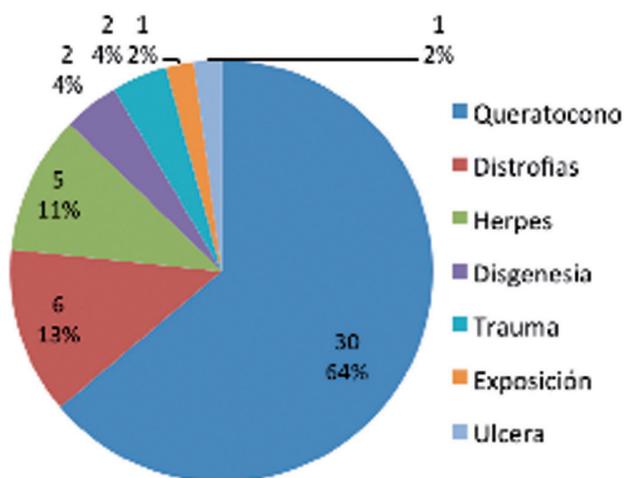


Figura 2. Enfermedades corneales en 47 pacientes a quienes se les realizó trasplante de córnea.

Cuadro 1. Resultados de la agudeza visual posterior al trasplante corneal en 47 pacientes pediátricos a quienes se les realizó queratoplastia penetrante

Diagnóstico	AGUDEZA VISUAL FINAL			TOTAL
	Mejor	Igual	Peor	
Queratocono	22	5	3	30
Trauma corneal	2	0	0	2
Distrofia corneal	1	4	1	6
Herpes corneal	3	1	1	5
Disgenesia	0	0	2	2
Úlcera corneal	0	1	0	1
Otros	1	0	0	1
TOTAL	29	11	7	47

res de 6 años, 13.63% en niños de 6 a 8 años, 13.63% en niños de 8 a 10 años, 13.63% en niños de 10-12 años y en mayores de 12 años 31.81% (Cuadro 2). En cuanto al diagnóstico, el queratocono presentó 54.5% de los rechazos; las distrofias corneales, 18%; la queratitis herpética, 9%; las disgenesias mesodérmicas, 9%; los traumas y las úlceras, 4.5% cada uno. El rechazo corneal fue resuelto satisfactoriamente con el tratamiento médico en 60% de los pacientes. Presentaron rechazo los tres pacientes con RDPM, un paciente con glaucoma congénito y los dos ojos con diagnóstico de ojo seco. Uno de ellos resolvió adecuadamente el rechazo y en el otro no se presentó respuesta favorable. Todos los pacientes con rechazo al trasplante presentaron opacificación total o parcial del injerto corneal. Durante el periodo de seguimiento, ningún paciente desarrolló perforación ocular o endoftalmitis asociada al procedimiento quirúrgico.

Cuadro 2. Rechazo corneal en diferentes grupos de edad

Edad (años)	Rechazo corneal resuelto	Rechazo corneal no resuelto	Total
< 6	2	4	6
6 – 8	0	3	3
8 – 10	2	1	3
10 – 12	3	0	3
> 12	6	1	7
Total	13	9	22

DISCUSIÓN

Uno de los objetivos más importantes del trasplante de córnea en niños es la mejoría en la agudeza visual. Por esto, es de gran importancia reconocer los factores que pueden influir en el pronóstico visual, así como el manejo temprano de la ambliopía. Ganekal y colaboradores han referido que la causa más común de los moderados o pobres resultados visuales de la QPP en niños es la ambliopía, que se presenta hasta en 80% de los casos.⁵ La ambliopía se desarrolla en pacientes que tienen afectada la transparencia de la córnea antes de los 7 años de edad. Es por esto que los trasplantes realizados en lactantes y preescolares tienen mal pronóstico visual, pues muchas veces los pacientes son referidos cuando ya existe una ambliopía profunda establecida. Además, estos pacientes tienen mayor riesgo de rechazo tal como se observó en nuestro estudio.

Limaiem y colaboradores reportaron en su estudio que cerca de la mitad de las córneas trasplantadas perdieron la transparencia después de un año de seguimiento.⁶ La importancia de la comunicación con el familiar del paciente y el apego al tratamiento, así como una selección cuidadosa y una corrección óptica son fundamentales para mantener la transparencia en el injerto.⁷

En nuestro estudio, el queratocono resultó ser la indicación quirúrgica más frecuente de la QPP en pacientes pediátricos. Patel y colaboradores reportaron una frecuencia del 67%,⁸ semejante a la que reportamos. Estos fueron los pacientes con mejor pronóstico visual. Por el contrario, los pacientes con disgenesias mesodérmicas fueron quienes presentaron mayor índice de rechazo no resuelto en nuestro estudio. Yang y colaboradores encontraron que, en la disgenesia como anomalía de Peters, un botón grande mayor de 8 mm y la vascularización en estroma corneal fueron factores predictivos de rechazo, independientes uno de otro.⁹ Las distrofias corneales, en las cuales el pronóstico visual es muy pobre, como lo reportaron Dandona y colaboradores,¹⁰ también poseen una alta asociación de rechazo, por las características estructurales del ojo y propias de las patologías. En estos padecimientos la sobrevida del injerto es limitada. De estos dos, el pronóstico de las disgenesias es peor que el de las distrofias.

La influencia del sitio de residencia del paciente en los resultados visuales nos muestra un mejor pronóstico visual para los pacientes que residen en el área metropolitana, probablemente porque tienen una vigilancia médica más estrecha. Se encontraron 22 rechazos, de los cuales nueve (40%) no pudieron resolverse. El número de rechazos no resueltos constituye 19% del total de procedimientos que realizamos. Esto concuerda con lo reportado por otras series similares.⁸⁻¹¹ Los pacientes de menor edad presentan rechazo con mayor frecuencia y un menor índice de resolución. Los factores asociados con el rechazo no resuelto son la presencia de retraso en el desarrollo psicomotor, antecedente de glaucoma congénito, distrofia corneal hereditaria y disgenesias mesodérmicas. Los pacientes con estas condiciones presentaron un alto porcentaje de rechazo que no pudo resolverse con el tratamiento médico. Por lo tanto, la presencia de estas enfermedades debe constituir un antecedente importante en la decisión de realizar o no un trasplante corneal en pacientes pediátricos.

Los resultados de este estudio orientan acerca de qué tipo de pacientes deben reconsiderarse para una QPP, debi-

do a que existe un alto riesgo de complicaciones y rechazo del tejido. Por lo tanto, deben realizarse una selección y evaluación cuidadosas del paciente que se someterá a QPP, como lo refieren Javadi y colaboradores.¹² Con respecto al lugar donde se obtuvieron las córneas donadoras, podemos observar que aún son limitados tanto el número de donaciones como el de hospitales en los que existe el programa de donación, pues 53% de las córneas se obtuvieron en nuestra propia institución.

Nuestro estudio presenta limitaciones ya que no se consideraron aspectos, como la medición de la presión intraocular y la evaluación de la misma durante diferentes etapas de la evolución pre y posquirúrgica, como causas asociadas a la falla del trasplante. Existen otros factores que no se consideraron para su análisis en este trabajo y que se ha comprobado su importancia en el rechazo del injerto, como son el apego al tratamiento, el diámetro del lecho receptor, el tamaño del botón donador y el momento en el que fueron retiradas las suturas.

Podemos concluir que la población pediátrica con ciertas enfermedades de la córnea puede obtener beneficios visuales con una QPP. Sin embargo, los padecimientos congénitos y las enfermedades oculares asociadas (como el glaucoma y el RDPM) en pacientes menores de 6 años pueden influir negativamente en la evolución del trasplante. Se requiere analizar un mayor número de pacientes para identificar con exactitud la importancia de cada una de estas variables.

Autor correspondencia: Dr. Marco A Ramírez-Ortiz

Correo electrónico: marco@unam.mx

REFERENCIAS

1. Al-Ghamdi A, Al-Rajhi A, Wagoner MD. Primary pediatric keratoplasty: indications, graft survival, and visual outcome. *J AAPOS* 2007;11:41-47.
2. Reidy JJ. Penetrating keratoplasty in infancy and early childhood. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:258-261.
3. McClellan K, Lai T, Grigg J, Billson F. Penetrating keratoplasty in children: visual and graft outcome. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1212-1214.
4. Centro Nacional de Trasplantes. Estadísticas. Disponible en: www.cenatra.salud.gob.mx.
5. Ganekal S, Gangangouda C, Dorairaj S, Jhanji V. Early outcomes of primary pediatric keratoplasty in patients with acquired, atraumatic corneal pathology. *J AAPOS* 2011;15:353-355.

6. Limaiem R, Chebil A, Baba A, Ben Youssef N, Mghaieth F, El Matri L. Pediatric penetrating keratoplasty: indications and outcomes. *Transplant Proc* 2011;43:649-651.
7. Comer RM, Daya SM, O'Keefe M. Penetrating keratoplasty in infants. *J AAPOS* 2001;5:285-290.
8. Patel HY, Ormonde S, Brookes NH, Moffatt LS, McGhee CN. The indications and outcome of paediatric corneal transplantation in New Zealand: 1991-2003. *Br J Ophthalmol* 2005;89:404-408.
9. Yang LL, Lambert SR, Drews-Botsch C, Stulting RD. Long-term visual outcome of penetrating keratoplasty in infants and children with Peters anomaly. *J AAPOS* 2009;13:175-180.
10. Dandona L, Naduvilath TJ, Janarthanan M, Ragu K, Rao GN. Survival analysis and visual outcome in a large series of corneal transplants in India. *Br J Ophthalmol* 1997;81:726-731.
11. García-Félix F, Calderón-Burrueal DI, Tlacuilo-Para JA. Trasplante corneal pediátrico. *Rev Mex Oftalmol* 2008;82:24-27.
12. Javadi MA, Baradaran-Rafii AR, Zamani M, Karimian F, Zare M, Einollahi B, et al. Penetrating keratoplasty in young children with congenital hereditary endothelial dystrophy. *Cornea* 2003;22:420-423.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Comparación de la respuesta inmunológica frente a cepas de *S. pneumoniae*, evaluada por hemaglutinación, en niños inmunizados con vacuna neumocócica heptavalente (dos primovacunaciones con o sin refuerzo)

Comparison of the immune response against strains of S. pneumoniae, assessed by hemagglutination, in children immunized with heptavalent conjugated pneumococcal vaccine (two primary vaccinations with or without reinforcement)

Norma Angélica Silva-Rosales,¹ Carlos Enrique Tene,² Víctor Hugo Cervantes-Kardasch,² Mario Del-Toro²

RESUMEN

Introducción. Diferentes esquemas de inmunización con la vacuna antineumocócica heptavalente han probado su eficacia. Aunque se recomiendan pautas vacunales de dos o tres primovacunaciones con su respectivo refuerzo adicional, aún hay niños con primovacunaciones sin refuerzo. El objetivo de este trabajo fue comparar la respuesta inmunológica contra *S. pneumoniae* en niños bajo distintos esquemas de inmunización (dos o tres dosis) con vacuna antineumocócica heptavalente.

Métodos. Se realizó un estudio observacional y transversal para comparar la respuesta inmunológica entre los grupos A (dos primovacunaciones sin refuerzo) y B (dos primovacunaciones con refuerzo). Se analizó la respuesta inmunológica escasa por medio de hemaglutinación positiva (dilución $\leq 1:2$). Se calculó la razón de momios (OR) y se aplicó la prueba exacta de Fisher.

Resultados. No se encontraron diferencias clínicas entre los grupos A ($n = 14$) y B ($n = 15$). Hubo mayor proporción de respuesta inmunológica escasa en el grupo A [57% vs 13%; OR 8.7 (IC 95% 1.3–53.8); $p = 0.017$].

Conclusiones. La respuesta inmunológica escasa contra *S. pneumoniae* es mayor en los esquemas de dos dosis de primovacunación sin refuerzo que cuando se utilizan dos dosis de primovacunación con refuerzo.

Palabras clave: *S. pneumoniae*, vacuna antineumocócica heptavalente, esquema de vacunación, hemaglutinación, respuesta inmunológica, inmunización.

ABSTRACT

Background. Different patterns of heptavalent conjugated pneumococcal vaccine immunization have proven effective. Although three and four doses are recommended, there are still children who are administered schemes of two primary vaccination doses without reinforcement. The aim of this study was to compare the immune response against *S. pneumoniae* in children (group A and group B) submitted to different immunization schemes (two primary vaccination doses with or without reinforcement).

Methods. We conducted an observational, cross-sectional study comparing the immune response between group A and group B, analyzing the weak immune response with positive hemagglutination dilution $\leq 1:2$. Odds ratio (OR) and Fisher's exact test were used.

Results. There were no clinical differences between group A ($n = 14$) and group B ($n = 15$). There was a higher proportion of weak immune response in group A (57% vs. 13%, OR 8.7 (95% CI 1.3–53.8, $p = 0.017$).

Conclusions. Weak immune response against *S. pneumoniae* is higher in schemes primed with two doses of heptavalent conjugated pneumococcal vaccine without reinforcement than using the two-dose schedule + a booster of heptavalent conjugated pneumococcal vaccine.

Key words: *S. pneumoniae*, heptavalent conjugated pneumococcal vaccine, vaccination, hemagglutination, immune response, immunization.

¹ Unidad de Medicina Preventiva, Clínica Hospital Dr. Miguel Trejo Ochoa
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSTE), Colima.

² Facultad de Medicina, Universidad de Colima. Colima, Colima, México

Fecha de recepción: 01-02-12
Fecha de aceptación: 10-04-12

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* presentan alta incidencia en la población infantil. Los estudios realizados para demostrar la efectividad de la vacuna neumocócica heptavalente están basados en esquemas de dos o

tres dosis de primovacuna más su respectivo refuerzo.¹ Así, la eficacia e inmunogenicidad de un esquema primario de tres dosis de vacuna neumocócica heptavalente más los refuerzos a los 15 y 24 meses de edad son de más de 93.9%, para los serotipos vacunales contra la enfermedad neumocócica infantil.² Existen estudios que demuestran la protección contra los serotipos de neumococo incluidos en la vacuna heptavalente al utilizar un esquema primario de dos dosis de primovacuna más un refuerzo a los 13 meses de edad.³ Este esquema ha sido adoptado en algunos países con limitaciones económicas que pretenden asegurar la protección de la población infantil, pero que tienen limitadas posibilidades de absorber el costo de un esquema de vacunación con cuatro dosis. Aunque en México se han utilizado los esquemas de tres y cuatro dosis, en nuestro medio la mayoría de los niños reciben dos dosis como esquema primario, incluso sin la aplicación de una tercera dosis de refuerzo.

El propósito del presente estudio fue comparar la respuesta inmunológica (RI) contra cepas de *S. pneumoniae* en niños de 2 años sometidos a esquemas de dos dosis de primovacuna con o sin refuerzo.

MÉTODOS

Mediante un diseño transversal analítico,⁴ se incluyeron niños de dos años cumplidos que hubieran sido inmunizados con dos (al segundo y cuarto mes de vida) o tres (al segundo, cuarto y décimo segundo mes de vida) dosis de vacuna neumocócica heptavalente. No se incluyeron en el estudio niños que asistieran a guarderías o que al momento de la entrevista estuvieran cursando alguna enfermedad aguda. Para localizar a los niños con esquemas de vacunación completos y que habían sido inmunizados en el tiempo correspondiente, se utilizaron los censos nominales y el sistema del Programa de Vacunación Universal (PROVAC) de una clínica-hospital de segundo nivel de atención en el área urbana del municipio de Villa de Álvarez, Colima, México. De acuerdo con estos datos, se realizó una visita domiciliar para confirmarlos. Se revisó la Cartilla Nacional de Salud para verificar la concordancia entre las fechas de aplicación registradas en las fuentes referidas. Los padres de familia otorgaron el consentimiento informado para la participación de sus hijos en el estudio.

Se le realizó la historia clínica detallada de cada participante, que incluyó antecedentes patológicos y no

patológicos, la edad gestacional y el peso al nacer. También el tiempo que el niño recibió lactancia materna, la asistencia a la guardería y datos de hacinamiento en hogar. De igual forma se registró el nivel de escolaridad de los padres, la ocupación y si había antecedentes de tabaquismo. Adicionalmente, se realizaron estudios de somatometría que incluyeron mediciones de peso, estatura, perímetro cefálico y perímetro abdominal.

Mediante una punción venosa, se obtuvieron 2 mL de sangre para la obtención de suero (mediante centrifugación a 3000 rpm durante 5 minutos). Las muestras séricas se recolectaron desde mayo hasta agosto del 2010, y fueron centrifugadas y congeladas a -20°C hasta el momento de hacer las mediciones.

La variable de interés fue la respuesta inmunológica que mostraron ambos grupos (esquemas de vacunación de dos dosis de primovacuna con o sin refuerzo).

Esquemas de vacunación

El primer grupo fue aquel en el que se aplicaron dos dosis de primovacuna, a los dos y a los cuatro meses de edad, sin refuerzo (grupo A). El segundo grupo fue aquel en el que se aplicaron dos dosis de primovacuna, a los dos y cuatro meses, y una dosis de refuerzo a los 12 meses (grupo B).

Respuesta inmunológica

Se consideró que la respuesta inmunológica era escasa (RIE) si se observaba hemaglutinación positiva a una dilución $\leq 1:2$ y respuesta inmunológica adecuada si la hemaglutinación fue positiva en una dilución $\geq 1:4$. Esta respuesta se midió mediante la técnica de hemaglutinación.

Técnica de hemaglutinación

Diferentes grados de dilución del suero de cada participante se pusieron en contacto con un reactivo de eritrocitos con antígenos de neumococo. Esto permitió detectar el grado de dilución en el cual se presentaba la reacción antígeno-anticuerpo (anticuerpos del participante contra antígenos del reactivo).

a) Preparación del reactivo. Se obtuvo una muestra de 5 mL de sangre venosa de un sujeto sano con sangre tipo O positivo que se depositó en un tubo con etilendiaminotetraacetato (EDTA), para su posterior centrifugación. Enseguida, se separaron 2 mL de los eritrocitos obtenidos y se lavaron con 2 mL de solución salina isotónica (NaCl al 0.9%). La solución fue

centrifugada a 3000 rpm por 5 minutos en tres ocasiones consecutivas. Posteriormente, se realizó una suspensión de eritrocitos al 50% con NaCl al 0.9% (0.5 mL de eritrocitos en 0.5 mL de NaCl al 0.9%). Una vez lavados, se tomaron 0.1 mL de estos eritrocitos y se mezclaron con 0.6 mL de NaCl al 0.9% más 0.25 mL de NaCl al 0.9%.

De la preparación anterior se tomaron 0.1 mL y se mezclaron con 1.25 mL de vacuna neumocócica de 23 valencias. Esta última había sido conservada a una temperatura de 4 a 8°C en un refrigerador normado para resguardo y conservación de productos biológicos.⁵ La preparación se dejó reposar y se procedió a mezclar, centrifugar y eliminar el excedente, para luego ser resuspendida con 0.5 mL de solución de NaCl al 0.9%.

Con lo anterior, se obtuvo un reactivo con eritrocitos sensibilizados con vacuna neumocócica de 23 valencias, mismo que fue utilizado el día en que se analizaron las muestras sanguíneas de los sujetos de estudio. Como control negativo se utilizaron eritrocitos del sujeto sano sin sensibilizar. Se verificó la ausencia de hemaglutinación al exponer este control con el suero de los sujetos del estudio.

b) Diluciones. Para observar las diferencias en la titulación de los anticuerpos se realizaron diferentes diluciones. En nueve tubos de ensayo con reactivo de eritrocitos (2.5 µL), se prepararon diluciones progresivamente mayores del suero de cada sujeto de estudio (desde 1:1 hasta 1:256). Cada dilución fue sometida a centrifugación a 3000 rpm por cinco minutos. De cada dilución obtenida, se tomó una gota para depositar en el portaobjetos y observar al microscopio en un campo de 40x.

c) Evaluación de la respuesta inmune. La respuesta inmune se evaluó verificando cuál de las diluciones del suero mostraba hemaglutinación con el reactivo de eritrocitos sensibilizados. Se consideró que había respuesta inmunológica escasa (RIE) si la hemaglutinación era positiva a diluciones del suero analizado menores o iguales a 1:2. Se consideró que había respuesta inmunológica adecuada si la hemaglutinación era positiva a diluciones iguales o mayores a 1:4 (Figura 1).

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó mediante la fórmula de medias para muestras independientes⁴ con base en un estudio en el que se cuantificaron los títulos de los anti-

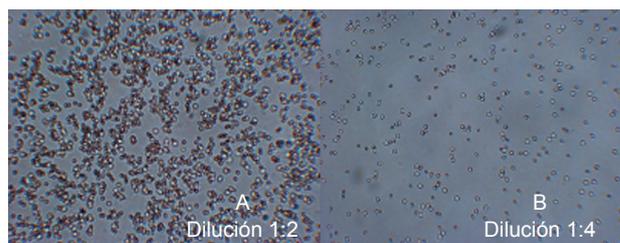


Figura 1. Evaluación de la respuesta inmunológica de anticuerpos a antígenos de polisacárido de neumococo. a) Presencia de hemaglutinación b) Ausencia de hemaglutinación. En este caso, se consideró que el sujeto tenía escasa respuesta inmunológica por presentar hemaglutinación únicamente hasta la primera dilución (1:2).

cuerpos antineumococo luego de administrar tres dosis de vacuna heptavalente.⁶ Se consideró una alfa de 0.05, beta de 0.2 y μ_1 y μ_0 de 10.5 y 7, respectivamente, con una sigma de 4.0.

Análisis estadístico

La estadística descriptiva incluyó la mediana y recorrido intercuartílico para la descripción general de las características cuantitativas evaluadas dentro de cada grupo de esquema de inmunización, según fuera el caso, previa evaluación del sesgo y curtosis de los valores de cada grupo. Se calcularon las razones, porcentajes y promedios dependiendo de la naturaleza de cada una de las variables de estudio.

La comparación de la proporción de niños con RIE entre ambos grupos de vacunación se realizó mediante la prueba exacta de Fisher. Se utilizó χ^2 para la evaluación de las variables cualitativas mostradas. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$ con intervalo de confianza del 95%. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS (versión 17.0).

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 29 niños (14 de sexo femenino y 15 de sexo masculino). En el Cuadro 1 se presentan sus características clínicas. A 14 se les aplicaron dos dosis de primovacuna sin refuerzo (grupo A) y a 15, dos dosis de primovacuna con refuerzo (grupo B). No se excluyó ningún paciente del estudio. Se obtuvieron los datos de todos los niños. La prevalencia de RIE fue de 34% ($n=10$) en los dos grupos. La proporción de niños con RIE fue menor en el grupo sometido al esquema de dos dosis de primovacuna con refuerzo en com-

paración con el de dos dosis de primovacuna sin refuerzo; es decir, 2 de 15 (13.3%) vs 8 de 14 (57.1%), respectivamente ($p = 0.017$) (Figura 2). El antecedente de haber sido inmunizado con un esquema de dos dosis de vacuna heptavalente antineumocócica sin refuerzo fue un factor de riesgo para RIE en comparación con el antecedente dos dosis de primovacuna con refuerzo (OR= 8.7, IC 95% 1.3-53.8; $p = 0.017$).

No se encontró diferencia significativa con respecto a distribución de género (relación femenino/masculino) entre los diferentes esquemas de inmunización. Tampoco se encontraron diferencias en los grupos A y B con respecto a los siguientes parámetros: peso al nacer ($p = 0.27$), talla al nacer ($p = 0.62$), peso actual ($p = 0.8$), talla actual ($p = 0.1$) (Cuadro 1), edad ($p = 0.66$), duración del embarazo ($p = 0.11$), personas que duermen en la misma habitación ($p = 0.2$) y el tiempo de lactancia al seno materno ($p = 0.47$) (Cuadro 2). La proporción de primogénitos fue mayor en el grupo de niños tratados con tres dosis de inmunización ($p = 0.48$) (Cuadro 1).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio permiten afirmar que la respuesta inmune es mejor en niños que fueron sometidos a esquemas de vacunación antineumocócica de dos dosis de

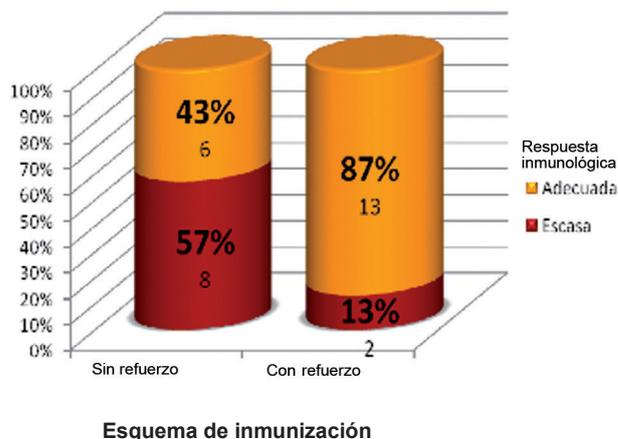


Figura 2. Respuesta inmunológica contra *S. pneumoniae* en niños sometidos a diferentes esquemas de inmunización con vacuna heptavalente.

primovacuna con refuerzo (al segundo, cuarto y décimo segundo mes de vida) en comparación con quienes fueron expuestos a dos dosis sin refuerzo (segundo y cuarto mes de vida).

La variable de interés del presente estudio fue la respuesta inmune ante dos diferentes esquemas de vacunación antineumocócica. El tiempo transcurrido a partir de la última aplicación de vacuna y la medición de los anticuerpos

Cuadro 1. Comparación de las características clínicas de niños sometidos a diferentes esquemas de inmunización contra el *Streptococcus pneumoniae* con vacuna neumocócica heptavalente

Características*	Esquema de inmunización (dos dosis de primovacuna)		OR	IC 95%	p
	Sin refuerzo (n = 14)	Con refuerzo (n = 15)			
Género (femenino/masculino)	7/7	7/8	1.14	0.3-4.9	0.858
Vía de nacimiento (cesárea/vaginal)	9/5	11/4	0.65	1.3-3.2	0.599
Primogénito (sí/no)	5/9	11/4	0.20	0.04-0.98	0.048
Peso					
al nacer (g)	3300 (3975-3512)	3400 (3025-3825)			0.27
actual (kg)	11.7 (10.7-13.5)	12 (11.4-13.9)			0.80
Talla					
al nacer (cm)	51 (50-51.7)	51 (49-53)			0.62
actual (cm)	88 (84.5-94.5)	87.5 (82.5-92.5)			0.10

*Los valores cuantitativos se expresan como mediana (recorrido intercuartílico). La comparación entre ambos grupos se realizó con la prueba U de Mann Whitney con excepción de la vía de nacimiento que se comparó con la prueba exacta de Fisher.

Cuadro 2. Comparación de las características clínicas de niños sometidos a diferentes esquemas de inmunización contra el *Streptococcus pneumoniae* con vacuna neumocócica heptavalente

Características*	Esquema de inmunización (dos dosis de primovacuna)		OR	IC 95%	p
	Sin refuerzo (n= 14)	Con refuerzo (n= 15)			
Edad (meses)	26 (26-28)	25 (24-28)			0.66
Duración de embarazo (semanas de gestación)	39 (38-40)	40 (38-40)			0.11
Lactancia al seno materno (meses)	5	4			0.47
Personas que duermen en la misma habitación (n)	2 (1-3)	2 (1-3)			0.20
Respuesta inmunológica (escasa/adecuada)**	8/6	2/13	8.7	(1.3-53.8)	0.017

*Los valores cuantitativos se expresan como mediana (recorrido intercuartílico). La comparación entre ambos grupos se realizó con la prueba U de Mann Whitney, con excepción de la respuesta inmunológica que se comparó con la prueba exacta de Fisher.

**Se consideró que una respuesta inmunológica fue escasa cuando solo se percibió hemaglutinación hasta la dilución 1:2. En cambio, hemaglutinación adecuada se consideró si se percibía hemaglutinación mayor a 1:2.

permite valorar la utilidad de aplicar una dosis de refuerzo.³ Como se sabe, una respuesta secundaria mayor puede inducirse al administrar una dosis de refuerzo, porque se genera una respuesta inmunológica más rápida y de mayor intensidad que la que ocurre en la infección primaria, además de producirse una mayor cantidad de células efectoras y de memoria contra un antígeno específico.⁷ Así, cuando el organismo ha estado previamente en contacto con un antígeno determinado, aparece la respuesta secundaria o anamnésica, que es mediada por IgG o IgA.⁷ Se ha descrito que, en personas adultas, los niveles de anticuerpos antineumococo disminuyen dentro de los 6 años siguientes a la aplicación de las dosis de primovacuna.⁸ Por esto se hace necesaria una dosis de refuerzo, sobre todo en pacientes en alto riesgo de infección por neumococo. Tal refuerzo incrementa los niveles de anticuerpos, por al menos 1.4 veces, en cerca de 55% de los casos de adultos que previamente no han sido vacunados y de aquellos que lo fueron 5.5 a 9 años antes.⁸

Un estudio previo menciona que, con esquemas de vacunación de dos dosis de primovacuna sin refuerzo, los niños podrían no alcanzar la protección contra ciertos antígenos específicos del neumococo. Esto los haría susceptibles a la infección por cepas específicas de este microorganismo.⁹

En otro estudio se ha documentado que, tanto en niños prematuros como en los de término, disminuyen los títulos de anticuerpos durante el primer año de vida. Incluso si se

aplican tres dosis como primovacuna.¹⁰ Sin embargo, en el presente estudio, con excepción de un niño que había sido inmunizado con dos dosis, ambos esquemas de vacunación (con o sin refuerzo) continuaron evocando una respuesta inmunológica, aunque en diferente grado; aun cuando no tuvieron la aplicación del refuerzo, como en el caso del grupo de dos dosis.

La efectividad de la vacuna utilizada en los grupos de niños estudiados evidencia también el apego del personal de salud a los estándares de calidad exigidos al momento de la aplicación de esta vacuna y durante el proceso de cadena de frío.⁵ Es importante el grado de participación de los padres, no solamente hacia este tipo de estudios sino también hacia los programas de vacunación, cuyo grado de cobertura debiera incrementarse ya que, para el caso de la vacuna conjugada antineumocócica en los menores de 2 años, es de apenas 46.1%.^{11,12} En nuestro medio, la participación de padres e hijos es facilitada por el trabajo directo y constante del personal de enfermería, dentro del marco del programa permanente de vacunación universal de las diferentes instituciones de salud y del contexto de las comunidades. Estudios previos han documentado la importancia de la participación comunitaria que se logra a través de la educación en salud, para fomentar cambios en las conductas individuales, junto con políticas públicas que apoyen esquemas de vacunación eficaces.¹³

Por otra parte, se ha demostrado la influencia de otros factores implicados en la respuesta inmunológica

adecuada en diferentes poblaciones.¹ En nuestro estudio no se demostraron diferencias entre ambos grupos con respecto a factores somatométricos o factores de riesgo para la infección por neumococo, como el hacinamiento, los antecedentes de tabaquismo, la prematuridad, la ausencia de lactancia, entre otros. Tampoco se encontró que estos factores pudieran influir sobre los resultados de la respuesta inmune. Un hallazgo inesperado fue que hubo una mayor proporción de primogénitos inmunizados con el esquema de tres dosis. Esto deberá explorarse en estudios posteriores.

Aunque la medición de anticuerpos específicos dirigidos contra cada uno de los serotipos incluidos en una vacuna es la forma más aceptada de evaluar su capacidad de evocar una respuesta inmunitaria, la técnica de medición utilizada en el presente estudio posee también un alto grado de sensibilidad.¹⁴ El fenómeno de precipitación fue documentado hace ya algunas décadas y es fundamento de muchas técnicas inmunoquímicas actuales.¹⁴ Estas reacciones permiten detectar antígenos mediante la utilización de partículas recubiertas de antígenos o anticuerpos,¹⁵ y han sido utilizadas en diferentes estados clínicos.^{16,17} En la técnica de laboratorio aquí utilizada se provocó una aglutinación directa, una reacción clásica caracterizada por la aglomeración de células —en este caso, eritrocitos— utilizando anticuerpos específicos. Se ha demostrado la utilidad que tienen las pruebas de aglutinación de látex para la serotipificación de cepas de *Streptococcus pneumoniae* en muestras clínicas de pacientes con enfermedad invasiva, ya que tienen una alta capacidad de discriminación (92.5%).¹⁸ La técnica de laboratorio utilizada en el presente estudio es semi-cuantitativa y podría ser considerada cuando los recursos económicos son limitados o cuando los países no pueden contar con los reactivos apropiados para evaluar la respuesta inmune mediante la prueba de ELISA.

Las perspectivas del estudio incluyen evaluar la eficacia de los esquemas de inmunización, dando seguimiento a los títulos alcanzados por uno y otro esquema de inmunización, para cuantificar la duración de la respuesta inmunológica inducida por la vacuna con base en la fecha de la última dosis de aplicación, que no fue considerada en el presente estudio. Por otra parte, se deberán explorar los costos económicos contra los posibles beneficios de cada esquema de inmunización, no solo considerando el contexto clínico ideal sino también los factores externos, como los recursos económicos limitados en el nivel gu-

bernamental. Por último, deberá discutirse la conveniencia de continuar favoreciendo el cumplimiento de coberturas de protección mínimas necesarias contra neumococo, o inclinarse por la búsqueda de una respuesta inmunológica mayor cuando el contexto clínico y económico lo permita. En lo que se refiere a los niños que muestren RIE se deberá valorar la posibilidad de completar el esquema con el refuerzo de la vacuna neumocócica heptavalente a los dos años de edad, para incrementar la respuesta inmunológica y, consecuentemente, la protección a infecciones.

AGRADECIMIENTOS

El presente estudio fue apoyado por CONACyT mediante beca de estudio de posgrado para la primera autora.

Se agradece el apoyo de la Dra Virginia Nuncio y las enfermeras Berenice Mendoza y Elsa Cuevas.

Autor de correspondencia: Dr. Carlos Enrique Tene Pérez.

Correo electrónico: carlostene1@hotmail.com

REFERENCIAS

1. Guevara M, Barricarte A, Pérez B, Arriazu M, García Cenoz M, Castilla J. La vacuna neumocócica conjugada heptavalente (Prevenar™). Diferencias en su efectividad en distintas poblaciones. *An Sis Sanit Navar* 2008;31:171-192.
2. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-195.
3. Käyhty H, Åhman H, Eriksson K, Sörberg M, Nilsson L. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:108-114.
4. Dawson B, Trapp R. *Basic and Clinical Biostatistics*. USA: McGraw-Hill; 2006.
5. Vesta L, González A, Coronel DL, Aldama O, Gómez CM, Desentis JF, et al. *Manual de vacunación 2008-2009*. México, DF: Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia; 2008.
6. Lee H, Nahm MH, Burton R, Kim KH. Immune response in infants to the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-related serotypes 6A and 19A. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16:376-381.
7. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología Celular y Molecular*. Madrid: Elsevier; 2008.
8. Davidson M, Bulkow LR, Grabman J, Parkinson AJ, Chamblee C, Williams WW, et al. Immunogenicity of pneumococcal re-vaccination in patients with chronic disease. *Arch Intern Med*

- 1994;154:2209-2014.
9. Lockhart SP, Hackell JG, Fritzell B. Pneumococcal conjugate vaccines: emerging clinical information and its implications. *Expert Rev Vaccines* 2006;5:553-564.
 10. Ruggeberg JU, Collins C, Clarke P, Johnson N, Sinha R, Everest N, et al. Immunogenicity and induction of immunological memory of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in preterm UK infants. *Vaccine* 2007;25:264-271.
 11. Sánchez L, Pérez D, Alfonso L, Castro M, Sánchez LM, Van der Stuyft P, et al. A community education strategy to promote participation in dengue prevention in Cuba. *Rev Panam Salud Publica* 2008;24:61-69.
 12. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Cobertura del Esquema de Vacunación 2008.
 13. Beltrán L. Comunicación para la salud del pueblo. Una revisión de conceptos básicos. *Estudios sobre las Culturas Contemporáneas* 2010;31:17-65.
 14. Henry JB, Todd JC, Sanford AH, Davidsohn I. *Diagnóstico y Tratamiento Clínicos por el Laboratorio*. Barcelona: Salvat; 1988.
 15. Kabat EA. Antibodies responsible for allergic reactions and the difficulties involved in studying them. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1961;18:1-2.
 16. Yoshida R, Igarashi M, Ozaki H, Kishida N, Tomabechi D, Kida H, et al. Cross-protective potential of a novel monoclonal antibody directed against antigenic site B of the hemagglutinin of influenza A viruses. *PLoS Pathog* 2009;5:e1000350.
 17. Effler PV, Bogard AK, Domen HY, Katz AR, Higa HY, Sasaki DM. Evaluation of eight rapid screening tests for acute leptospirosis in Hawaii. *J Clin Microbiol* 2002;40:1464-1469.
 18. Sanz JC, Culebras E, Ríos E, Rodríguez-Avial I, Wilhelmi I, Ramos B, et al. Direct serogrouping of *Streptococcus pneumoniae* strains in clinical samples by use of a latex agglutination test. *J Clin Microbiol* 2010;48:593-595. doi:10.1128/JCM.01651-09.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Prevalencia de polimorfismos del receptor de vitamina D en pacientes pediátricos mexicanos con enfermedad renal crónica

Prevalence of vitamin D receptor gene polymorphisms in Mexican children with chronic kidney disease

Elba Onelida Medina-Hernández,¹ Benjamín Antonio Rodríguez-Espino,¹ Ana María Hernández-Sánchez,¹ Lourdes Matilde Ortiz-Vázquez,¹ Perla Oropeza,¹ Daniel Díaz,¹ Rubén Aldana-Vergara,¹ Francisco Velásquez-Forero,¹ Olynka Vega,² Ricardo Correa-Rotter,² Mara Medeiros¹

RESUMEN

Introducción. La posible influencia de los diferentes polimorfismos del receptor de vitamina D sobre la regulación del eje calcio-hormona paratiroidea -vitamina D es particularmente importante en pacientes con enfermedad renal crónica, ya que cursan con trastornos en el metabolismo mineral óseo. El objetivo del trabajo fue describir la frecuencia de los polimorfismos rs7975232 (*Apal*), rs731236 (*TaqI*) y rs1544410 (*BsmI*) en el receptor de vitamina D y su relación con el calcio, el fósforo, la fosfatasa alcalina y la hormona paratiroidea en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica.

Métodos. Se incluyeron 31 pacientes con enfermedad renal crónica. Se tomaron muestras de sangre a cada uno para la determinación de marcadores bioquímicos y muestras de ADN para la genotipificación del gen del receptor a vitamina D utilizando el método de la reacción en cadena de la polimerasa y restricción enzimática.

Resultados. La edad promedio de los pacientes fue de 15.6 ± 3.6 años. Para *Apal*, fueron homocigotos AA siete pacientes (22.58%); Aa, 18 pacientes (58.06%) y aa, seis pacientes (19.35%). Para *BsmI*, 14 pacientes fueron BB (45.16%) y 17 pacientes fueron Bb (54.83%). Los pacientes BB tuvieron calcio sérico mayor que los Bb ($p = 0.04$). Para *TaqI*, fueron TT 19 pacientes (61.3%); Tt, once pacientes (35.48%) y uno, tt (3.22%). Aquellos con alelo t (Tt o tt) presentaron concentraciones de calcio sérico significativamente más bajas que el homocigoto TT.

Conclusiones. Se reportaron las frecuencias de genotipos y alelos del receptor de vitamina D en niños mexicanos. Se obtuvieron valores de calcio sérico más elevados en aquellos con alelo BB o TT.

Palabras clave: receptor vitamina D, polimorfismos, trasplante renal, calcio sérico, enfermedad renal crónica.

ABSTRACT

Background. The possible influence of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms on the regulation of the calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis is particularly important in end-stage renal disease (ESRD) patients due to alterations in bone mineral metabolism. The aim of the study was to describe the frequency of VDR gene polymorphisms rs7975232 (*Apal*), rs731236 (*TaqI*), rs1544410 (*BsmI*) and their relationship with serum calcium, phosphate, alkaline phosphatase and parathyroid hormone in children with ESRD.

Methods. Thirty one patients were included in the study. Blood samples were drawn for biochemical determinations and DNA extraction. VDR genotypes were analyzed as restriction fragment length polymorphisms using *Apal*, *BsmI* and *TaqI*.

Results. Mean age of the patients was 15.6 ± 3.6 years. For *Apal*, seven patients were AA (22.58%), 18 patients were Aa (58.06%) and six patients were aa (19.35%). For *BsmI*, 14 patients were BB (45.16%) and 17 were Bb (54.83%). Patients who were homozygous for BB had higher serum calcium concentrations than Bb patients ($p = 0.04$). For *TaqI*, 19 patients were TT (61.3%), 11 were Tt (35.48%) and one was tt (3.22%). Those with t allele (Tt or tt) had serum calcium concentrations significantly lower than TT patients.

Conclusions. Genotype and allele frequency of the VDR gene is reported in Mexican patients with ESRD. Those with BB or TT genotype had higher serum calcium concentrations.

Key words: vitamin D receptor, gene polymorphism, renal transplantation, serum calcium, end-stage renal disease.

¹ Laboratorio de Investigación en Nefrología y Metabolismo Mineral Óseo, Hospital Infantil de México Federico Gómez

² Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y la Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México

INTRODUCCION

La enfermedad renal crónica (ERC) tiene efectos múltiples sobre el metabolismo mineral óseo desde etapas iniciales de la enfermedad.¹ Esta entidad se conoce como alteraciones minerales y óseas-enfermedad renal crónica (CKD-MBD, por su siglas en inglés), y se manifiesta con una o más de las siguientes características: 1) alteraciones en el metabolismo del calcio, fósforo, vitamina D y hormona paratiroidea (PTH), 2) alteraciones en la histología, crecimiento lineal o fuerza del hueso y 3) calcificaciones vasculares o de tejidos blandos.¹ La magnitud de la afección ósea tiende a asociarse con la gravedad y duración de la enfermedad renal. De no tratarse estas alteraciones en forma oportuna durante la edad pediátrica, se presenta la detención del crecimiento con o sin deformidades óseas.² La principal causa de muerte en pacientes con enfermedad renal crónica son la afecciones cardiovasculares, tanto en niños como en adultos.³ El tratamiento de la CKD-MBD influye en la progresión del daño vascular.³⁻⁵

En la homeostasis de calcio y fósforo en el organismo participan la glándula paratiroidea, el intestino, el riñón y el hueso, que es el principal reservorio de calcio y fósforo del organismo.⁶

La vitamina D existe como ergocalciferol (vitamina D₂) cuando se produce en plantas o colecalciferol (vitamina D₃), en tejidos animales.⁷ Ambas son biológicamente inactivas (pro-hormonas), por lo que deben hidrolizarse en el hígado en los carbonos 25. Ya hidrolizadas, dan origen a la 25-hidroxivitamina (25(OH)D₃), que es el metabolito más abundante de la vitamina D.⁸ La 25(OH)D₃, cuando es transformada en 1,25 dihidrocoleciferol o calcitriol (vitamina D activa), puede desempeñar su papel fisiológico como hormona.⁹ Esto ocurre principalmente en los túbulos renales proximales por acción de la enzima 1 α hidroxilasa (CYP27B1). Los efectos del calcitriol son regulados por la unión a su receptor esteroide nuclear específico, llamado receptor de la vitamina D (VDR). El VDR se encuentra en diferentes células del organismo, tanto en renales como en otros tejidos blanco que incluyen glándula paratiroidea, hueso, corazón, intestino, células endoteliales, linfocitos, megacariocitos, neumocitos, entre otros.¹⁰⁻¹²

El complejo calcitriol-VDR se transloca al núcleo y forma un heterodímero con el receptor X retinoico, que se une a los elementos de respuesta de la vitamina D y estimula la transcripción de diversos genes. En el hueso, la activación

del VDR aumenta la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF23) y estimula la resorción de los depósitos óseos de calcio, en la glándula paratiroidea bloquea la transcripción del gen de la PTH; en el intestino aumenta la absorción de calcio.⁶ También se ha reportado que modula la transcripción de genes que modifican histonas.¹³

El gen del VDR se localiza en el cromosoma 12 (12q13.11). Tiene 11 exones y 4 regiones polimórficas.^{14,15} La mutaciones deletéreas en el gen VDR ocasionan raquitismo resistente a calcitriol, una rara enfermedad monogénica.¹⁶ También se conocen varios polimorfismos de este, que son detectados por enzimas de restricción: *BsmI* (para rs1544410), *ApaI* (para rs7975232) y *TaqI* (para rs731236).¹⁷ Estos polimorfismos están ubicados en la región 3' del intrón 9 y exón 10 del gen VDR (*Ensembl*: ENSG00000111424).

La posible influencia de los polimorfismos del gen que codifica para el VDR sobre la regulación del eje calcio-hormona paratiroidea (PTH)-vitamina D es particularmente importante en pacientes con ERC, en quienes se han descrito alteraciones, tanto en el contenido paratiroideo de VDR como en su funcionalidad, que modifican la actividad transcripcional de este gen.¹⁵

La información disponible sobre la influencia de estos polimorfismos y la densidad ósea varía según la serie consultada. En el caso de *BsmI*, el alelo silvestre se asocia con valores mayores de masa ósea.¹⁷

Se ha reportado que, en pacientes en hemodiálisis, los homo y heterocigotos para el alelo b presentan mayores niveles de PTH que los homocigotos BB,¹⁸ y que los portadores BB requieren menos paratiroidectomías.¹⁹

Los polimorfismos del VDR también se han asociado con enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple y diabetes mellitus tipo 1, y otras adquiridas como hipertensión, cáncer; también con la remineralización y la densidad ósea.^{14,16,20-22}

El objetivo del trabajo fue describir la frecuencia de los polimorfismos rs7975232 (*ApaI*), rs731236 (*TaqI*) y rs1544410 (*BsmI*) en el VDR y su relación con algunos marcadores bioquímicos (PTH, fósforo, calcio sérico) en niños con ERC.

MÉTODOS

Pacientes. Se invitó a participar a los pacientes pediátricos²³ con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en

espera de trasplante renal, atendidos en el Departamento de Nefrología, durante el periodo de noviembre de 2009 a febrero de 2011. El estudio fue aprobado por las comisiones de ética e investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se obtuvo el consentimiento/ asentimiento informado de todos los pacientes participantes y sus tutores.

Se realizó un examen clínico y se tomaron muestras de sangre para la determinación de la hormona paratiroidea intacta (PTHi), calcio sérico corregido para la cifra de albúmina, fósforo sérico, fosfatasa alcalina total y fracción ósea. También se obtuvo otra muestra de sangre periférica (3ml) en un tubo con EDTA, para la obtención de ADN. Para esto se utilizó el kit comercial *QIAamp DNA blood mini kit* (Qiagen, Hilden, Alemania) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. La determinación de la concentración del ADN se realizó con el espectrofotómetro NanoDrop 1000. Se prepararon soluciones de trabajo con una concentración de ADN de 100ng en 1µl de agua.

Para el análisis de los genotipos se emplearon los métodos de la reacción en cadena de la polimerasa y los polimorfismos de longitud del fragmento de restricción enzimática (PCR-RFLP). Se empleó la base de datos de *NCBI dbSNP Build 135*²⁴ para la localización y secuencia de los polimorfismos de un sólo nucleótido (SNP): rs7975232, rs731236 y rs1544410 (región 3' del intrón 9 y exón 10 del gen VDR).

Oligonucleótidos para la PCR. El diseño de los cebadores se realizó con el programa Primer3©.^{25,26} Para el diseño se utilizó como referencia la secuencia del gen VDR (ENSG00000111424) de ENSEMBL©,²⁷ del *European Bioinformatics Institute* (EBI), del *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) y del *Wellcome Trust Sanger Institute* (WTSI) (Cuadro 1).

Endonucleasas de restricción para los RFLP. Se emplearon las enzimas *ApaI* (rs7975232) y *TaqI* (rs731236) de los kits FastDigest® de Fermentas (Thermo Fisher Scientific Inc.) y *BsmI* (rs1544410) de New England Biolabs, Inc (Cuadro 2).

Para la resolución de los productos de digestión se realizó la electroforesis en gel de agarosa al 3.5% en amortiguador Tris 1M/Borato 0.9M/EDTA 0.01M (TBE 1X), con un marcador de peso molecular de 100 pb (GeneRuler™ de Fermentas, Thermo Fisher Scientific Inc.) (Figuras 1 y 2).

Análisis estadístico. Se registró la frecuencia y porcentaje de cada uno de los polimorfismos. La evaluación del equilibrio de Hardy Weinberg se realizó con χ^2 .²⁸ Esta prueba se recomienda aplicar siempre que se realizan estudios de polimorfismos genéticos, ya que permite identificar si la muestra es representativa. La proporción de los genotipos de una población se mantendrá constante si el tamaño de la muestra es apropiado; si no existen mutaciones, no se introducen ni se pierden genes, y no ocurre selección de genotipos.

La comparación de los valores de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina total y fracción ósea por genotipo para *ApaI* y *TaqI* se evaluó con la prueba de Kruskal Wallis. En el caso de *BsmI*, se empleó la prueba de Mann Whitney o t de *Student*, según la distribución de los valores, comparando homocigotos BB con heterocigotos.

RESULTADOS

Se incluyeron 31 pacientes pediátricos con ERCT. La edad promedio fue de 15.6 ± 3.6 años (Cuadro 3).

En cuanto al genotipo, para el SNP rs7975232 (enzima *ApaI*) fueron homocigotos mutantes AA siete pacientes (22.58%); heterocigotos, 18 pacientes (58.06%); y homocigotos silvestres aa, seis pacientes (19.35%). Se encontró $\chi^2=0.82$ (Cuadro 4). Los pacientes homocigotos mutantes (AA) para este SNP mostraron cifras mayores de PTH, comparados con los pacientes homocigotos silvestres (aa); sin embargo, no hubo significancia estadística. Tampoco hubo diferencias en las concentraciones de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina (Cuadro 5).

Los genotipos observados para el SNP rs1544410 (enzima *BsmI*) fueron las siguientes: homocigotos mutantes BB, 14 pacientes (45.16%) y heterocigotos, 17 (54.83%). No se encontraron homocigotos bb (Cuadro 4). Los pacientes BB mostraron concentraciones mayores de calcio sérico promedio (9.4 ± 1.3 mg/dL) comparadas con el genotipo Bb, con concentraciones de calcio de 8.3 ± 1.38 mg/dL ($p = 0.04$). No se encontraron diferencias entre las otras variables estudiadas (Cuadro 6).

Los genotipos para el SNP rs731236 (enzima *TaqI*) fueron homocigotos mutantes TT, 19 pacientes (61.3%); heterocigotos, 11 pacientes (35.48%) y homocigotos silvestres, solo un caso (3.22%) (Cuadro 4). Los individuos con el alelo t presentaron concentraciones de calcio sérico significativamente menores que los homocigotos TT (Cuadro 7).

Cuadro 1. Descripción de los oligonucleótidos diseñados para la PCR

Polimorfismo	Secuencia sentido (5'—3')	Secuencia antisentido (5'—3')	Longitud (pb)	Tm (°C)
rs7975232	gtctggatcctaaatgcacgg	gatcatcttggcatagagcagg	325	60
rs731236	gtctggatcctaaatgcacgg	gatcatcttggcatagagcagg	325	60
rs1544410	gaaatacctactttgctggtttgc	tataggcagaacctctctcagg	277	60

Cuadro 2. Secuencias de reconocimiento de las enzimas de restricción

Enzima (SNP)	Secuencia de reconocimiento y corte*	Cambio de base	Alelo Ancestral
<i>ApaI</i> (rs7975232)	5'...G G G C C C...3' 3'...C C C G G G...5'	G>T	G
<i>TaqI</i> (rs731236)	5'...T C G A...3' 3'...A G C T...5'	C>T	T
<i>BsmI</i> (rs1544410)	5'...G A A T G C N...3' 3'...C T T A C G N...5'	A>G	G

* La posición de la flechas indica el sitio de restricción

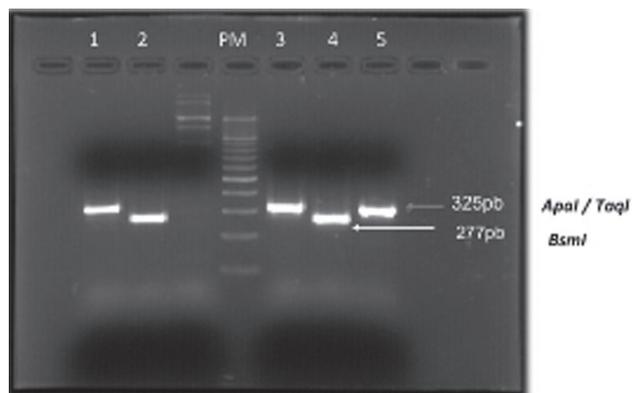


Figura 1. Electroforesis en gel de agarosa al 2% de los productos de la PCR. Tinción con bromuro de etidio. PM: Marcador de peso molecular de 100 pares de bases. Carriles 1, 3, 5: rs7975232/ rs731236 (*ApaI* / *TaqI*). Carriles 2 y 4 rs1544410 (*BsmI*).

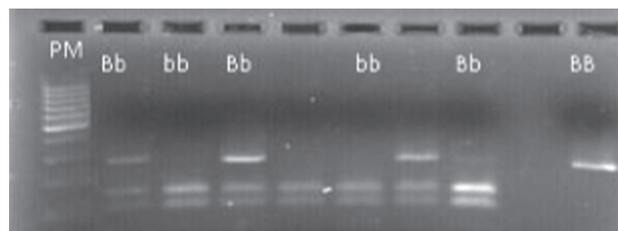


Figura 2. PCR-RFLP para el SNP rs1544410 con la enzima de restricción *BsmI*. Electroforesis en gel de agarosa al 3.5%, tinción con bromuro de etidio. PM: Marcador de peso molecular de 100 pares de bases. Se aprecian los tres genotipos posibles que resultan de la restricción enzimática:

- Homocigoto silvestre bb: corte total (dos bandas)
- Homocigoto mutante BB: corte parcial (una banda)
- Heterocigoto Bb: corte parcial (tres bandas)

DISCUSION

Las frecuencias de los polimorfismos del VDR encontradas en niños mexicanos con ERCT difieren de lo reportado para otras poblaciones étnicas. En el caso de *ApaI*, se ha reportado para la población caucásica 37% AA, 39% aa

y 23% Aa, mientras que 58% de los pacientes de nuestro estudio fueron heterocigotos.²⁹

Yokoyama y colaboradores estudiaron 129 pacientes japoneses y encontraron que el polimorfismo *ApaI* muestra una asociación negativa con la progresión del hiperparatiroidismo. Los niveles de PTH en el grupo aa fueron

Cuadro 3. Demografía de 31 pacientes con enfermedad renal crónica terminal

Edad promedio ± DS (años)	15.6 ± 3.6
Género	
Masculino (%)	16 (52%)
Femenino (%)	15 (48%)
Terapia sustitutiva	
Diálisis peritoneal (%)	18 (58%)
Hemodiálisis (%)	8 (26%)
Prediálisis (%)	5 (16%)

Cuadro 4. Frecuencia de genotipos y alelos del gen del receptor de vitamina D en niños mexicanos

Genes	n	%
rs7975232 (ApaI)		
Genotipos		
AA	7	23
Aa	18	58
aa	6	19
Alelos		
A	32	51.6
a	30	48.4
rs1544410 (BsmI)		
Genotipos		
BB	14	45
Bb	17	55
bb	—	—
Alelos		
B	45	72.5
b	17	27.5
rs731236 (TaqI)		
Genotipos		
TT	19	61
Tt	11	36
tt	1	3
Alelos		
T	49	79
t	13	21

casi el doble de los de los grupos AA y Aa ($p \leq 0.04$).³⁰ Nosotros no encontramos diferencias en los parámetros bioquímicos estudiados en los niños mexicanos, según el genotipo de *ApaI*.

El genotipo BB está reportado en el 15% de la población caucásica mientras que en la japonesa, en 1-2% solamente.¹⁷ En nuestro estudio encontramos el genotipo BB en 45% y el genotipo Bb (55%), que fue predominante. Nin-

Cuadro 5. Relación del polimorfismo rs7975232 (*ApaI*) con los parámetros bioquímicos

Parámetro	AA n=7	Aa n=18	aa n=6	p
PTHi (pg/mL)	463 (122-1312)	118 (41-432)	142 (68-375)	0.36
FAT (µg/dL)	313 (208-557)	209 (135-321)	312 (209-574)	0.23
FAO (%)	94.8 (69.2-97)	91.3 (69.3-97)	91.5 (60-95)	0.89
Calcio (mg/dL)	9.2 (8.4-9.5)	7-8-9.7	9.6	0.91
Fósforo (mg/dL)	5.4 (4.4-5.6)	5.9 (4-7.7)	4.8 (4-6.6)	0.54

Valores expresados como mediana (percentil 25 y 75). PTHi: hormona paratiroidea intacta; FAT: fosfatasa alcalina total; FAO (%): fosfatasa alcalina fracción ósea. Valor de p obtenido por Kruskal Wallis.

Cuadro 6. Relación del polimorfismo rs1544410 (*BsmI*) con los parámetros bioquímicos

Parámetro	BB n= 14	Bb n= 17	p
PTHi (pg/mL)	134 (40.4-505)	220 (58-642)	0.56
FAT (µg/dL)	277 (193-394)	220 (134-329)	0.46
FAO (%)	90.4 (66-95)	94.5 (83-98)	0.27
Calcio (mg/dL)	9.4 ±1.3	8.3±1.38	0.04
Fósforo (mg/dL)	5.4±1.5	5.4±1.6	0.96

Valores expresados como mediana (percentil 25 y 75) o promedio ± desviación estándar. PTHi: hormona paratiroidea intacta; FAT: fosfatasa alcalina total; FAO (%): fosfatasa alcalina fracción ósea. Valor de p obtenido por prueba de Mann Whitney o t de Student, según la distribución de la variable.

gún paciente presentó el alelo silvestre. Consideramos que pudo deberse a que el tamaño de la muestra fue pequeño, ya que, en un estudio previo, realizado en 197 mujeres mexicanas en diálisis por Ávila y colaboradores, se reportó una frecuencia del genotipo bb de 64%. Las mujeres con el alelo B tuvieron más osteopenia que aquellas con el alelo silvestre.³¹

En un estudio realizado por Sainz y colaboradores, en cien niñas sanas, prepúberes, americanas con ascendencia mexicana, con un rango de edad de entre 6.7 y 11.7

Cuadro 7. Relación del polimorfismo rs731236 (*TaqI*) con los parámetros bioquímicos

Parámetro	TT n=19	Tt n=11	Tt n=1	p
PTHi (pg/mL)	200 (45-463)	99 (39-1239)	78.5	0.84
FAT (µg/dL)	246 (193-361)	280.5 (116.6-512)	241	0.99
FAO (%)	93 (67.4-96.7)	92.3 (70-97.6)	89	0.77
Calcio (mg/dL)	9.4 (8.8-9.8)	7.9 (6.6-9.1)	8.7	0.04
Fósforo (mg/dL)	5.2 (4-6.1)	6.2 (4-7)	4.2	0.43

Valores expresados como mediana (percentil 25 y 75).

PTHi: hormona paratiroidea intacta; FAT: fosfatasa alcalina total; FAO (%): fosfatasa alcalina fracción ósea.

Valor de p obtenido por Kruskal Wallis.

años, que fueron reclutadas en escuelas de Los Ángeles, California, se encontró que los genotipos más comunes fueron Aa (55%), Bb (42%) y TT (54%). Los genotipos aa y bb fueron más frecuentes que AA y BB (24% y 21%, 44% y 14%, respectivamente). Esto resultó similar a lo reportado previamente en una población de Francia y en personas de ascendencia europea en Australia y Estados Unidos. Las niñas con genotipo mutante aa o bb tuvieron mayor densidad ósea que aquellas homocigotas para el alelo silvestre AA o BB.³²

Los genotipos más frecuentes hallados en pacientes pediátricos mexicanos con ERCT fueron los siguientes: para el SNP rs7975232 (*Apal*), el genotipo heterocigoto Aa en 58%; para el SNP rs1544410 (*BsmI*), el genotipo heterocigoto Bb en 55%; y para el SNP rs731236 (*TaqI*), el genotipo homocigoto mutante TT en 61%.

Los pacientes con genotipo homocigoto mutante BB para el SNP rs1544410 presentaron niveles de calcio sérico significativamente mayores que aquellos con genotipo Bb.

Los pacientes con el alelo silvestre t para el SNP rs731236 (Tt o tt) presentaron niveles de calcio significativamente menores que aquellos con genotipo mutante TT.

Autor de correspondencia: Dra. Mara Medeiros
Correo electrónico: medeiro.mara@gmail.com

AGRADECIMIENTOS

El proyecto recibió apoyo de Fondos Federales HIM/2010/006.

El alumno Daniel Díaz Barriga recibió apoyo de la beca PUIS-UNAM

REFERENCIAS

- Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945-1953.
- Klaus G, Watson A, Edefonti A, Fischbach M, Rönnholm K, Schaefer F, et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol* 2006;21:151-159.
- Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:213-216.
- Hruska KA, Choi ET, Memon I, Davis TK, Mathew S. Cardiovascular risk in chronic kidney disease (CKD): the CKD-mineral bone disorder (CKD-MBD). *Pediatr Nephrol* 2010;25:769-778.
- Bover J, Cozzolino M. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: new insights into vitamin D receptor activation. *Kidney Int Suppl* 2011;1:122-129.
- Mejía N, Roman-García P, Miar AB, Tavira B, Cannata-Andía JB. Chronic kidney disease—mineral and bone disorder: a complex scenario. *Nefrología* 2011;31:514-519. doi:10.3265/Nefrología.pre2011.Jun.10926.
- Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. Production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 by hematopoietic cells. *Prog Clin Biol Res* 1990;332:81-97.
- Portale AA, Miller WL. Human 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase: cloning, mutations, and gene expression. *Pediatr Nephrol* 2000;14:620-625.
- Velásquez-Forero F, García P, Triffitt JT, Llach F. Prostaglandin E1 increases in vivo and in vitro calcitriol biosynthesis in rabbits. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:107-115.
- Silvagno F, De Vivo E, Attanasio A, Gallo V, Mazzucco G, Pescarmona G. Mitochondrial localization of vitamin D receptor in human platelets and differentiated megakaryocytes. *PLoS One* 2010;5:e8670. doi:10.1371/journal.pone.0008670.
- Cozzolino M, Mazzaferro S, Messa P. New insights into the role of calcium-sensing receptor activation. *J Nephrol* 2011;24(suppl 18):S38-S41. doi: 10.5301/JN.2011.7760.
- Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1α,25(OH)2vitamin D(3): genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:543-559.
- Pereira F, Barbáchano A, Singh PK, Campbell MJ, Muñoz A, Larriba MJ. Vitamin D has wide regulatory effects on histone demethylase genes. *Cell Cycle* 2012;11:1081-1089.

14. Ranganathan P. Genetics of bone loss in rheumatoid arthritis—role of vitamin D receptor polymorphisms. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:342-346.
15. Jofre R. Polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D (VDR) y función paratiroidea. *Nefrología* 2001;21(suppl 1):51-55.
16. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004;338:143-156.
17. Gómez Alonso C, Naves Díaz ML, Díaz-Corte C, Fernández Martín JL, Cannata Andía JB. Vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms: effect on bone mass, bone loss and parathyroid hormone regulation. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(suppl 3):73-77.
18. Nagaba Y, Heishi M, Tazawa H, Tsukamoto Y, Kobayashi Y. Vitamin D receptor gene polymorphisms affect secondary hyperparathyroidism in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:464-469.
19. Borràs M, Torregrossa V, Oliveras A, Almirall J, Marco MP, Betriu A, et al. BB genotype of the vitamin D receptor gene polymorphism postpones parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2003;16:116-120.
20. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 2006;371:1-12.
21. Swapna N, Vamsi UM, Usha G, Padma T. Risk conferred by FokI polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene for essential hypertension. *Indian J Hum Genet* 2011;17:201-206.
22. Suh KT, Eun IS, Lee JS. Polymorphism in vitamin D receptor is associated with bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J* 2010;19:1545-1550.
23. American Academy of Pediatrics. Council on Child and Adolescent Health. Age limits of pediatrics. *Pediatrics* 1988;81:736.
24. Single Nucleotide Polymorphism data base. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>
25. Rozen S, Skaletsky H. Primer3 on the WWW for general users and for biologist programmers. *Methods Mol Biol* 2000;132:365-386.
26. Primer 3 (v. 0.4.0.). Primer designer. Disponible en: <http://frodo.wi.mit.edu/>
27. Ensembl genome browser. Disponible en: <http://www.ensembl.org/index.html>
28. Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol* 2009;169:505-514.
29. Ingles SA, Haile RW, Henderson BE, Kolonel LN, Nakaichi G, Shi CY, et al. Strength of linkage disequilibrium between two vitamin D receptor markers in five ethnic groups: implications for association studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:93-98.
30. Yokoyama K, Shigematsu T, Tsukada T, Ogura Y, Takemoto F, Hara S, et al. Apa I polymorphism in the vitamin D receptor gene may affect the parathyroid response in Japanese with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1998;53:454-458.
31. Avila M, Prado C, Ventura MJ, Mora C, Briones D, Valdez H, et al. Vitamin D receptor gene, biochemical bone markers and bone mineral density in Mexican women on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2259-2265.
32. Sainz J, Van Tornout JM, Loro ML, Sayre J, Roe TF, Gilsanz V. Vitamin D-receptor gene polymorphisms and bone density in prepubertal American girls of Mexican descent. *N Engl J Med* 1997;337:77-82.

RESEARCH ARTICLE

Direct medical costs of treating Mexican children under 2 years of age with respiratory syncytial virus

Joaquín F. Mould-Quevedo,¹ Iris Contreras-Hernández,² Silvia Martínez-Valverde,³ Miguel A. Villasís-Keever,⁴ Víctor M. Granados-García,⁵ Guillermo Salinas-Escudero,³ Onofre Muñoz-Hernández³

ABSTRACT

Background. Respiratory syncytial virus (RSV) is the most frequent etiologic agent causing lower respiratory tract infection in children <2 years of age. Between 0.5 and 3% of patients will require hospitalization. The aim of this study was to estimate the direct medical cost of treating children <2 years old with suspicion of RSV at the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Methods. Direct medical costs were estimated from an institutional perspective. Medical records were reviewed from patients <2 years of age who attended emergency services in second-level hospitals including subjects who required hospitalization. Estimated costs were obtained with the microcosting technique using the institutional costs from IMSS (year 2010). Costs were reported in USD (year 2011).

Results. When analyzing total medical costs, outpatient management yielded a cost of \$230.0 ± \$10.30 U.S. dollars (USD), whereas hospitalized patients exhibited an average cost of \$8,313.20 ± \$595.30 USD. The main components of outpatient management costs were emergency visits, specialist consultations and diagnostic testing (41.6%, 32.7% and 10.7% of the total cost, respectively). In the case of hospitalized patients, intensive care unit cost (89.3%) and overall hospitalization cost (6.5%) represented 95.7% of the total cost.

Conclusions. RSV is a disease that represents a significant economic burden for health care institutions, although most patients are treated on an outpatient basis.

Key words: direct medical costs, respiratory syncytial virus, microcosting.

INTRODUCTION

Respiratory syncytial virus (RSV) is the most frequent etiologic agent that causes lower respiratory tract infection in children <2 years of age.¹ It is generally a benign disease; however, between 0.5 and 3% of patients will require hospitalization.² Between 30% and 40% of children will have a lower respiratory tract infection,²⁻⁵ and it is considered to be the principal cause of bronchiolitis (60-80%) and pneumonia (20-40%) in infants, which represent the most common clinical presentations.⁶

There are reports of epidemiological surveillance in Mexico that make it possible to determine that circulation of respiratory viruses during winter months is similar to that of other countries.⁷ Etiologically, studies by Muraira et al. and Noyola et al. in patients hospitalized for lower respiratory infections with viral infections (30.7-47.2%) place RSV as the most frequent viral agent with (61.3-85.6%).^{8,9} The epidemiological burden of RSV is estimated at 64 million cases and 160,000 deaths each year.¹⁰ In the U.S., direct medical costs of RSV associated with hospitalizations for children between 1997 and 2000 had an average annual cost of \$750 million U.S. dollars (USD).¹¹ In Canada, these costs are quantified in the amount of \$18 million USD¹² where hospitalization (62%) was the most important component of direct medical costs followed by outpatient follow-up (38%).¹³ At the international level there are striking differences in terms of direct medical costs in the care of patients with RSV. Costs of medical care corresponding to hospitalization in patients <36 months of age were reported for Germany as \$1,832 USD (\$99.20 USD in the case of outpatient care, using an exchange rate of \$1.64 euros to \$1 USD),¹⁴ followed by those reported in Holland and Spain where the same hospital costs were \$2,200 USD¹⁵ and \$2,750 USD, respectively.¹⁶ Finally, the

¹ Health Economics and Outcomes Research Director, Latin America and Primary Care Products, Pfizer Laboratories, Mexico, D.F., Mexico

² Hospital General de Zona 1-A "Venados", Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Mexico, D.F., Mexico

³ Centro de Estudios Económicos y Sociales en Salud (CEESES), Hospital Infantil de México Federico Gómez, Mexico, D.F., Mexico

⁴ Unidad en Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Mexico, D.F., Mexico

⁵ Unidad de Investigación de Economía de la Salud, IMSS, México, D.F., México

Received for publication: 3-16-12

Accepted for publication: 4-4-12

highest costs were those reported in the U.S. where the costs per hospital admission for RSV ranged from \$3,799 USD to \$9,000 USD.^{17,18}

In Mexico there is no information regarding the costs involved in the care of patients with RSV; therefore, its impact on health institutions and society is unknown. Even with a high incidence of disease, the majority of RSV infections do not require medical care (ambulatory and/or hospital). However, taking into consideration the high impact of this disease and its impact on high-risk groups (such as patients with heart disease who do require medical attention), carrying out a study that provides information to assist decision-makers in regard to resource allocation and planning within health institutions for management of RSV and its complications in Mexico is warranted.

In this regard, the objective of this study was to identify the management pattern of those patients who receive medical care for suspicion of RSV infection (with hospital and/or ambulatory management) within the public health system and the estimated direct medical costs associated with patient management.

MATERIALS AND METHODS

Given that the public health institutions cover more than two-thirds of the Mexican population, the analysis was conducted from the perspective of the public health institutions where information from Hospital General Regional of the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) located in Mexico City was used. This hospital is representative of a second-level care facility within the IMSS. To reference the importance of the IMSS, this institution covers 80.8% of the social security services in Mexico.¹⁹

A descriptive, cross-sectional, retrospective study was performed and included all patients who were seen from January 2006 to December 2009 in the emergency room and/or were hospitalized with suspicion of bronchiolitis or pneumonia. All patients with gastroesophageal reflux disease, patients with lipoidic pneumonia or with airway malformations were excluded.

A review of medical records was done using a survey that identified the principal demographic and clinical characteristics of the patients (gender, age, weight, height) as well as resources utilized for their management (dose, frequency, duration, quantities, etc.). This review covered information up to 1 year of patient follow-up from the

initial contact in case the patient returned to the hospital due to a complication related to the first encounter. The survey used was previously validated in a pilot study by a group of medical experts within the hospital.

Cost analysis was carried out using a case-mix technique. In the case of services used, unit costs were determined, whereas for estimation of drug costs, the microcosting technique was used (adjusting the calculation according to the presentation and corresponding unit price).

Sources of information used were costs of institutional care (IMSS 2010)²⁰ and unit costs for purchasing drugs by the IMSS during 2010.²¹ Due to the duration of the study, no discount rate in the costs is used.

Total costs were divided according to the principal cost components and according to whether they corresponded to ambulatory and/or hospital medical care. For each component percentage of utilization, average values of the monetary equivalent expressed in Mexican pesos (year 2010) were presented as well as its standard deviation (SD) and/or resource utilization rates. To generate more robust estimates in the estimation of the SD of the costs, adjustment by means of the bootstrap technique was used.²² For statistical analysis, Excel 2007 and Stata v.10 software were used. Results are reported in USD where an exchange rate of \$12 Mexican pesos to \$1 USD was used.²³

RESULTS

A total of 74 patients who were treated during the study period were analyzed; 46% ($n = 34$) were managed as outpatients and 54% ($n = 40$) required hospitalization. Among the principal characteristics of the patients, females represented 52.7% of the sample. Average age of the patients was 10.78 (± 8.2) months. Average weight was 8.23 (± 2.5) kg and average height was 68.0 (± 10.0) cm (Table 1).

For patients who received outpatient treatment, the average length of stay was 5.89 ± 1.82 h. With regard to the resources used, a consistent pattern was found for these patients. Among these averages were included inter-consultations (inhalation therapy and, to a lesser degree, cardiology) and chest x-ray; 50% had venous infusion as part of their treatment (Table 2). Of the hospitalized patients, 100% were admitted through the emergency room. In order to calculate the total resources utilized for these

Table 1. General characteristics of patients

Variables	Ambulatory management		In-hospital management	
	n = 34		n = 40	
	Mean	SD	Mean	SD
Age (months)	13.44	11.64	8.52	5.28
Weight (kg)	8.68	3.04	7.85	2.04
Height (cm)	69.52	11.36	66.90	8.93
Male (%)	52.0		42.5	

SD, standard deviation

Table 2. Patient utilization of resources during emergency consult

Variables	Ambulatory management	
	Mean	SD
Shift time in emergency service	1.79	0.20
Time of stay (h)	5.89	1.82
Emergency consults	1.00	-
Interconsults	1.70	0.29
Laboratory tests	1.94	0.19
Diagnostic studies	1.05	0.05

SD, standard deviation.

patients, it is necessary to add the resources previously reported for outpatient management. The resources detailed here correspond to hospital management (Table 3).

Patients managed in the hospital had an average hospital stay of 4.35 ± 2.6 days; 98% of patients required ventilatory therapy support, 90% required an additional consultation and a new battery of diagnostic and laboratory studies. Total average cost for patients who received outpatient management was $\$230.0 \pm \10.35 USD, whereas for patients admitted to the hospital the average cost was $\$8,313.2 \pm \595.36 USD (Table 4).

In patients with outpatient management, a percentage of the total costs were for emergency room consultation (41.6%), interconsultation (32.7%), diagnostic/imaging studies (10.7%), costs for venous infusion (7.1%), laboratory tests (5.9%) and, finally, medications and solutions, which together represent 1.9%.

In those patients requiring hospital management, the principal component of the total cost was represented by hospitalization (95.7% of the total cost, intensive care

Table 3. Patient utilization of resources during hospitalization

Variables	Hospitalization	
	Mean	SD
Interconsults (inhalotherapy)	0.90	0.13
Laboratory tests	2.38	0.30
Diagnosis tests	1.40	0.67
X-rays	1.20	0.40
Days of hospitalization	4.35	0.31
Days with ventilatory assistance (oxygen and assisted ventilation)	4.20	0.40

SD, standard deviation.

89.3% and general hospitalization 6.5%), placement of central venous catheter (CVC) 2.0%, interconsultations 0.7%, and ventilatory support and diagnostic/imaging studies 0.5%. The remainder of the resources used represented 0.2%.

DISCUSSION

Emergency services in the IMSS hospitals have a specified length of stay in the emergency room as a maximum of 3 h. One of the important findings in this study was that 20% of the patients exceeded the specified waiting times. Another important finding in the review of the medical records and which was widely discussed with the physicians was the existing problem of lack of rapid diagnostic tests to confirm the etiology of the cases treated in the emergency department, which leads to the following three problems:

- 1) Without a supportive diagnosis, an increased length of stay in the emergency department is generated in order to assess patient progress.
- 2) Lack of accurate diagnosis implies that, in some cases, antibacterial coverage was administered to the patient with this type of infection.
- 3) Increase in wait time in the emergency room generates a saturation of service and high costs for other patients who arrive for such services.

These three factors increase the actual cost of treatment of patients with RSV within the institution.

When comparing the costs obtained per episode of outpatient management of $\$230$ USD in this study with those costs reported in Germany by Ehlken et al. ($\$99.20$ USD),¹³ we find that the cost obtained in our study is almost 2.3 times greater. Similarly, we found that our co-

Table 4. Treatment costs in USD

Variables	Patient with ambulatory management (emergencies)		Patient with in-hospital management	
	Mean	SD	Mean	SD
Emergency consults	\$95.77	—	\$0.00	—
Interconsults	\$75.33	\$7.28	\$62.25	\$5.00
Hospitalization	\$0.00	—	\$537.30	\$67.47
Surgical procedure*†	\$16.24	\$2.79	\$167.91	\$13.77
Ventilatory support (assisted ventilation)	\$0.00	—	\$39.87	\$7.85
Intensive therapy	\$0.00	—	\$7,421.69	\$550.97
Oxygen	\$0.00	—	\$7.22	\$5.12
Laboratory tests	\$13.62	\$1.34	\$16.67	\$2.06
Diagnosis tests	\$24.59	\$1.38	\$43.34	\$8.87
Antibiotics (emergencies/hospitalization)	\$0.09	\$0.05	\$4.49	\$0.86
Medications (emergencies/hospitalizations)	\$2.81	\$1.37	\$9.59	\$2.35
Solutions emergencies/hospitalizations)	\$0.27	\$0.58	\$0.75	\$0.13
Discharge medications	\$1.25	\$0.48	\$1.80	\$0.44
Discharge antibiotics	\$0.08	\$0.04	\$0.29	0.07
Total	\$230.08	\$10.35	\$8,313.21	\$595.36

SD, standard deviation.

*Ambulatory venoclysis.

†Central venous catheter.

responding costs for hospital management reported in our study (\$8,313 USD) were greater than those reported by Miedema et al.¹⁵ (\$2,200 USD) and Diez Domingo et al.¹⁶ (\$2750 USD) for various European countries; however, these were found to be within the range of those reported for the U.S. Health System by Stewart et al.¹⁷ and Pelletier, et al.¹⁸ of \$3,800 USD-\$9,000 USD.

Information reported in this study may be valuable in terms of management for decision-makers because it identifies two main aspects: 1) to obtain costs associated with management of patients presenting to medical services with RSV and 2) to identify a niche of opportunity to improve patient management with the use of rapid diagnostic tests and to improve utilization of resources within emergency services of the institution. Performance of these tests does not necessarily establish the best alternative; however, it provokes an opportunity for possible further studies including patient characteristics, cost-effectiveness or cost-benefit for the patient and/or institution.

One of the limitations of this study is that the corresponding information regarding patient severity was not included, which may provide additional information to explain the somewhat prolonged observation of patients.

Finally, we are aware that the use of medical records as a source of information to determine resource utilization may be a limitation due to underreporting of information normally associated with these types of clinical records.

Estimating the management of patients <2 years of age who seek public health services with suspicion of RSV represented an average direct medical cost of \$275 USD in the case of patients managed on an outpatient basis and \$7,739 USD in the case of patients requiring hospitalization.

Corresponding author: Mtro. Guillermo Salinas Escudero, CEESES, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez 162, segundo piso, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, 06720 México, D.F., México.

Tel: 52289917, ext. 3001.

E-mail: guillermosalinas@yahoo.com

REFERENCES

1. Levy BT, Graber MA. Respiratory syncytial virus infection in infants and young children. *J Fam Pract* 1997;45:473-481.

2. Meissner HC, Welliver RC, Chartrand SA, Law BJ, Weisman LE, Dorkin HL, et al. Immunoprophylaxis with palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, for prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: a consensus opinion. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:223-231.
3. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1989;129:1232-1246.
4. Darville T, Yamauchi T. Respiratory syncytial virus. *Pediatr Rev* 1998;19:55-61. doi: 10.1542/pir.19-2-55.
5. Dubois B, Ray G. Viral infections of the lower respiratory tract. In: Taussig LM, Landau LI, eds. *Pediatric Respiratory Medicine*: New York: Elsevier; 1999. pp. 573-579.
6. Murtagh P, Cerqueiro C, Halac A, Avila M, Salomón H, Wisenbacher M. Acute lower respiratory infection in Argentinian children: a 40 month clinical and epidemiological study. *Pediatr Pulmonol* 1993;16:1-8.
7. Miranda-Novales G, Solórzano-Santos F, Leños-Miranda B, Vázquez-Rosales G, Palafox-Torres M, Guiscafre-Gallardo H. Blood culture and respiratory syncytial virus identification in acute lower respiratory tract infection. *Indian J Pediatr* 1999;66:831-836. doi:10.1007/BF02723847.
8. Muraira GA, Villareal CE, Quiroga GA, Ábrego MV, Duran RAG, Cárdenas CBG, et al. Agentes virales en niños hospitalizados por infecciones respiratorias bajas. *Rev Mex Pediatr* 2002; 69:185-189.
9. Noyola DE, Rodríguez-Moreno G, Sánchez-Alvarado J, Martínez-Wagner R, Ochoa-Zavala JR. Viral etiology of lower respiratory tract infections in hospitalized children in Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:118-123.
10. World Health Organization. Acute respiratory infections (update September 2009). Respiratory syncytial virus and parainfluenza viruses. Available at: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index2.html
11. Leader S, Kohlhasse K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2003;143(suppl 5):S127-S132.
12. Langley JM, Wang EE, Law BJ, Stephens D, Boucher FD, Dobson S, et al. Economic evaluation of respiratory syncytial virus infection in Canadian children: a Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *J Pediatr* 1997;131:113-117.
13. Ehlken B, Ihorst G, Lippert B, Rohwedder A, Petersen G, Schumacher M, et al. PRIDE Study Group. Economic impact of community-acquired and nosocomial lower respiratory tract infections in young children in Germany. *Eur J Pediatr* 2005;164:607-615.
14. Banco Nacional de México. Tipo de cambio EUA. Tipo de cambio promedio Dólar/Euro 2005. Available at: http://www.banamex.com/esp/finanzas/historicos/economia_int/ei_eua_cambio.jsp?init=2005&offset=7
15. Miedema CJ, Kors AW, Tjon A Ten WE, Kimpen JL. Medical consumption and socioeconomic effects of infection with respiratory syncytial virus in The Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:160-163.
16. Díez Domingo J, Ridao López M, Úbeda Sansano I, Ballester Sanz A. [Incidence and cost of hospitalizations for bronchiolitis and respiratory syncytial virus infections in the Autonomous Community of Valencia in Spain (2001 and 2002)]. *An Pediatr (Barc)* 2006;65:325-330.
17. Stewart DL, Romero JR, Buysman EK, Fernandes AW, Mahadevia PJ. Total healthcare costs in the US for preterm infants with respiratory syncytial virus lower respiratory infection in the first year of life requiring medical attention. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2795-2804.
18. Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Direct medical costs of bronchiolitis hospitalizations in the United States. *Pediatrics* 2006;118:2418-2423.
19. Secretaría de Gobernación. Anexo Estadístico Tercer Informe de Gobierno, Felipe Calderón Hinojosa. Estadísticas Nacionales. México; 2009. pp. 251-270.
20. Diario Oficial de la Federación. Instituto Mexicano Seguro Social. Costos Unitarios de Atención Médica. May 18, 2010. Available at: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5143097&fecha=18/05/2010
21. Instituto Mexicano del Seguro Social. Portal de Transparencia México. IMSS va a comprar. IMSS compró. January-December 2010. Available at: <http://www.imss.gob.mx/transparencia/Pages/index.aspx>.
22. Glick HA, Doschi JA, Sonnad SS, Polsky D. *Economic Evaluation in Clinical Trials*. Handbooks in Health Economic Evaluation. Great Britain: Oxford University Press; 2007. pp. 89-113.
23. Diario Oficial de la Federación. Banco de México. Tipo de cambio para solventar obligaciones denominadas en moneda extranjera pagaderas en la República Mexicana. March 24, 2011. Available at: <http://www.notasfiscales.com.mx/indicadores.html>

CASO CLÍNICO

Osteopetrosis, calcificación más allá del sistema óseo. Reporte de un caso***Osteopetrosis — calcification beyond the skeletal system. A case report***Patricia Mejía Osuna,¹ Jesús Santos-Guzmán,² Luis Vilella,¹ Enrique Javier Cedillo-Alemán,¹ Adrián García³**RESUMEN**

Introducción. La osteopetrosis se presenta por una falla en la apoptosis de los osteoclastos, que producen un hueso altamente calcificado pero con mayor fragilidad. Al acumularse calcio en los espacios de los huesos largos destinados a la hematopoyesis, predomina la hematopoyesis secundaria. Con el tiempo se producen visceromegalias y pancitopenias. Es una enfermedad genética con baja incidencia y poca prevalencia en México.

Caso clínico. Se trata de un paciente de sexo femenino de 12 años que inició con dolor en los huesos largos durante su niñez temprana. de manera recurrente presentaba múltiples fracturas e infecciones; se mantenía en tratamiento con analgésicos y restricción de calcio. Se le considera como candidata para un trasplante de médula ósea, que no se ha realizado.

Conclusiones. La osteopetrosis es una enfermedad poco común y compleja. Actualmente, no existe un tratamiento médico efectivo, por lo que es necesario un abordaje multidisciplinario. El trasplante de médula ósea constituye una alternativa viable para el tratamiento de algunos casos de osteopetrosis severa.

Palabras clave: osteopetrosis, calcio, osteoclasto, anemia, trasplante de médula ósea.

ABSTRACT

Background. Osteopetrosis represents a lack of apoptosis in osteoclastic activity, producing a highly calcified but fragile bone due to excess of calcium. Excess calcium deposited in the medullary compartment leads to bone expansion, producing a predominant secondary hematopoiesis accompanied by significant visceromegaly and pancytopenia. Osteopetrosis is a genetic disease with a low prevalence and incidence in Mexico.

Case report. We report the case of a 12-year-old female who presented with bone pain in the lower extremities at an early age. A radiological diagnosis of osteopetrosis was made, and the condition was complicated by multiple fractures and infections. The patient was treated with dietary modifications and analgesics and was considered to be a candidate for hematopoietic stem-cell transplant.

Conclusions. Osteopetrosis is a rare and complex disease without any current effective medical treatment, necessitating a multidisciplinary approach. Hematopoietic stem-cell transplantation offers a promising alternative treatment for certain cases of severe osteopetrosis.

Key words: osteopetrosis, calcium, osteoclast, anemia, hematopoietic stem-cell transplant

INTRODUCCIÓN

La osteopetrosis o enfermedad de huesos de mármol (también conocida como enfermedad de Albers-Schönberg) se refiere a un grupo de desórdenes hereditarios raros del esqueleto caracterizado por el incremento de la densidad

ósea en las radiografías.¹ Es una enfermedad causada por la deficiente función o pobre desarrollo de los osteoclastos; resulta en la alteración del proceso de resorción ósea y provoca una variedad de cuadros clínicos que dependen del tipo primario del que se trate. Puede clasificarse en tres tipos: a) osteopetrosis autosómica recesiva maligna (también conocida como clásica) caracterizada por osteoclerosis, fracturas, talla corta, neuropatías compresivas y falla hematológica debida a la alteración en el desarrollo de la médula ósea; b) osteopetrosis autosómica recesiva intermedia; y c) osteopetrosis autosómica dominante (también llamada enfermedad de Albers-Schönberg), que se presenta con mayor frecuencia en adultos y con un espectro muy heterogéneo, desde asintomática hasta fatal (en casos raros).²

¹ Cátedra de Hematología y Cáncer,

² Cátedra de Terapia Celular, Escuela de Medicina TEC de Monterrey Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey (ITESM);

³ Jefe de Traumatología de la Clínica 21, Instituto Mexicano del Seguro Social; Monterrey, Nuevo León, México.

Fecha de recepción: 28-06-11

Fecha de aceptación: 11-11-11

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 12 años de edad sin antecedentes prenatales, perinatales o antecedentes heredofamiliares de importancia. Como antecedentes patológicos ha presentado faringitis, otitis, infección de vías urinarias bajas, conjuntivitis y episodios de caries dental, así como giardiasis intestinal, con una frecuencia esperada para las niñas de su edad. A los 3 años presentó pie valgo; el traumatólogo le recomendó el uso de zapatos ortopédicos por el dolor en extremidades inferiores (no se reportó alteración en la distribución de calcio óseo).

A los 6 años, las imágenes radiológicas de los huesos largos permitieron que se hiciera el diagnóstico de osteopetrosis porque presentaba hiperosificación. Subsecuentemente, se encontraron valores séricos elevados de fósforo (42.9 mg/dL vs normal 0.6-12.5mg/dL). El calcio sérico se ha mantenido normal a través del tiempo. Desde los 7 años, la paciente ha reportado dolor en huesos largos y, a veces, en articulaciones, sin datos de artritis, inflamación o deformidad, aunque presentó fracturas en las costillas 6, 7 y 8 (costado izquierdo). La paciente se manejó con la restricción de calcio en la dieta y analgésicos. A pesar del tratamiento, ha presentado repetidas fracturas, sobre todo en las extremidades; también, infecciones ocasionales de los aparatos respiratorio y gastrointestinal.

A los 9 años presentó fractura y deformidad del antebrazo y la muñeca derechos; a los 10 años, solo infecciones de vías respiratorias no complicadas; a los 11 años, colecistitis que requirió colecistectomía (sin complicaciones); a finales del mismo año, fractura traumática en la región del peroné derecho, por el golpe de otro niño. A principios del año siguiente, mientras portaba la férula de yeso en la fractura anterior, se cayó y se fisuró el peroné contralateral; después, sufrió también fisura en la muñeca derecha, que sanó con órtesis de yeso. Posteriormente, padeció una infección de vías aéreas superiores, que tomó una semana en alcanzar su resolución.

Durante los 11 y 12 años de edad ha padecido esplenomegalia y pancitopenia, pero no ha requerido transfusiones, solamente la reposición oral de hierro y vitaminas. También ha presentado migrañas de manera frecuente. La curva de su crecimiento no se ha visto afectada por la enfermedad. A sus 12 años mide 156 cm y pesa 46.6 kg (dentro del percentil 50 para su edad). Presentó varicela no complicada pero, debido a la pancitopenia

y neutropenia severa, requirió manejo intrahospitalario. Ocasionalmente, la paciente ha presentado mareos y cefaleas, por lo que se han evaluado, por medio de una tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo simple, las estructuras intracraneales y propias del oído interno para descartar neuropatías compresivas. Se encontró únicamente esclerosis ósea generalizada en la bóveda craneana, la base del cráneo y la región del peñasco, con aumento de la densidad y el grosor de las estructuras óseas. La TAC de oídos también mostró aumentada la densidad de la platina del estribo a nivel de la ventana oval; sin embargo, las estructuras del oído interno, la caja timpánica y el contenido se observaron normales, sin cambios con respecto a estudios previos. También se realizó Holter de electrocardiograma de 24 horas para descartar un origen neurocardiogénico de los síntomas antes mencionados. En la actualidad se encuentra en un proceso de evaluación para someterla al trasplante de médula ósea.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones que presentan los pacientes con osteopetrosis son muy variables y directamente proporcionales al grado de disfunción de los osteoclastos. La forma clásica se manifiesta con supresión medular, que conlleva anemia, trombocitopenia y complicaciones infecciosas graves, frecuentemente fatales durante la infancia. Esto, a diferencia de las formas menos severas, que cursan con un espectro muy variable de presentaciones clínicas, dentro de las que destacan malformaciones y fracturas frecuentes debido a fragilidad anormal en los huesos. El caso que presentamos posee características de mayor concordancia con el tipo de osteopetrosis autosómica dominante porque se observa que predominan manifestaciones esqueléticas, y no manifestaciones neonatales severas. A su vez, el tipo autosómico dominante de esta enfermedad se subdivide en los tipos I y II, basándose principalmente en el patrón radiológico del esqueleto axial. El tipo I presenta mayor afección de la bóveda craneal y escasa de la columna vertebral, a diferencia del tipo II, que se caracteriza por el engrosamiento y la esclerosis de las placas vertebrales terminales brindando la apariencia de “vértebra en sándwich” o *ruggerjersey*. También se han observado diferencias en los estudios (por ejemplo, el fosfato sérico es menor en el tipo I y la fosfatasa alcalina es mayor en el tipo II). Ello sugiere diferencias en el metabolismo óseo

entre los dos tipos, e incluso diferencias clínicas, como mayor riesgo de fracturas en el tipo II.³ En este caso, nos basamos principalmente en los patrones radiográficos para clasificar el cuadro como tipo II, dentro del patrón de osteopetrosis autosómica dominante (enfermedad de Albers-Schönberg) (Figura 1).

Los problemas ortopédicos que se presentan con mayor incidencia en las formas intermedias y autosómicas dominantes incluyen, además de fracturas, coxa vara, deformación en varus de los huesos largos, artritis degenerativa de las rodillas y caderas y ostiomielitis mandibular y de huesos largos. Los sitios comunes de fracturas son los huesos largos de los brazos y de las piernas, particularmente el cuello del fémur, el tercio superior de la diáfisis del fémur y el tercio superior de la tibia, la parte posterior de las costillas y el proceso acromial.⁴



Figura 1. Radiografía toracoabdominal anteroposterior en posición de pie. Se muestra un incremento significativo en la densidad de las estructuras óseas, como la columna vertebral y la parrilla costal, así como la estructura pélvica. En la columna vertebral se aprecia engrosamiento de la placa terminal y esclerosis (clásica apariencia de ivertebra en sándwich). Además, puede notarse la delimitación que manifiesta la presencia de visceromegalia.

Muchos niños con osteopetrosis se ubican por debajo del percentil 10 en las tablas de crecimiento, y algunos presentan enanismo grave. Este retardo en el crecimiento puede relacionarse a un efecto secundario de la terapia con esteroides, pero también es consecuencia de la enfermedad por sí misma ya que, al afectarse la resorción, se altera el ciclo completo de remodelación ósea, con consecuencias negativas sobre la formación del hueso. No obstante, a pesar de los padecimientos ortopédicos que afectan a la paciente del caso, su curva del crecimiento se ha conservado dentro de los límites normales.⁵ Por otra parte, la deficiente función de los osteoclastos puede causar alteraciones en la homeostasis del calcio; esta se puede manifestar como hipocalcemia sintomática en los primeros meses de vida, en las formas severas, a pesar de la alta reserva de calcio corporal total, ya que los osteoclastos disfuncionales muestran resistencia a la estimulación hormonal. Con el tiempo, estos niveles de calcio sérico se normalizan, probablemente debido a la acción de otros órganos mediadores de la homeostasis del calcio (intestino o riñón) en respuesta a los niveles elevados de 1,25(OH)₂-Vitamina D.⁶ En el caso que se reporta, no se documentaron desbalances del calcio sérico. La base del cráneo, los huesos de las coanas y la mandíbula son comúnmente afectados, lo que ocasiona que la respiración sea ruidosa (*snuffling*) y la obstrucción de la vía aérea superior. Esto coloca a los pacientes en riesgo de apnea obstructiva del sueño que, en combinación con la anemia y la restricción del movimiento de la pared, pueden proveer las condiciones necesarias para que se desarrolle hipertensión pulmonar, además del incremento de infecciones respiratorias altas y bajas, que también pueden contribuir a una falla respiratoria.

Las manifestaciones de mayor severidad con potencial riesgo para la vida del paciente son principalmente la pancitopenia, la sepsis y la osteomielitis. La falla medular se produce por la acumulación de calcio, con la subsecuente compensación extramedular que se manifiesta clínicamente con hepatoesplenomegalia, rasgo prominente a la exploración física de la paciente de este caso. Todos los pacientes se encuentran también en riesgo de problemas de dentición y caries dentales severas.⁷ Se han reconocido anomalías en los linfocitos y en la producción de inmunoglobulinas que predisponen a una mayor frecuencia y severidad de diversas infecciones.⁸ Este conjunto de manifestaciones resulta en el deterioro importante en la calidad de vida o el final de la misma a causa de las posibles complicaciones.

Debido a su complejidad y baja prevalencia, no existe en la actualidad un tratamiento médico único efectivo para este padecimiento. Por esta razón, el manejo y el tratamiento de los pacientes con esta enfermedad deben ser multidisciplinarios.⁹ Su abordaje se puede dividir en dos grandes grupos: el manejo sintomático de las complicaciones y el manejo médico de la enfermedad.

Dentro del manejo sintomático, las complicaciones—como las múltiples fracturas y artritis—deben ser tratadas por un cirujano ortopedista experimentado, por la fragilidad de los huesos y las frecuentes complicaciones secundarias.¹⁰ Conviene detectar y prevenir la atrofia del nervio óptico con evaluaciones oftalmológicas periódicas que incluyan la evaluación con potenciales evocados. Los problemas dentales son alteraciones comunes, por lo que la vigilancia odontológica y una adecuada higiene dental forman parte integral en el manejo de estos pacientes.¹¹

Actualmente, el manejo médico de la enfermedad se puede evaluar en tres modalidades: 1) el tratamiento farmacológico y la restricción en la dieta; 2) el trasplante de médula ósea y 3) la terapia genética.

El tratamiento con corticosteroides, la restricción de calcio y la administración de calcitriol e interferón gamma son las principales opciones para el tratamiento médico de la osteopetrosis. En los niños con requerimiento continuo de transfusiones, los esteroides a dosis bajas pueden considerarse para reducir la frecuencia de las mismas, ya que incrementan el número de eritrocitos y plaquetas circulantes.¹² Los pacientes con una dieta restringida en calcio y altas dosis de calcitriol experimentan una disminución en la densidad ósea; la restricción de calcio en la dieta crea un estado que facilita la absorción de calcio y el calcitriol estimula la resorción de hueso por medio de la activación de los osteoclastos o su diferenciación.¹³ El tratamiento a largo plazo con interferón gamma ha demostrado aumentar la resorción ósea, la hematopoyesis y la función de los leucocitos.¹⁴ En nuestra paciente se ha utilizado únicamente la restricción de calcio en la dieta, que ha sido la terapia con mayor eficacia de las mencionadas previamente. Sin embargo, basados en las manifestaciones hematológicas que presenta la paciente, también debiera considerarse como opción el tratamiento con bifosfonatos, los cuales se utilizan actualmente en el tratamiento de varios desórdenes del metabolismo óseo, principalmente osteogénesis imperfecta, osteitis de Paget, osteopetrosis del adulto y algunos casos de osteopetrosis.¹⁵

De igual forma, con base en el mismo aspecto de afectación de médula ósea presente en este caso, se justifica la consideración de la paciente como candidata a trasplante de médula ósea. Con este procedimiento se han obtenido buenos resultados en casos similares.¹⁶

La historia del trasplante de médula ósea como tratamiento para la osteopetrosis comenzó con los experimentos elaborados por Walker DG, en los que demostró que la osteopetrosis murina puede ser revertida con HSCT (*Hematopoietic Stem Cell Transplantation*).¹⁷ Actualmente el HSCT está reservado para formas severas de osteopetrosis (osteopetrosis autosómica recesiva), debido a la alta morbilidad y mortalidad asociadas. Las complicaciones incluyen rechazo, reconstrucción hematopoyética retrasada, enfermedad venosa oclusiva, hipertensión pulmonar y crisis hipercalcémicas.¹⁸ La HSCT no altera el resultado en los subtipos de osteopetrosis asociados con la neuropatía primaria en lugar de la compresión, los asociados a ciertas mutaciones genéticas (CLCN7 y OSTM1), así como las formas que son causadas por la ausencia de osteoclastos más que por su mal funcionamiento.¹⁹ En los casos cuando se justifica la realización de un trasplante de médula ósea, la evaluación previa al trasplante engloba un amplio número de estudios específicos para la enfermedad, incluyendo biometría hemática completa, inmunoglobulinas, inmunofenotipo de linfocitos de sangre periférica, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa, calcio, fósforo, pH urinario y sanguíneo; adicionalmente, deben tomarse radiografías de tórax, de cabeza y de una extremidad, TAC o RM de cabeza y las exploraciones neurológica, oftalmológica y otorrinolaringológica detalladas. El trasplante de médula ósea aún presenta numerosos y serios riesgos. Una gran proporción deja secuelas, por lo que el trasplante se reserva para las formas severas de la enfermedad, con exclusión de algunos subtipos específicos. Se requiere una evaluación previa extensiva, incluyendo determinar el subtipo genético, y un análisis cuidadoso para determinar si esta opción es la apropiada y si representa el mejor manejo de este padecimiento.²⁰

En las formas autosómicas dominantes, al igual que la heterogenicidad de sus manifestaciones, el tratamiento es sumamente variable; puede ir desde las terapias más sencillas, como la restricción de calcio en la dieta, los nuevos agentes que han demostrado un impacto positivo en el curso de la enfermedad, como el interferón gamma, hasta la innovadora terapia genética, que se encuentra

todavía en experimentación, como posible alternativa en los casos que no responden a las terapias convencionales.

Siempre debe realizarse un balance cuidadoso entre los beneficios y los riesgos potenciales de estos tratamientos, así como atenderse y prevenirse las potenciales y significativas complicaciones de esta multifacética enfermedad.

Autor de correspondencia: Dr. Jesús Santos-Guzmán.
Correo electrónico: jsg@itesm.mx

REFERENCIAS

1. Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. *N Engl J Med* 2004;351:2839-2849.
2. Del Fattore A, Cappariello A, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. *Bone* 2008;42:19-29.
3. Stoker DJ. Osteopetrosis. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2002;6:299-305.
4. Gupta R, Gupta N. Femoral fractures in osteopetrosis: case reports. *J Trauma* 2001;51:997-999.
5. Iacobini M, Migliaccio S, Roggini M, Taranta A, Werner B, Panero A, et al. Apparent cure of a newborn with malignant osteopetrosis using prednisone therapy. *J Bone Miner Res* 2001;16:2356-2360.
6. Hervey DC, Ireland RA, Zerwekh JE, Popoff SN. Regulation of mineral homeostasis in osteopetrotic (op) rats. *Am J Physiol* 1995;268(2 Pt 1):E312-E317.
7. de Baat P, Heijboer MP, de Baat C. Osteopetrosis. Classification, etiology, treatment options and implications for oral health. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2005;112:497-503.
8. Villa A, Vezzoni P, Frattini A. Osteopetroses and immunodeficiencies in humans. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:421-427.
9. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:5.
10. Landa J, Margolis N, Di Cesare P. Orthopaedic management of the patient with osteopetrosis. *J Am Acad Orthop Surg* 2007;15:654-662.
11. Lam DK, Sándor GK, Holmes HI, Carmichael RP, Clokie CM. Marble bone disease: a review of osteopetrosis and its oral health implications for dentists. *J Can Dent Assoc* 2007;73:839-843.
12. Askmyr MK, Fasth A, Richter J. Towards a better understanding and new therapeutics of osteopetrosis. *Br J Haematol* 2008;140:597-609.
13. Key L, Carnes D, Cole S, Holtrop M, Bar-Shavit Z, Shapiro F, et al. Treatment of congenital osteopetrosis with high-dose calcitriol. *N Engl J Med* 1984;310:409-415.
14. Key LL Jr, Rodriguiz RM, Willi SM, Wright NM, Hatcher HC, Eyre DR, et al. Long-term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon gamma. *N Engl J Med* 1995;332:1594-1599.
15. Allgrove J. Biphosphonates. *Arch Dis Child* 1997;76:73-75.
16. Kaplan FS, August CS, Fallon MD, Dalinka M, Axel L, Haddad JG. Successful treatment of infantile malignant osteopetrosis by bone-marrow transplantation. *J Bone Joint Surg Am* 1988;70:617-623.
17. Walker DG. Control of bone resorption by hematopoietic tissue. The induction and reversal of congenital osteopetrosis in mice through use of bone marrow and splenic transplants. *J Exp Med* 1975;142:651-663.
18. Driessen GJ, Gerritsen EJ, Fischer A, Fasth A, Hop WC, Veys P, et al. Long-term outcome of haematopoietic stem cell transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: an EBMT report. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:657-663.
19. Ballet JJ, Griscelli C, Coutris C, Milhaud G, Maroteaux P. Bone-marrow transplantation in osteopetrosis. *Lancet* 1977;310:1137.
20. Steward CG. Hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:171-180.

CASO CLÍNICO

Borreliosis, fiebre recurrente causada por espiroquetas. Informe de un caso

Borreliosis: recurrent fever due to spirochetes. Case report

Norberto Sotelo Cruz,¹ Pedro Valencia Mayoral²

RESUMEN

Introducción. Las fiebres recurrentes son un grupo complejo de enfermedades causadas por diversas espiroquetas del género *Borrelia*, que el hombre adquiere por piquetes de piojos o garrapatas. El propósito de este trabajo es presentar un caso con esta enfermedad.

Caso Clínico. Paciente femenina de 12 años de edad, que presentó inicialmente fiebre, cefalea, adenitis cervical y exantema toracoabdominal. La fiebre fue recurrente durante tres meses, con periodos 3 a 5 días e intervalos afebriles de 15 a 21 días. Los resultados de los exámenes de laboratorio fueron negativos para los anticuerpos anti *Borrelia burgdorferi*. En el frotis de sangre se identificaron espiroquetas. Fue tratada con diversos esquemas de antibióticos y, finalmente, con doxiciclina. Su evolución fue satisfactoria, y tres meses después aún se encuentra asintomática.

Conclusiones. En el presente caso se consideró prudente, entre los diagnósticos diferenciales, incluir la posibilidad de fiebre recurrente atribuida a espiroquetemia. La dificultad para establecer el diagnóstico nos muestra la importancia de tener en mente este tipo de infecciones.

Palabras clave: borreliosis, espiroquetemia, fiebre recurrente, antibioticoterapia.

ABSTRACT

Background. Relapsing fever is a complex group of diseases caused by spirochetes of the genus *Borrelia* transmitted to humans by lice or ticks. The purpose of this study is to present a case of relapsing fever

Case report. A 12-year-old girl with no relevant clinical history was admitted with fever, headache, cervical adenitis, and thoracoabdominal exanthema. She had relapsing fever for 3 to 5 days with 15- to 21-day-intervals of apyrexia during the past 3 months. Laboratory exams were normal or negative including antibodies for *Borrelia burgdorferi*. Peripheral blood smear showed spirochetes. She was treated with various antibiotics and finally doxycycline was added with a good response. The patient is asymptomatic and without sequelae 3 months after treatment.

Conclusion. In the case we reported, relapsing fever due to spirochetemia was made during the differential diagnosis. Due to the difficulty in identification, it is important to have a clinical suspicion of this type of infection.

Key words: borreliosis, spirochetemia, relapsing fever, antibiotics, doxycycline.

INTRODUCCIÓN

La fiebre recurrente puede ser causada por diversos tipos de espiroquetas del género *Borrelia*. *Borrelia recurrentis* es la única especie transmitida por los piojos del cuerpo (*Pediculus humanus*) sin reservorio animal, y es de tipo epidémica. Existen otros vectores, como las garrapatas de cuerpo blando del tipo *Ornithodoros* de los roedores y otros

mamíferos pequeños, que presentan un comportamiento endémico. Por otro lado, se encuentran alrededor de 15 especies de *Borrelia* en todo el mundo. Entre las más comunes en África están *Borrelia duttonii*, *Borrelia recurrentis*, *Borrelia corcidurae* y, en América del Norte, *Borrelia hermsii* y *Borrelia turicatae*. La infección se transmite por los vectores señalados. El contagio es frecuente entre las personas sin hogar y los refugiados; en estos grupos pueden aparecer brotes epidémicos. En Estados Unidos y México, la mayoría de los casos se presentan en personas que han estado expuestas a garrapatas infectadas que, al alimentarse con la sangre de roedores, adquieren la infección. Entran en contacto con los seres humanos cuando estos se hospedan temporalmente en cabañas de recreo y albergues o cuando visitan cuevas infestadas por roedores. Las garrapatas de cuerpo blando presentan particularidad de producir una

¹ Departamento de Medicina Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora;

² Departamento de Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

Fecha de recepción: 23-12-11
Fecha de aceptación: 05-03-12

picadura indolora que pasa inadvertida. El contacto del parásito con el humano ocurre entre 10 y 30 minutos, generalmente durante la noche. La garrapata transmite la infección a través de la saliva al volver a alimentarse con sangre. En contraste, los piojos del cuerpo solamente se infectan al alimentarse de sangre de seres humanos con espiroquetemia. En estos casos, la infección se transmite cuando los piojos infectados son aplastados y sus líquidos contaminan la picadura o las áreas de la piel erosionada. Estos vectores son contagiosos mientras viven, ya que la transmisión entre humanos no ocurre.^{1,2}

La fiebre recurrente se caracteriza por el inicio súbito de fiebre elevada, cefalea, sudoración profusa, escalofríos intensos estremecedores, dolores musculares y articulares, debilidad progresiva y decaimiento, y puede acompañarse de exantema macular en el tórax de corta duración. También pueden presentarse petequias, epistaxis, ictericia y tos. A la exploración física puede encontrarse hepatoesplenomegalia. En cualquiera de las dos formas de contagio, por piojos o garrapatas, pueden presentarse complicaciones tales como hepatitis, púrpura trombocitopénica, pleuritis, neumonitis, meningitis, miocarditis, iridociclitis, por mencionar algunas, además de la infestación por piojos y sus efectos locales en la piel y el cuero cabelludo, cuando estos son los transmisores. Durante el embarazo, la enfermedad suele ser de curso grave y provocar mortinatos o infecciones neonatales.^{1,4}

El microorganismo se puede cultivar en medio Barbour-Stoenner-Kelly (BSK) en sangre o por inoculación intraperitoneal en ratones recién nacidos. Como las pruebas serológicas para *Borrelia* son aún imprecisas, un método simple y efectivo es que durante el periodo febril se realice un frotis delgado de sangre o uno periférico de gota gruesa y se tiña con colorantes Wright, Giemsa o naranja de acridina. Mediante la observación bajo un microscopio de campo obscuro se pueden identificar las espiroquetas.^{1,4}

Durante el tratamiento inicial, se ha recomendado administrar penicilina intramuscular o intravenosa por cinco días, así como eritromicina; sin embargo, el uso de doxiciclina ha sido más efectivo. En circunstancias particulares, como las afecciones en el sistema nervioso, también se ha recomendado el uso de ceftriaxona. La mortalidad en pacientes que evolucionan sin tratamiento puede ser desde 10 hasta 70%. En los casos de fiebre recurrente transmitida por piojos, el porcentaje es de 4 a 40% mientras que la transmitida por garrapatas es de entre 2 y 5%.^{1,2}

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 12 años de edad, de medio socioeconómico medio-alto, originaria y residente de Hermosillo, Sonora, México. No presentó antecedentes perinatales heredofamiliares de importancia para su padecimiento actual. Contaba con el esquema de inmunizaciones completo. El cuadro clínico se manifestó a partir del 5 abril de 2011. Se caracterizó inicialmente por la aparición súbita de fiebre de 38.5 a 39.0°C, de cinco días de duración, acompañada de cefalea, exantema de predominio en el tronco y adenitis cervical. Durante tres meses evolucionó con fiebre recurrente de tres a cinco días de duración a intervalos de 15 a 21 días, cefalea intensa, fotofobia, escalofríos con estremecimiento, exantema fugaz en el tronco que se extendía al abdomen superior, diaforesis, debilidad y epistaxis en dos ocasiones. Durante este lapso se registró la pérdida de 3.5 kg de peso.

El día 27 de junio del mismo año, la paciente manifestó un nuevo episodio febril que se acompañaba del cortejo sintomático ya referido. Al volver a interrogarla, reveló que estuvo en un campamento durante un paseo escolar, del 28 de marzo al 3 de abril de 2011, y que se hospedó en una cabaña. Aunque no manifestó haber sufrido ninguna lesión o escoriación en piel, dos días después presentó el primer episodio febril.

Al examen físico presentó peso de 49.5 kg, talla 1.58 m, FC 100/min, FR 18/min, temperatura 38.7°C. Cráneo normocéfalo sin exostosis ni hundimientos, ojos con reflejos pupilares normales, sin fotofobia en ese momento, orofaringe normal, cuello sin adenomegalias, área tiroidea normal, tórax con movilidad normal, ruidos cardiacos y respiratorios normales, abdomen sin visceromegalias, examen de genitales omitido, piel con exantema macular en el tórax anterior y abdomen superior, mismo que desapareció antes de 24 horas. Las extremidades con arcos de movilidad normal, sensorial y neurológicamente sin alteraciones.

La biometría hemática con hemoglobina de 12.7 g/l, leucocitos 9.600/mm³, 66% de segmentados, 23% de linfocitos, plaquetas 257,000/mm³, velocidad de sedimentación globular (VSG) de 36 mm/h, proteína C reactiva 10.6 mg/l. El examen general de orina, glucosa, urea, creatinina y electrolitos séricos normales. Los anticuerpos antinucleares, las inmunoglobulinas séricas a reacciones febriles, alaninoaminotransferasa y aspartatoaminotransferasa y anticuerpos antinucleares negativos, anticuerpos

anti-Borrelia burgdorferii por ELISA fueron normales o negativos. Las intradermoreacciones de PPD (derivado proteico purificado) y coccidioidina fueron negativas. Una radiografía de tórax mostró solo reforzamiento de la trama hiliar.

La revisión del frotis de sangre tomado durante el periodo febril reveló, además de los elementos normales de la sangre, bacterias alargadas e irregulares de 6 a 10 μm de longitud con la tinción de Wright (Figura 1). Una de las laminillas se tiñó con la tinción de plata (Warthin-Starry), que también reveló microorganismos concordantes con espiroquetas (Figura 2).

Durante el periodo de la enfermedad, la paciente fue valorada por el médico facultativo, quien consideró los episodios como consecuencia de cuadros virales. Se le trató con las medidas generales y antipiréticos. Cuando se revaloró la historia clínica, se realizó la toma de muestra para frotis. Se obtuvieron los resultados con el reporte de espiroquetemia. El día 30 de junio de 2011 se decidió iniciar con el tratamiento a base de eritromicina a dosis de 40 mg/kg/día, el cual se suspendió el día 12 de julio. Se inició con penicilina procaína por 5 días, vía intramuscular, seguida de 5 días de penicilina potásica por vía oral, observándose mejoría en la paciente. Sin embargo, el día 30 de julio reinició la sintomatología previa: cefalea y fiebre de 39 a

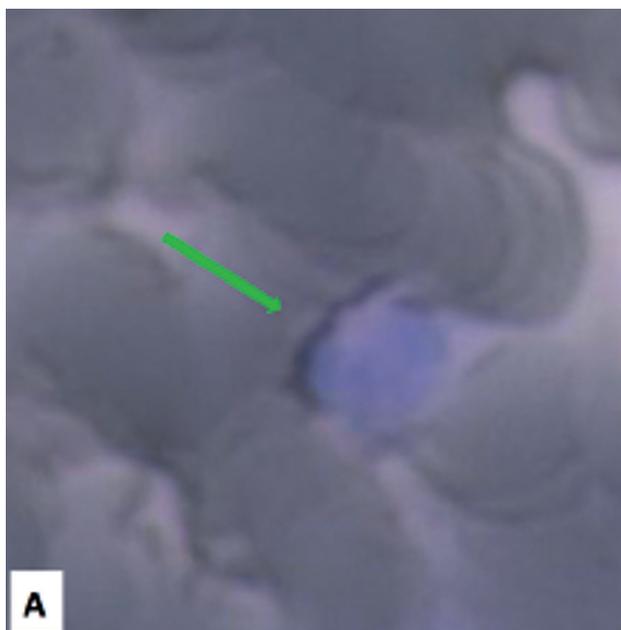


Figura 1. Tinción de Wright que muestra las bacterias en el frotis de sangre (flecha).

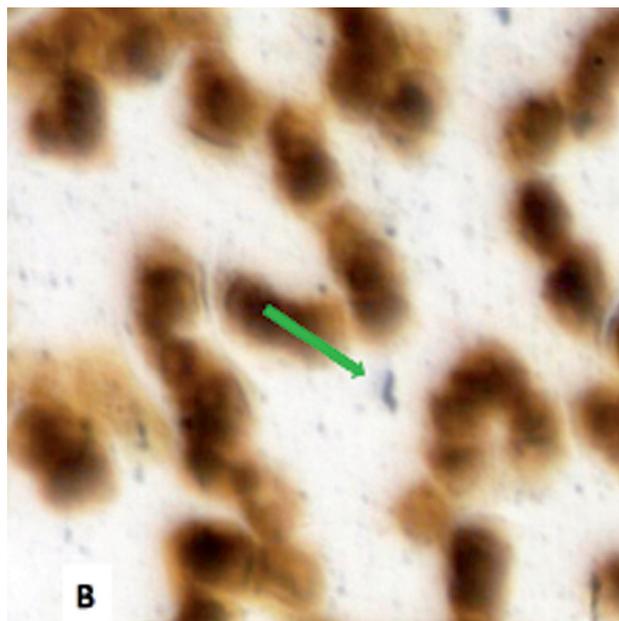


Figura 2. Tinción de plata que muestra las bacterias en el frotis de sangre (flecha).

40°C, sudoración profusa, mialgias, artralgias y debilidad. Se quejaba también de obstrucción nasal, por lo que ese día se ingresó para tratamiento. En el momento de su admisión se solicitó una radiografía de senos paranasales en la que se observó opacidad moderada de ambos antros maxilares. Se inició el tratamiento con penicilina G sódica cristalina de 5,000,000 unidades, intravenosa, cada 6 horas, y ceftriaxona 1 g/24 h. Dos horas después de aplicar la penicilina, la paciente presentó un pico febril de 39.5°C, cefalea, exantema fugaz en tórax que desapareció media hora después. Este episodio se acompañó también de taquicardia, sudoración profusa, e hipotensión arterial (65/40 mm/Hg). Se trató con acetaminofén (500 mg IV) y una solución de glucosafisiológica en dilución 1:1. La temperatura descendió a 34.5°C; sin embargo, las siguientes tres horas evolucionó a la mejoría. Este evento se consideró compatible con la reacción de Jarisch-Herxheimer.

El mismo día que ingresó al hospital, la niña recibió una dosis de doxiciclina de 100 mg, vía oral, calculada a razón de 200 mg/día en dosis fraccionada de 100 mg cada 12 horas. Se decidió continuar con este fármaco. Al cuarto día de evolución la fiebre cedió, y la penicilina y ceftriaxona se suspendieron al completar los cinco días de tratamiento. Se continuó el tratamiento únicamente con doxiciclina, observándose una notable mejoría.

Durante los ocho días que la paciente permaneció hospitalizada, se tomaron estudios de laboratorio, biometría hemática, plaquetas, examen general de orina, pruebas de función hepática, urea, creatinina, electrolitos séricos y procalcitonina, y todos resultaron normales. Solamente se encontraron alteraciones de la eritrosedimentación, con reporte de 22 mm/h corregida y elevación de la proteína C reactiva, de 10.46 mg/l. Estos parámetros se normalizaron al final del internamiento. Se egresó al octavo día, y para el décimo día se suspendió toda medicación. Un nuevo frotis de sangre periférica, tomado ocho días después de la supresión de la doxiciclina, fue negativo a espiroquetemia. Después de 45 días de su egreso, la paciente continuaba asintomática y había recuperado 2.5 kg de peso corporal.

DISCUSIÓN

El género *Borrelia* está conformado por dos grandes grupos. El primero corresponde a la enfermedad de Lyme. La borreliosis, que se conoce como fiebre recurrente, corresponde al segundo grupo y es una enfermedad que se diagnostica con poca frecuencia en nuestro medio.¹ La característica principal de este padecimiento es la presencia de fiebre recurrente de 39.5 hasta 40°C, de inicio súbito; se acompaña de cefalea, sudoración profusa, escalofríos intensos, epistaxis, dolores musculares y articulares, debilidad progresiva y decaimiento. También puede presentarse exantema macular en tórax de corta duración. Estos signos y síntomas que caracterizan el cuadro clínico coinciden con los manifestados por la paciente motivo de este informe.

La fiebre recurrente causada por espiroquetas del género *Borrelia* puede ser originada por diferentes tipos de *Borrelia*, y pueden variar según las regiones geográficas. Se han identificado en el Congo, Tanzania y Etiopía, *Borrelia duttonii* y *Borrelia recurrentis*; en Mauritania y el oeste de África, *Borrelia crocidurae*; en EUA, *Borrelia hermsii*, *Borrelia turicatae* y *Borrelia parkeri*; en España, *Borrelia hispanica*. Otros tipos de *Borrelia* son *Borrelia gallinarum*, *Borrelia lonestari*, *Borrelia johnsonii*, *Borrelia texasensis*, *Borrelia caucasica*, *Borrelia persica* y *Borrelia latyschewii*.^{2,3,5,6}

Actualmente, el diagnóstico mediante métodos serológicos es difícil, aun en laboratorios especializados. No obstante, se han propuesto nuevas opciones para conservar e identificar antígenos para diagnósticos serológicos tempranos.⁶ Los laboratorios, en general, pueden proce-

sar muestras y detectar anticuerpos mediante el análisis inmunoenzimático o por inmunotransferencia (*Western blot*). El problema surge porque estas pruebas no están estandarizadas y pueden alterarse por las variaciones entre especies, y dar reacciones positivas en casos de infecciones por sífilis y leptospirosis. Los cultivos pueden hacerse en sangre por cultivos en medio Barbour-Stoenner-Kelly o por inoculación intraperitoneal en ratones recién nacidos.¹ Existen otros métodos de diagnóstico, como PCR en tiempo real (reacción en cadena de la polimerasa), tipificación filogenética a través del análisis secuencial de multi *locus* para la identificación de especies, análisis de hibridación de ADN, mismos que sólo están al alcance de las comunidades que cuentan con grupos de investigadores interesados en el estudio de estos agentes.^{3,5-7} En nuestro país, la mayoría de los laboratorios clínicos y sus enlaces para referencia realizan pruebas para *Borrelia burgdorferii* en la enfermedad de Lyme.⁸ Dicha prueba también puede dar una reacción cruzada y positividad para las otras variedades. A la fecha, en nuestra región no es posible contar con exámenes serológicos para aquellas especies de *Borrelia* relacionadas con fiebre recurrente y su correcta identificación. Se pueden enviar muestras de sangre para su análisis a centros nacionales de referencia de otros países, como al *Center for Disease Control and Prevention* en EUA.¹

Los resultados de las tinciones de los frotis demostraron la presencia de las espiroquetas en el presente caso. Las tinciones de plata también permiten la confirmación en los cortes histológicos de diversos tejidos de los pacientes que fallecen, principalmente aquellos que no recibieron tratamiento. La miocarditis, la lesión hepática y las hemorragias en diversos órganos son, habitualmente, las causas de la muerte. El bazo es el órgano donde los microorganismos son más numerosos y forman verdaderos abscesos.¹⁻³

Actualmente, existe diversos grupos que desarrollan estudios de clasificación de *Borrelia* y las implicaciones relativas al control de áreas endémicas y aquellas con mayores posibilidades de brotes epidémicos, así como de los procedimientos de diagnóstico serológico más accesibles y de mayor certeza.^{2,3,5-7}

En el presente caso, el diagnóstico de espiroquetemia se realizó por la sospecha debida al antecedente de la excursión de la paciente a cabañas en el campo que se ocupan determinados meses del año, y cuyo control de fauna nociva se ignora, además de la coincidencia del inicio del

cortejo sintomático de fiebre recurrente, justo después de la estadía en ese albergue.⁹ No se confirmó el antecedente de una picadura, pues generalmente el evento del contacto casi siempre pasa inadvertido cuando se trata de la picadura por garrapata blanda de roedores. Por otro lado, se sabe que no se registró otro caso en el grupo de excursionistas, por lo que es difícil considerar que la paciente constituyó un caso perteneciente a un brote epidémico.

La negatividad de la prueba para enfermedad de Lyme y la imposibilidad de que en los laboratorios de referencia se procesaran pruebas serológicas para otras especies de *Borrelia*, dejaban solamente la posibilidad de una biopsia de piel para cultivo e histopatología. Pero el exantema fue de corta duración y no fue posible realizarla. Por lo anterior, se realizaron los frotis de sangre periférica para la búsqueda de espiroquetas bajo el microscopio. Esto permitió identificarlas y ofrecer un tratamiento dirigido.

Otros argumentos para considerar que se trató de fiebre recurrente por espiroquetas posiblemente transmitida por garrapata de roedores, es el hecho de que en las regiones vecinas a nuestro estado, Arizona y Texas, se han identificado casos de borreliosis transmitida por este tipo de artrópodos.^{3,4,10} Por otro lado, es sabido que la fiebre recurrente transmitida por piojos, en ocasiones desaparece con dosis únicas de antibióticos del tipo de la tetraciclina y penicilina,¹ pero la variedad transmitida por garrapatas se requiere de un ciclo mínimo de cinco días y no resulta raro, como sucedió en esta adolescente, que se presenten recurrencias a pesar del uso de penicilina y eritromicina, sobre todo en pacientes adultos. Se ha descrito que la respuesta a penicilínicos suele ser mejor en prescolares y escolares. Los antibióticos elegidos inicialmente para esta adolescente, eritromicina y penicilina, no controlaron el proceso. Esto confirma que el tratamiento adecuado de elección debe ser la doxiciclina.^{1,2}

En casos complicados con formas meníngeas se recomienda el uso de ceftriaxona o penicilina por vía intravenosa durante, por lo menos, 14 días. La mortalidad para la fiebre recurrente varía de 4 a 40% en la que es producida por piojos y 2 a 5% en la producida por garrapatas, pero, en general, en la enfermedad tratada es menor al 5%.²

Se han descrito, en la literatura, reacciones provocadas por citocinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucinas (IL-6 y IL-8) por el uso de antibióticos vía intramuscular e intravenosa. En este caso se registró una reacción de Jarisch-Herxheimer, que no

produjo una manifestación más grave y fue controlada sin complicaciones, aunque dicha reacción suele ser menos agresiva en niños y adolescentes que en adultos.^{1,2,11}

El tratamiento de elección que actualmente se recomienda es la doxiciclina (de 100 a 200 mg/día dependiendo de la edad) por un periodo de 10 días. La fiebre suele desaparecer alrededor del quinto día de la administración de este fármaco como sucedió con la paciente, quien dos y medio meses después permanecía aún asintomática.²

Autor de correspondencia: Dr. Norberto Sotelo Cruz
Correo electrónico: norbertosotelo5@hotmail.com,
nostelo@guaymas.uson.mx

REFERENCIAS

- Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. *Borrelia*, infecciones (fiebre recurrente). En: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2011. pp. 233-235.
- Escudero-Nieto R, Guerrero-Espejo D. Enfermedades producidas por *Borrelia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:232-240.
- Cutler SJ. Relapsing fever—a forgotten disease revealed. *J Appl Microbiol* 2010;108:1115-1122.
- Brouqui P, Raoult D. Arthropod-borne diseases in homeless. *Ann NY Acad Sci* 2006;1078:223-235.
- Cutler SJ, Bonilla M, Singh R. Population structure of East African relapsing fever *Borrelia* spp. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1076-1080.
- López JB, Porcella SF, Schrumph ME, Raffel SJ, Hammer CH, Zhao M, et al. Identification of conserved antigens for early serodiagnosis of relapsing fever *Borrelia*. *Microbiology* 2009;155:2641-2651.
- Toledo A, Anda P, Escudero R, Larsson C, Bergstrom S, Benach JL. Phylogenetic analysis of a virulent *Borrelia* species isolated from patients from with relapsing fever. *J Clin Microbiol* 2010;48:2484-2489.
- Gordillo-Pérez MG, Solórzano-Santos F. Enfermedad de Lyme. Experiencia en niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2010;67:164-176.
- Boyer KM, Munford RS, Maupin GO, Pattison CP, Fox MD, Barnes AM, et al. Tick-borne relapsing fever: an interstate outbreak originating at Grand Canyon National Park. *Am J Epidemiol* 1977;105:469-479.
- Whitney MS, Schwan TG, Sultemeier KB, McDonald PS, Billhart MN. Spirochetemia caused by *Borrelia turicatae* infection in 3 dogs in Texas. *Vet Clin Pathol* 2007;36:212-216.
- Cooper PJ, Fekade D, Remick DG, Grint P, Wherry J, Griffin GE. Recombinant human interleukin-10 fails to alter proinflammatory cytokine production or physiologic changes associated with the Jarisch-Herxheimer reaction. *J Infect Dis* 2000;181:203-209.

CASO CLÍNICO PATOLÓGICO

Adolescente con lupus eritematoso sistémico y síndrome de anticuerpos antifosfolípido

Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome in an adolescent patient

María del Rocío Maldonado Velázquez,¹ Sandra Enciso Peláez,² María Argelia Escobar,³ Rosa Delia Delgado Hernández,⁴ Gisela Abigail Monroy Prado⁵

SESIÓN CLINICOPATOLÓGICA A-10-52 RESUMEN DE LA HISTORIA CLÍNICA

Adolescente femenino de 14 años de edad que acude a consulta externa con cefalea y vómitos.

Antecedentes heredofamiliares. Madre de 42 años que vive en unión libre, analfabeta, comerciante, sin toxicomanías, sana. Padre falleció, se desconoce la causa. Tiene siete hermanos, cinco vivos y sanos y dos fallecidos, sin conocer la causa.

Antecedentes no patológicos. Son originarios del estado de Oaxaca, residentes del Estado de México. Habitan casa propia con agua y luz, y no conviven con animales. La paciente está integrada a la dieta familiar, aunque a su ingreso se observa que es deficiente en cantidad y calidad. Su desarrollo psicomotor es adecuado para la edad; es analfabeta. Se desconoce el esquema de vacunación.

Antecedentes perinatales y patológicos. La madre no recordó los antecedentes perinatales. Negó antecedentes transfusionales, quirúrgicos y traumáticos. Acudió con el médico particular por padecimiento de dos meses de evolución con artralgias, mialgias, astenia, adinamia e

hiporexia. No especificó el tratamiento. Acudió al hospital de segundo nivel por dolor torácico, fiebre y tos productiva de dos semanas de evolución. La imagen radiológica con radiopacidad basal y borramiento del ángulo costodiafragmático izquierdo. En la tomografía de tórax se observó derrame pleural y pericárdico escaso. Se realizó el drenaje y se obtuvieron 740 mL de líquido seroso. Se encontró anemia normocítica, normocrómica y alteración en la función renal.

Padecimiento actual. De 12 horas de evolución con cefalea de inicio súbito, progresiva, punzante, holocraneana, de intensidad 6/10 que progresó a 9/10, y vómitos en cinco ocasiones, gastroalimentario, en abundante cantidad, precedido de náusea y arqueo. Tratamiento previo con prednisona 60 mg/m²SC/día, captopril 1 mg/kg/dosis, furosemide 2 mg/kg/día, hidroxiclороquina 4.5 mg/kg/día, omeprazol 1 mg/kg/día, azatioprina 2.3 mg/kg/día. En la exploración física se encontró peso de 42.5 kg, talla de 145 cm, FC 167/min, FR 28/min, TA 130/85 mmHg, temperatura de 39°C, llenado capilar 3 seg, Glasgow 14/15. Paciente femenino de edad aparente similar a la cronológica, pálida, hipoactiva, con facies de Cushing, bien hidratada, poco cooperadora. Normocéfala, sin hundimientos ni exostosis. Fondo de ojo no valorable por falta de cooperación. Conductos auditivos con abundante cerumen, faringe hiperémica. Tórax con adecuados movimientos de amplexión y amplexación, disminución de vibraciones vocales en región basal de hemitórax derecho, submatidez a la percusión con hipoventilación basal derecha. Hemitórax izquierdo sin alteraciones. Ruidos cardíacos rítmicos de adecuada intensidad y frecuencia, sin agregados. Abdomen sin alteraciones. Genitales Tanner III. Extremidades

¹ Jefe del Servicio de Reumatología;

² Residente de Reumatología;

³ Departamento de Patología;

⁴ Departamento de Radiología;

⁵ Residente de Dermatología,
Hospital Infantil de México Federico Gómez,
México D.F., México

Fecha de recepción: 02-02-12

Fecha de aceptación: 29-03-12

con fuerza y sensibilidad conservada, con hiperreflexia, Babinsky bilateral, rigidez de nuca voluntaria, Kernig y Brudzinski negativos.

Laboratorio y gabinete. Se realizaron los estudios de laboratorio y gabinete al ingreso (Cuadro 1).

Radiografía (RX) de tórax. Radiopacidad basal derecha con borramiento del ángulo costofrénico y cardiofrénico.

Manejo. Ayuno, soluciones de base 1,200 mL/m²SC/día, glucosa/sodio 2:1 y potasio 30 mEq/m²SC/día, furosemide 2 mg/kg/dosis c/12 hs, paracetamol 15 mg/kg/dosis PRN, omeprazol 0.5 mg/kg/dosis c/24 hs, captopril 1.1 mg/kg/dosis c/24 hs, losartán 1.1 mg/kg/dosis c/24 h, ceftriaxona 75 mg/kg/día c/8 h, amikacina 15 mg/kg/día c/24 h, hidrocortisona 180 mg/m²SC/día c/8 h.

Presentó movimientos tónico-clónicos generalizados en una ocasión. En la TAC de cráneo se encontró atrofia cortico-subcortical, adecuada diferenciación de sustancia gris y blanca, disminución generalizada del calibre de la vasculatura, arrosariamiento discreto de la arteria cerebral media izquierda. Por deterioro neurológico, se realizó intubación orotraqueal y punción lumbar con presión de apertura de 30 mmHg (Cuadro 2).

14-08-10. Reumatología. Inició gammaglobulina humana 2 g/kg/dosis en infusión, trimetoprim-sulfametoxazol (TSX) 150 mg/m²SC/día. **Infectología.** Amplió cobertura con ceftriaxona 100 mg/kg/día c/12 hs, vancomicina 60 mg/kg/día, ampicilina 300 mg/kg/día. TA 76/40 mmHg. Inició norepinefrina 0.1 mcg/kg/min. Ingresó a terapia intensiva pediátrica.

20-08-10. Angioresonancia. Probable infarto hemorrágico en el territorio de la cerebral posterior, isquemia cerebral occipital bilateral; con realce en los giros por probable hipoperfusión, vasculitis arterial de la cerebral media bilateral. **Reumatología.** Sugirió iniciar heparina de bajo peso molecular 1 mg/kg/día c/12 hs.

26-08-10. Cirugía Tórax y Endoscopia. Realizó gastrostomía y traqueostomía por daño neurológico e intubación prolongada, sin complicaciones. **EGG:** severa disfunción generalizada. **Neurología.** Paciente con automatismo respiratorio, apertura espontánea de ojos, pupilas reactivas de 3 mm, indiferencia al medio, movilidad espontánea escasa de extremidades superiores, pérdida de tono flexor y extensor de extremidades inferiores. No cumplía con el tiempo requerido para determinar estado vegetativo.

Cuadro 1. Estudios de laboratorio y gabinete al ingreso

Hb	Hto	Leuc	Ban	Seg	Linf	Plaq	VCM	HCM	CHCM	VSG	Gluc	BUN
9.6 g/dL	28.3%	16,000/mm ³	1%	80%	13%	296,000	94.2 fL	32 pg	34 g/dL	24 mm/h	101 mg/dL	34 mg/dL

Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; Leu: leucocitos; Ban: bandeo; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: contenido corpuscular medio de hemoglobina; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; VSG: velocidad de sedimentación globular; Glu: glucosa; BUN: nitrógeno uréico en sangre

Creat	Ácido Úrico	Na	K	Cl	Ca	P	BD	BT	TGO
1.5 mg/dL	10.6 mg/dL	139 mEq/L	4.7 mEq/L	101 mEq/L	8.4 mg/dL	1.7 mg/dL	0.06 mg/dL	0.32 mg/dL	18 U

Creat: creatinina; BD: bilirrubina directa; BT: bilirrubina total; TGO: transaminasa glutámico-oxalacética;

TGP	FA	DHL	GGT	Alb	Procalcitonina	Prot Urinaria (12 hs)	Dep Schwartz
34 U	120 U	328 U	30 U	3.4 g/dL	98.36 ng/mL	101.7 mg/m ² SC/h	49.8 mL/m ² SC/min

TGP: transaminasa glutámico-pirúvica; FA: fosfatasa alcalina; DHL: deshidrogenasa láctica; GGT: gamma glutamil traspeptidasa; Alb: albúmina;

C3	C4	EGO	pH	DU	Alb	Hb	Erit	Leuc	Cilindros
39 mg/dL	10.4 mg/dL		5	1,022	+	+++	3,200/mm ³	600/mm ³	Granulosos y hemáticos

EGO: examen general de orina; DU: densidad urinaria

Cuadro 2. Resultados de la punción lumbar

LCR	Color	Prot	Gluc	Leuc	PMN	MN	Gram	Tinción
Turbio	Xantocrómico	350 mg/dL	9 mg/dL	248/mm ³	81%	19%	Neg	Neg

LCR: Líquido cefalorraquídeo; PMN: neutrófilos polimorfonucleares; MN: mononucleares

31-08-10. Hb 6.6 g/dL. **Hematocrito** 18.4%. Se transfundió concentrado eritrocitario. Presentó deterioro ventilatorio por decanulación por lo que se cambió de tubo en T a fase III de ventilación, con colocación de cánula por orificio de traqueostomía. **Reumatología.** Probable actividad lúpica. Indicó pulsos con metilprednisolona a 30 mg/kg/bolo (3) y en forma posterior hidrocortisona 40 mg/m²SC/día. **Infectología.** Formas invasivas en orina con levaduras y pseudomicelios, inició caspofungina 70 mg/kg/día para impregnación y 50 mg/kg/día para mantenimiento. **Urocultivo:** *Candida albicans*. **Galactomananos:** negativo. **Inmunofluorescencia de Secreción Bronquial:** *Pneumocistis jirovecii*.

08-09-10. Por deterioro ventilatorio se incrementaron parámetros del ventilador (Cuadro 3). **RX Tórax:** infiltrado bilateral, borramiento costodiafragmático derecho. Se realizó toracocentesis, drenando 15 mL de líquido serohemático. Presentó fuga del 50% por cánula de traqueostomía. Se realizó intubación orotraqueal.

09-09-10. Sesión Comité de Ética: Neurológico sin mejoría, apertura ocular nula, sin interacción con el medio. **EEG :** disfunción generalizada grave. Faltaban cinco días para cumplir criterios de estado vegetativo. Se dio de alta de UTIP e ingresó a piso. Se acordó proporcionar cuidados paliativos, evitar ensañamiento terapéutico y apoyo psicológico y tanatológico.

10-09-10. Ingresó a medicina interna. **Medicina del Dolor.** Indicó buprenorfina 3 mcg/kg/dosis en infusión y midazolam 4 mcg/kg/min en infusión. Cursó con hipotensión, aún sin tratamiento antihipertensivo, y sangrado en sitios de punción, hematuria microscópica, sangrado por cánula y evacuaciones melénicas, se suspendió enoxaparina. FC 77/min, FR 24/min, TA 52/20 mmHg, Temp 35.5°C, Llenado Cap 3 seg.

13-09-10. 18:50 h. Paciente sin respuesta a estímulos, ausencia de esfuerzo respiratorio, frecuencia cardíaca y pulsos, trazo de actividad cardíaca isoelectrico.

CASO CLÍNICO

Presentación del caso (Dra. Rocío Maldonado)

El caso que nos ocupa el día de hoy corresponde a un paciente femenino de 14 años de edad, que proviene de un medio socioeconómico y cultural muy bajo. Esto jugó un papel importante en la evolución de su padecimiento, por lo que es importante comentar este aspecto. Solicitamos el comentario de Trabajo Social.

Comentario de Trabajo Social (Lic. Nelly Moreno)

Se trata de una menor de sexo femenino de 14 años 3 meses de edad, originaria de Oaxaca y residente del Estado de México, con un hogar reconstituido, padre finado y madre en unión con una segunda pareja, que sufre de maltrato físico y se encarga de la manutención de la familia, ya que tiene 2 hijos más. La pareja es ayudante de albañil, con un salario mínimo. No cuenta con redes de apoyo. Vive en hacinamiento, tiene una hermana en detención por homicidio imprudencial. La madre tiene actitud pasiva con respecto al tratamiento de su hija. La pareja no aporta para cubrir los tratamientos. Se dio apoyo de acompañamiento a la familia y se coordinó el apoyo de medicamentos y alimentación.

Comentario de Radiología (Dra. Rosa Delia Delgado Hernández)

Se cuenta con una tomografía de un primer ingreso del 29 de junio de 2010, en fase simple y contrastada, donde se observa la acentuación de los espacios subaracnoideos

Cuadro 3. Gasometría (08-09-10)

pH	pO ₂	pCO ₂	CO ₂ T	HCO ₃	SaO ₂	FiO ₂	Anión GAP
7.36	39.0 mmHg	30.5 mmHg	16.6 mEq/L	16.9 mmol/L	77.3%	21%	19.6 mEq/L

a nivel fronto-parietal y datos de hemorragia. En fase contrastada hay rectificación de vasos de cerebral media, arrostramiento que podría corresponder a proceso inflamatorio. En la radiografía de tórax existe borramiento del ángulo costodiafrágico en relación a presencia de líquido pleural, silueta cardíaca con aumento de tamaño, aumento del botón pulmonar, cefalización del flujo, patrón intersticial difuso, lo cual esta en relación con enfermedad pulmonar de etiología múltiple, además de la elevación de diafragmas asociada a hepatomegalia. En el ultrasonido renal el tamaño de los riñones es normal, la relación corticomedular está perdida, con cambios inflamatorios relacionados a una patología inmunológica.

En relación con su segundo internamiento el 14 de agosto de 2010, cuenta con una placa de tórax, donde se observa elevación de los hemidiafragmas con borramiento y pérdida de la relación. En la interfase escaso líquido, hepatomegalia, engrosamiento del intersticio. En la placa del día 20 de agosto persiste el aumento en el intersticio, hay una cánula, un catéter y velamiento de los senos. La tomografía de cráneo simple, sin hemorragia ni hematomas. Presencia de zona de isquemia parietal, probablemente necrosis cortical, pérdida de interfase, hay adelgazamiento de vasos, arrostramiento profundo e inflamación igual a probable vasculitis en vasos grandes y medianos. La radiografía de tórax muestra infiltrado en intersticio por *distress* de etiología múltiple. Del centro a la periferia, zona radiopaca en lóbulo inferior derecho de etiología múltiple, zonas hiperperfundidas, radiopacidad generalizada del lado izquierdo y cardiomegalia.

Comentario de Reumatología (Dra. Sandra Enciso Pe-láez, residente)

Adolescente femenino con talla baja para la edad, aunque se desconoce la talla blanco familiar para considerarla patológica. Tiene un IMC de 17.8, entre los percentiles 10 y 25, lo que indica un peso adecuado para la talla. Es analfabeta, de estrato socioeconómico y cultural bajo en un núcleo familiar disfuncional. Se desconoce el estado de las inmunizaciones.

Se le conoce desde marzo de 2010 por la consulta externa de Reumatología. Se sospecha de lupus eritematoso sistémico (LES). Se solicitaron estudios complementarios y se le citó a los tres días para revaloración, pero no acudió.

Cuenta con antecedentes de hospitalización previa en un hospital de segundo nivel, cinco semanas después,

por hipertensión arterial sistémica y crisis convulsivas probablemente provocadas. Fue referida a esta institución cumpliendo los criterios de clasificación según el Colegio Americano de Reumatología para lupus eritematoso sistémico (LES), que son los siguientes: 1) renales: proteinuria en rangos nefróticos; 2) serositis: derrame pleural y antecedente derrame pleural que requirió drenaje; 3) artritis: rodillas, tobillos; 4) inmunológicos: anti-DNA positivo a títulos muy altos; 5) anticuerpos antinucleares positivos: por inmunofluorescencia indirecta patrón homogéneo a títulos altos.¹ Además, presentó hipergamaglobulinemia a expensas de IgG e hipocomplementemia. También actividad de la enfermedad caracterizada por derrame pleural y nefritis lúpica, que se logró estadiar, por medio de la biopsia renal, como una glomerulonefritis (GMN) clase IV, según la OMS. Recibió tratamiento con gamaglobulina, bolos de metilprednisolona (MPN) y el primer bolo de ciclofosfamida (CFM).

Se perdió el seguimiento. Acudió hasta el 13 de agosto 2010 para recibir el segundo bolo de CFM, el cual se difirió. Ingresó 24 horas después.

Con base en los hallazgos reportados en la historia clínica, se integraron los siguientes síndromes:

- Síndrome emético. De 12 horas de evolución, acompañado de náusea y arqueo.
- Síndrome infeccioso. Documentado por fiebre a su llegada a urgencias. Pudo ser secundario a un proceso infeccioso o actividad de la enfermedad de base. Resultados de laboratorio con leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular y procalcitonina.
- Síndrome encefálico. Por alteración del estado de conciencia, cefalea y presencia de crisis convulsivas.
- Síndrome de neurona superior motora. Con base en hiperreflexia, Babinski y, aunque no se documentó en la exploración física, esperaríamos encontrar hipertonia.
- Síndrome convulsivo. Por la presencia de crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas.
- Síndrome de hipertensión intracraneana. Ante la presencia de una paciente con cefalea, vómito y deterioro del estado neurológico, aunque no está descrita en la historia clínica una exploración del fondo de ojo, se esperaría encontrar papiledema.
- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Con base en la fiebre, leucocitosis, taquicardia y frecuen-

cia respiratoria (las dos últimas por arriba de 2 desviaciones estándar de las esperadas para la edad).

- Síndrome de derrame pleural incompleto. Se documenta por la disminución de las vibraciones vocales y la submatidez a la percusión. La radiografía de tórax muestra borramiento de los ángulos costofrénico y costodiafragmático derecho. El síndrome estrictamente está caracterizado por matidez a la percusión y la disminución de los movimientos de amplexión y amplexación.
- Síndrome anémico. Documentado por la palidez y la taquicardia de tipo normocítica normocrómica.
- Síndrome nefrótico. Caracterizado por hipertensión arterial sistémica sobre la percentil 95 para la edad, con un examen general de orina con hematuria y eritrocituria y proteinuria en rangos nefróticos.
- Síndrome de insuficiencia renal. Por una tasa de filtración glomerular de 49.8 mL/m²SCD, elevación de la creatinina e hiperuricemia, sin retención de azoados.
- Síndrome de privación social. Por vivir en un entorno de pobreza severa y crónica, analfabetismo familiar, falta de compromiso y responsabilidad del adulto que está encargado de la paciente, reflejado por el pobre apego al tratamiento farmacológico, y a la falta de seguimiento a sus consultas (definido por la Academia Americana de Pediatría, en abril del 2010).

Al integrar los diagnósticos sindromáticos, se realizaron los siguientes diagnósticos nosológicos

- Encefalitis infecciosa. Con base en un cuadro agudo de fiebre, cefalea, náusea y vómito, síndrome encefálico, síndrome de cráneo hipertensivo. Progresó rápidamente a crisis convulsivas y deterioro del estado de alerta, el cual requirió protección de la vía aérea con intubación orotraqueal.

De los exámenes de laboratorio se obtuvo evidencia de leucocitosis a expensas de segmentados, velocidad de sedimentación globular alta, procalcitonina (PCT) alta. La punción lumbar presentó una presión de apertura de 30 mmHg. El análisis citoquímico resultó con hiperproteinorraquia, hipoglucoorraquia, leucocitosis a expensas de polimorfonucleares. Gram sin tinción, tinta china negativa, cultivos para tuberculosis negativos. Sin aislamiento en líquido cefalorraquídeo (LCR). La angiogramía del cráneo con disminución del calibre de los vasos de forma generalizada y arrosamiento de la arteria cerebral media.

Está claramente documentado que en pacientes con estado inmunocomprometido y alteración del estado de conciencia, se debe realizar una neuroimagen previa a la toma de muestra de LCR.² Esto se realizó adecuadamente en nuestra paciente.

Asimismo, con base en un síndrome infeccioso y datos de respuesta inflamatoria sistémica, se realizó el diagnóstico de sepsis, con foco a nivel de SNC. Llama la atención que no se presentó aislamiento en el cultivo de LCR, únicamente el hemocultivo con aislamiento de *Listeria monocytogenes*.

Es importante recordar que el pronóstico del paciente en un contexto de sepsis y neuroinfección se debe iniciar el manejo antibiótico. En el caso que nos ocupa el día de hoy se escala terapéutica hasta después de obtener citoquímico, a dosis meníngeas y dejando ampicilina para la cobertura de *Listeria monocytogenes*.

Actividad del lupus eritematoso sistémico

1. Serositis. Está caracterizada por derrame pleural. Es la manifestación pulmonar más frecuente en pacientes con LES. Dentro de la escala de actividad de los pacientes con LES se le da un puntaje de 2.
2. Síndrome anémico. A pesar que no contar con la determinación de hemoglobina previa para compararla, y evidenciar descenso del hematocrito, se sospecha de hemólisis por la enfermedad. Tampoco se contó con la prueba de Coombs o reticulocitos corregidos. Esta posibilidad es muy baja debido a que las bilirrubinas y la deshidrogenasa láctica (DHL) se encuentran en rangos normales.
La anemia, que frecuentemente se asocia a LES hasta en 50% de los pacientes, es de tipo normocítica normocrómica, y está asociada a inflamación crónica. Cabe mencionar que, en el contexto de nuestra paciente con insuficiencia renal, la vida media del eritrocito es menor, y pueden existir deficiencias en la producción e inhibición de la actividad periférica de la eritropoyetina.
3. Nefritis lúpica clase IV. Está caracterizada por una glomerulonefritis proliferativa difusa endo y extracapilar, esclerosis global con medias lunas fibrocelulares, con IA 12/24 IC 6/12. El ultrasonido renal fue normal, lo que nos hace suponer que la evolución de la afección renal es relativamente reciente, acompañado de tasa de filtración glomerular 49.8mL/

m²SCD. Se presentó progresión de la proteinuria y del sedimento urinario activo, a pesar de haber recibido manejo previo con bolos de MPN y CFM. También presentó hipertensión arterial, a pesar de triple esquema antihipertensivo.

Tuvo como factores de mal pronóstico para nefritis, como títulos muy altos de anti-DNA, IC mayor de 3 en la biopsia, retraso y abandono en el tratamiento y elevación de creatinina.

4. Probable neurolupus. Debido al déficit cognitivo, la presencia anticuerpos antinucleares con tinción homogéneo y citoplasmática en la inmunofluorescencia hacen suponer la presencia de un anticuerpo P ribosomal sugestivo de neurolupus. La angiografía con disminución del calibre de la vasculatura y arrosamiento de la cerebral media izquierda, que evolucionó en la angiografía a vasculitis de la arteria cerebral media bilateral, con evidencia de un infarto isquémico con transformación hemorrágica a nivel de la circulación posterior. La Liga Europea de Enfermedades Reumáticas (EULAR) publicó las recomendaciones para el manejo del lupus neuropsiquiátrico en agosto del 2010.³ Establecen que la afección a nivel del sistema nervioso ocurre en 50-60% durante el primer año de diagnóstico de LES, donde los factores de riesgo para desarrollarlo son la actividad de la enfermedad a cualquier nivel y la presencia de anticuerpos antifosfolípido a títulos medio-altos. Al presentar un evento isquémico como manifestación de neurolupus, la recomendación es administrar bolos de CFM y altas dosis de glucocorticoides con un nivel de evidencia 3D.

Dentro de la fisiopatología del neurolupus destacan las anormalidades vasculares, ya que los vasos de pequeño calibre son los afectados con mayor frecuencia y se activan las células endoteliales por medio de autoanticuerpos. Esto ocasiona la interrupción de la integridad de la barrera hematoencefálica, y la producción intratecal de mediadores de la inflamación como IL-6, interferón- α y TNF α .

5. Está descrito que la probabilidad de desarrollar un síndrome antifosfolípido secundario en una paciente con lupus activo en presencia de anti β 2GPI1, anticardiolipinas y anticoagulante lúpico, se triplica. Esto sucedió con nuestra paciente de acuerdo con los criterios de Sapporo de 1996:⁴ presencia de títulos

altos de IgM β 2GPI, anticoagulante lúpico positivo y evidencia de infarto isquémico en el trayecto de la arteria cerebral posterior, acompañado de trombocitopenia y descenso abrupto del hematocrito y el territorio vascular arterial a nivel de sistema nervioso. Por lo que se sugiere iniciar con enoxaparina a dosis terapéuticas.

La paciente presentó LES desde su primer internamiento en el hospital de segundo nivel. Tenía datos de actividad lúpica, recibió manejo con glucocorticoides, pero no continuó con el seguimiento. A las cinco semanas reingresó con facies de Cushing, lo que reflejó que llevaba alrededor de cuatro semanas con prednisona a dosis altas. A pesar de ello, ya había deterioro de la tasa de filtración y con actividad lúpica caracterizada por serosistis. Presentó focos infecciosos a nivel pulmonar. Tenía emergencia hipertensiva, pero se desconocía el manejo recibido. Se debe recordar que si un paciente presenta hipertensión arterial sistémica, de acuerdo al Task Force, con cifras sistólicas y/o diastólicas por arriba de la percentil 95 y, además, evidencia de daño a órganos blanco se debe sospechar de una emergencia hipertensiva. La meta terapéutica es prevenir el daño a órganos blanco. La TA media debe reducirse 20-25% en periodos de 15 minutos a 3 horas. Posteriormente, dependerá del estado clínico y la rapidez con la que evolucione el incremento de la TA. No debe de realizarse una reducción rápida debido a que existe un mayor daño a órganos blanco. Se maneja con mantenimiento antihipertensivo y diurético de asa.

Se decidió iniciar pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/d, los cuales están indicados en casos de compromiso severo. El objetivo es lograr un efecto antiinflamatorio inmediato, minimizando la toxicidad relacionada al uso prolongado de esteroides y logrando mejoría clínica en corto tiempo. También se utilizó un inmunosupresor a base de azatioprina, un análogo de purina, con el objetivo de suprimir la inmunidad celular e inhibir la función e los monocitos. Los efectos inmunosupresores se logran al inhibir el crecimiento de los linfocitos T en la fase S del ciclo celular. La hidroxiclороquina, que es un antimalárico que inhibe la síntesis de DNA y RNA, además interfiere con el procesamiento de antígenos y modula la respuesta ocasionada por los complejos antígeno-anticuerpo, actuando como antioxidante, inhibiendo la actividad de la fosfolipasa e inhibiendo la quimiotaxis. Y se administró el

primer bolo de ciclofosamida IV por la nefritis. Se egresó a la paciente.

Se recibió a la paciente cinco semanas después en malas condiciones generales, con fiebre, datos de respuesta inflamatoria y deterioro neurológico, con llenado capilar prolongado, ligeramente hipertensa, lo que complica la terapia de reanimación guiada por metas debido a que no se tenía cifra tensional basal en el contexto de quien se conocía: hipertensa y con triple esquema antihipertensivo. No se describen las características de los pulsos y no contamos en el resumen con gasometría que nos traduzca si es que existe repercusión metabólica. Se dejan soluciones de base por debajo de los requerimientos calculados por calorías metabolizadas, con aporte de electrolitos a requerimiento.

Probablemente la paciente hubiera sido candidata a haber iniciado con soluciones altas hipertónicas ante la posibilidad de edema cerebral, así como posición de la cabeza a 45 grados, eutermia y euvolemia, para asegurar una presión de perfusión cerebral. Se dejó hidrocortisona a la equivalencia del manejo glucocorticoide, con la finalidad de evitar una supresión adrenal. Y se administró gamaglobulina ante el escenario de una paciente con datos de actividad lúpica, acompañada de neuroinfección. Se administró nuevamente gamaglobulina humana 2 g/kg/d.

El uso de gamaglobulina está bien documentado en pacientes con autoinmunidad, en presencia de enfermedad y de actividad de la enfermedad de base. Es útil para tratar ambas patologías porque presenta las siguientes características:

1. Las moléculas IgG infundidas se unen al receptor FC de las células diana, bloqueando el acceso a ellas y evitando que los autoanticuerpos se unan a dichas células
2. Funciona como inmunomodulador al unirse al receptor FC de linfocitos B y T, inhibiendo la síntesis de células B, regulando a los linfocitos T cooperadores y co-estimulando la fagocitosis
3. La IgG puede funcionar como un anticuerpo anti-idiotipo, suprimiendo a los linfocitos B e inhibiendo la producción de autoanticuerpos patógenos
4. También actúa como antiinflamatorio, ya que regula la baja la producción de citocinas y mediadores proinflamatorios de monocitos y macrófagos, antagonizando a IL-1, alterando la solubilidad de los complejos inmunes en enfermedades autoinmunes y uniéndose de modo covalente al complemento,

activándolo. Por otro lado, evita su unión a células endoteliales.

Posteriormente, evolucionó a choque séptico. Requirió apoyo vasopresor. Ingresó a la UTIP con evolución tórpida, además de que se agregó síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF). En el registro de pacientes pediátricos con antifosfolípido pediátrico, se ha estimado que 50% cursan con alguna otra enfermedad autoinmune de base. De este grupo, la enfermedad de base es lupus en 85% de los casos. En los pacientes con LES y manifestaciones clínicas como crisis convulsivas, eventos isquémicos transitorios, infartos cerebrales, corea, proteinuria, lesiones cutáneas necrozantes, *livedo reticularis*, fenómeno de Raynaud, anemia hemolítica, trombocitopenia, hipertensión arterial de difícil control, se debe descartar la presencia de un SAAF secundario.

Un metanálisis de pacientes pediátricos con LES, a quienes se investigó la prevalencia de los anticuerpos antifosfolípidos, describe una prevalencia de 44% para anticuerpo anticardiolipina (aCL), 40% para β 2GPI y 22% para AL (anticoagulante lupus).⁵

Se considera que existen ciertos factores en los pacientes con LES que actúan como gatillo ante la presencia de los anticuerpos antifosfolípido para presentar la enfermedad. Esto se debe a que este comportamiento no se presenta en otras enfermedades autoinmunes con títulos altos de anticuerpos antifosfolípido. La especificidad es mayor para IgG aCL a títulos altos, pero se ha documentado la asociación de la presencia de β 2GPI IgG o IgM a títulos medios altos y eventos trombóticos en pacientes lúpicos. Y se considera al anticoagulante lúpico positivo como el principal factor de riesgo adquirido para el desarrollo de trombosis. El sitio más común de trombosis a nivel venoso son los miembros pélvicos, y de trombosis arterial, el SNC.

La paciente presentó evolución tórpida a nivel neurológico con estado vegetativo definido por la alternancia del periodo de vigilia y sueño, el mantenimiento espontáneo de funciones circulatorias y respiratorias, la ausencia de respuestas motoras precisas y dirigibles, la ausencia de vocalización verbal, de respuesta a órdenes verbales, de movimientos oculares propositivos, incontinencia de ambos esfínteres, con EEG con disfunción severa. Se realizó gastrostomía y traqueostomía y se inició nutrición parenteral.

No mejoró el estado neurológico y presentó nuevamente actividad lúpica, caracterizada por el descenso

del hematocrito, por lo que se indicaron bolos de MPN. Probablemente, la actividad se desencadenó por algún foco infeccioso por *Candida albicans* a nivel urinario. Se trató con caspofungina. Presentó deterioro pulmonar por neumonía por *Pneumocistis jirovecci*. Se manejó con trimetoprima-sulfametoxazol. Cuchacovich y Gedalia realizaron una revisión de la patofisiología y del espectro clínico de infecciones en pacientes con LES.⁶ Encontraron que los principales factores asociados a infecciones graves fueron el tiempo de evolución del lupus, la persistencia de la actividad que no responde a manejo inmunomodulador, neurolupus, la presencia de nefritis, trombocitopenia aguda, neutropenia, los títulos altos de anti-DNA, CH50 bajo (hipocomplementemia), el uso crónico de glucocorticoides y el uso de ciclofosfamida.

Es importante recordar que estamos obligados a descartar una inmunodeficiencia asociada al LES. Para complicar el cuadro, no existe un estudio que demuestre con claridad el estado de inmunizaciones que estos pacientes pueden recibir, ya que se ha documentado la exacerbación de la enfermedad después de la aplicación de vacunas contra neumococo, toxoide tetánico, influenza B, hepatitis B, entre otras.

Nuestra paciente cursaba con varios de estos factores de riesgo, lo que explica el desenlace del caso

Siguió evolucionando mal. Se agregó sangrado del tubo digestivo, por lo que se suspende temporalmente la anticoagulación. Progresó el deterioro pulmonar, incremento de parámetros de ventilador, con placa de tórax compatible con neumonitis lúpica, aun en ventana terapéutica de la gamaglobulina, previa administración de pulsos de metilprednisolona. Se le administró un segundo pulso de CFM, a pesar de ser cuestionable, ya que la paciente se hubiera beneficiado más con recambios plasmáticos, que es el tratamiento de elección para compromiso pulmonar. También se hubiera evitado aumentar la inmunosupresión. Por último, se aisló *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefepima en el cultivo de catéter. El esquema de antibiótico progresó a piperacilina tazobactam.

Se sesionó con el Comité de Ética y se acordó proporcionar los cuidados paliativos, evitando el ensañamiento terapéutico. Se subió a piso y se dejó con manejo para el dolor y sedación. Presentó hipotensión y coagulación intravascular diseminada. Falleció un mes después de su ingreso.

Diagnósticos finales

- Adolescente femenino con talla baja para la edad
- Lupus eritematoso sistémico
- Nefritis lúpica clase IV
- Síndrome de antifosfolípidos secundario
- Encefalitis infecciosa, probablemente secundaria a *Listeria monocytogenes*
- Sepsis con foco a nivel de SNC
- Infarto occipital derecho
- Vasoespasmo importante que compromete la circulación posterior
- Infarto cortical occipital
- Neumonía nosocomial por *Pneumocistis jirovecci*
- Infección de vías urinarias por *Candida albicans*
- Infección relacionada a catéter por *Klebsiella pneumoniae*, resistente a cefepima
- Gastrostomía y traqueostomía
- Estado vegetativo
- Sangrado de tubo digestivo alto
- Coagulación intravascular diseminada
- Paro cardiorespiratorio

Causa de la muerte: sepsis, con foco a nivel pulmonar relacionado a catéter, por *Klebsiella pneumoniae*

Comentario de Patología (Dra. María Argelia Escobar Sánchez)

Biopsia renal. Se cuenta con una biopsia renal de la paciente, que contiene hasta 11 glomérulos, cinco totalmente esclerosados y seis con proliferación endo y extracapilar con formación de medias lunas celulares. A mayor aumento se observa mejor la proliferación endo y extracapilar con la formación de medias lunas fibrocelulares y trombos hialinos en la luz de los capilares glomerulares. Con la tinción de PAS se evidencia el material hialino en los capilares y en el intersticio hay cúmulos de infiltrado inflamatorio linfocitario. En los túbulos hay vacuolación isométrica y atrofia tubular en 10% de toda la biopsia. En la tinción de Masson es evidente la esclerosis total de algunos glomérulos y la formación de semilunas. En la tinción de plata se observa el doble contorno de las luces de los capilares glomerulares. Se realizó inmunofluorescencia y se encontró la presencia de depósitos granulares, en el mesangio y en los capilares glomerulares periféricos. Todos los inmunorreagentes fueron positivos. Con base en esto se realizó el diagnóstico de glomerulopatía o, más bien,

nefropatía lúpica. Se diagnosticó glomerulonefritis proliferativa difusa endo y extracapilar con esclerosis global y formación de medias lunas fibrocelulares. Se clasificó como glomerulonefritis lúpica clase IV con actividad de 12/24 y cronicidad de 6/12 (Figura 1).

Hallazgos de la autopsia. No hay fotografía del habitus exterior de la autopsia. Pero el paciente presentaba una facies de Cushing, hirsutismo y petequias. Sabemos que estaba en tratamiento con esteroides. Los hallazgos están en relación con el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de antifosfolípidos.

Riñones. Los riñones tuvieron un peso dentro del esperado. Hay pérdida de la relación corteza médula y la médula es intensamente congestiva. En este corte, podemos ver además la mucosa de la vejiga. No presentaba hemorragia masiva, solo hemorragia en capa. El daño en los riñones es más extenso que en la biopsia. La mayoría de los glomérulos presentan esclerosis total. Hay, además, aumento en el número de túbulos atróficos en la mayoría de los cortes que se incluyeron de ambos riñones. También se observa la presencia de trombos y esclerosis. La tinción de plata hace evidente estos cambios en los glomérulos, túbulos e intersticio. En la tinción de Masson, hay fibrosis intersticial además de atrofia tubular. En el momento de la autopsia se incluyeron cortes para inmunofluorescencia, en los cuales se observaron nuevamente depósitos de inmunoglobulinas en una forma granular, tanto en el mesangio como en las asas periféricas de los capilares glomerulares.

Piel. Se incluyeron cortes de piel donde se observan datos histológicos muy sutiles y no hay cambios importantes compatibles con LES. Sin embargo, en la inmunofluorescencia, hay una banda lúpica muy evidente, positiva para todos los inmunorreactantes, Ig G, Ig A, Ig M y fibrinógeno (Figura 2). Hay además serositis, otro hallazgo que apoya la actividad lúpica.

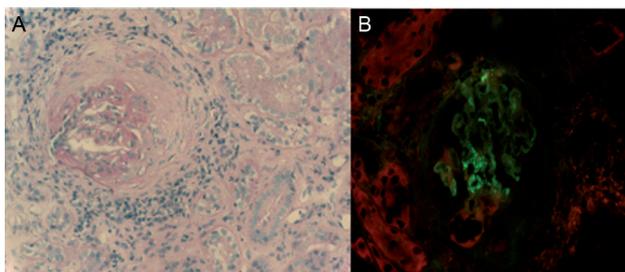


Figura 1. A. Biopsia renal (40 x H/E). B. Inmunofluorescencia IgG (100 x).

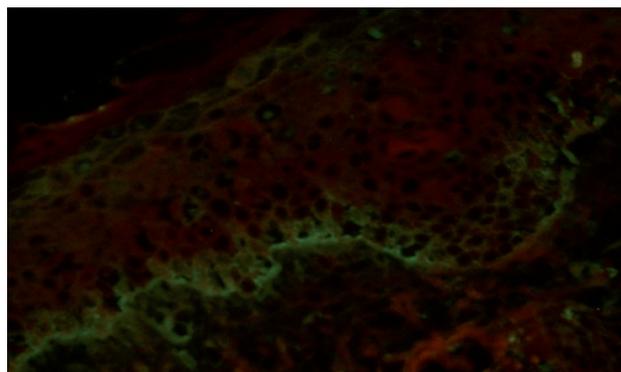


Figura 2. Inmunofluorescencia de piel IgM (100 x).

Pericardio. Se encontró con hemorragia extensa, tejido de granulación y edema, lo cual puede estar en relación con actividad lúpica o como evento final de choque.

Ganglios linfáticos. Se observa en los ganglios linfáticos mesentéricos hemorragia subcapsular. En el seno subcapsular, extensas áreas de necrosis. Hay pérdida total de la arquitectura. No se puede diferenciar la corteza de la paracorteza. A mayor aumento hay necrosis, cariorrexis, lo que se conoce como linfadenitis aguda necrosante o síndrome de Kikuchi asociado a lupus. Además de lo anterior, hay presencia de eritrocitos dentro de los macrófagos, es decir, hay un síndrome de activación macrofágica secundaria descrito en el LES. Hay trombos de fibrina y aumento en el número de células plasmáticas, una plasmocitosis reactiva que acompaña al LES.

Médula ósea. Se pueden observar parte de las trabéculas, y los espacios intertrabeculares con celularidad aproximada de 80 a 90%. Hay presencia de megacariocitos, serie mieloide y eritroide, sin alteraciones, que madura correctamente. Además de lo anterior, vemos la presencia de numerosas células plasmáticas. Tiene una plasmocitosis reactiva, tanto en la médula ósea como en el ganglio linfático. A mayor aumento podemos ver la presencia de sangrado, depósito de hemosiderina probablemente secundaria a transfusiones. No hay microorganismos. No hay aumento de la serie mieloide ni evidencia de una médula ósea reactiva a un proceso infeccioso sistémico.

Con base en estos hallazgos, la enfermedad principal es Lupus Eritematoso Sistémico y Síndrome Antifosfolípido.

Alteraciones concomitantes

- Glomerulonefritis proliferativa difusa endo y extracapilar, con esclerosis global y medias lunas

fibrocelulares

- Nefropatía lúpica clase IV con actividad 12/24 y cronicidad 8/12
- Piel con banda lúpica
- Pericarditis aguda
- Linfadenitis aguda necrosante
- Depleción linfoide
- Plasmocitosis reactiva
- Síndrome de activación macrofágica, secundario

Otros hallazgos

Pulmones. Se encuentran a nivel de la cavidad torácica. Como se puede observar, esta fue la causa de la muerte. Tenemos un infarto hemorrágico que ocupa todo el lóbulo inferior del pulmón derecho (Figura 3). En los cortes seriales podemos ver la magnitud de este infarto hemorrágico secundario a la coagulopatía del síndrome antifosfolípido, no a una tromboembolia pulmonar. Se observa una cavitación llena de material hemorrágico con diámetro mayor de 4.5 cm. En el corte histológico, parte del parénquima pulmonar está conservado y la cavidad contiene eritrocitos y hemorragia reciente. Se puede ver la interfase entre las áreas mejor conservadas del pulmón y la hemorragia. En



Figura 3. Fotografía macroscópica de ambos pulmones, con lesión cavitada en el lóbulo inferior del pulmón derecho.

otras partes hay hemorragia intraalveolar. Ambos pulmones estaban completamente afectados. En las áreas mejor conservadas hay hiperplasia de los tabiques interalveolares y escaso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario, que habla de una probable neumonía intersticial en resolución. No hay evidencia, en ninguno de los cortes, de infección por *Pneumocystis jirovecii*. Tampoco de *Klebsiella* ni otro microorganismo. No hay datos de inflamación ni respuesta sistémica a un proceso infeccioso. Hay, además, formación de membranas hialinas, lo que indica un daño alveolar agudo, y trombos de fibrina en la microvasculatura de los pulmones (Figura 4).

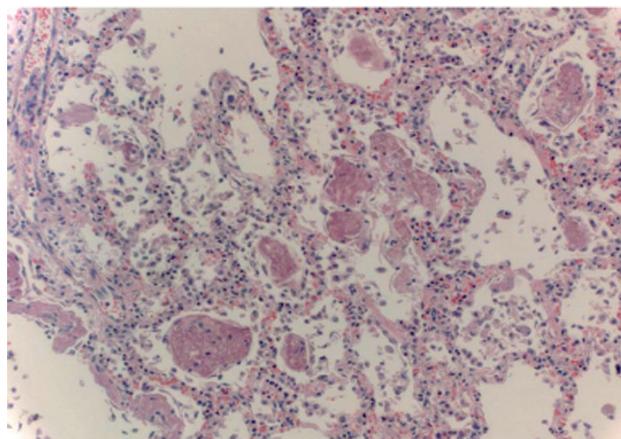


Figura 4. Trombos de fibrina en ambos pulmones (20 x).

Alteraciones concomitantes

- Infarto hemorrágico de 4.5 cm de diámetro en el lóbulo inferior derecho
- Hemorragia intraalveolar difusa bilateral
- Daño alveolar difuso
- Pleuritis crónica fibroadhesiva
- Hemotórax bilateral (180 mL D, 265 mL I)
- Status post toracocentésis
- Traqueitis aguda ulcerada
- Trombos de fibrina

Sistema nervioso central. Encontramos meninges y duramadre con numerosos coágulos adheridos (Figura 5). Se realizaron diferentes cortes a nivel del seno venoso y no se encontraron trombos. Los trombos estuvieron en la microvasculatura. Como deben realizarse todas las autopsias con enfermedades autoinmunes, principalmente LES, se disecó el polígono de Willis y se incluyeron todas las



Figura 5. Fotografía macroscópica de la duramadre con hemorragia subdural.

ramas de la arteria cerebral media, anterior y posterior. No se encontraron trombos en este nivel. El encéfalo tuvo un peso de 1,050 g contra un esperado de 1,400 g, es decir, es un cerebro disminuido en peso para la edad. Hay ensanchamiento de las circunvoluciones y pérdida de la relación entre la corteza y sustancia blanca, es decir, hay una atrofia cortical extensa. En el territorio de la arteria cerebral media a nivel de los lóbulos frontoparietales se observan datos de hemorragia y congestión, además de microinfartos en el resto del encéfalo. La porción infratentorial no mostró alteraciones microscópicas y los diferentes cortes muestran una congestión importante en el espacio subaracnoideo: Cabe mencionar que no hay infiltrado inflamatorio a nivel de las meninges ni microorganismos, pero se observan atrofia cortical importante, múltiples microinfartos en todo el encéfalo, vacuolización del neuropilo y gliosis reactiva. También se observa congestión de los vasos subaracnoideos, vacuolación y degeneración de la sustancia blanca. En otras áreas hay proliferación de astrositos, algunas neuronas hipóxicas y presencia de macrófagos, hay manguitos perivasculares de linfocitos, pero no puede afirmarse que sea un proceso infeccioso. Aunado a lo anterior, se observan trombos de fibrina en toda la microvasculatura del sistema nervioso central y neuronas hipóxicas. Todos los cortes que se muestran corresponden a las arterias cerebrales anterior, media y

posterior, con todas sus ramas. No hay datos de vasculitis, ni trombosis, solamente congestión y microtrombos en los plexos coroides.

Alteraciones concomitantes

- Atrofia cerebral
- Encefalitis
- Múltiples microinfartos cerebrales antiguos supratentoriales
- Hemorragia subdural
- Trombos de fibrina en la microvasculatura del encéfalo

Hígado. El hígado pesó 50 g más de lo esperado. Únicamente se encontraron algunas áreas pálidas y otras con congestión. Histológicamente, la arquitectura está conservada. Solamente hay un poco de dilatación de los sinusoides.

Páncreas. Hay áreas de esteatonecrosis, tanto en el tejido adiposo del mesenterio como en el páncreas. Encontramos también la presencia de infiltración adiposa, tanto en el páncreas como en el corazón.

Tubo digestivo. En el tubo digestivo encontramos áreas de congestión y sangrado en capa en el estómago, tanto en el antro como en el cuerpo. Histológicamente no se encontraron alteraciones a nivel del esófago, del estómago o de los intestinos. Únicamente bandas de contracción en toda la musculatura lisa del tubo digestivo como un evento final del choque.

Vejiga. En la mucosa vesical se observó congestión como evento final de choque y miopatía visceral (Figura 6), además de la presencia de secreción en la luz de los conductos pancreáticos, secundaria a la deshidratación. Las gónadas se hallaron con congestión.

Se integraron los siguientes diagnósticos:

- Esteatonecrosis
- Infiltración adiposa multiorgánica
- Datos anatómicos de choque y coagulopatía
- Retención de secreciones
- Miopatía visceral
- Congestión multivisceral
- Trombos de fibrina y hemorragia
- Cultivos post mórtem de hígado, bazo, colon, intestino delgado, pulmones, LCR y hemoclutivos, negativos

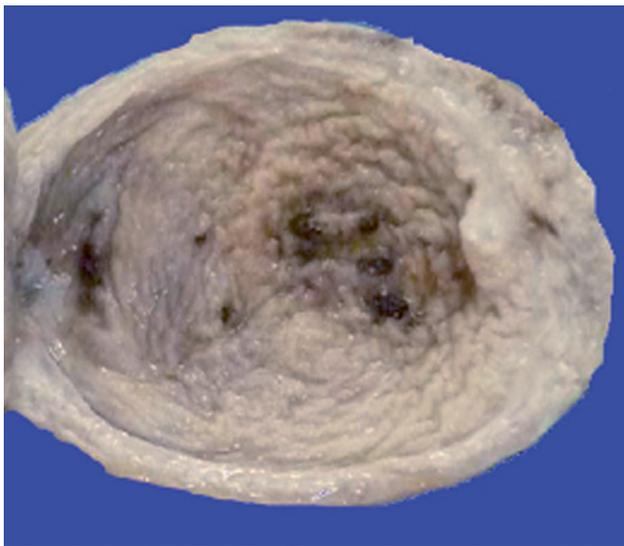


Figura 6. Fotografía macroscópica de la mucosa vesical que muestra hemorragia y congestión.

Se consideró que la causa de la muerte es la actividad lúpica, además de la coagulopatía asociada al síndrome de antifosfolípido, que causó el infarto hemorrágico. La causa inmediata de la muerte fue el daño pulmonar, no el foco infeccioso.

Comentario de Reumatología (Dra. Rocío Maldonado)

Existen muchas preguntas con relación a la frecuencia de la infección por *Listeria* en nuestro medio. Por tal motivo preguntamos a Infectología qué desencadenó esta infección en nuestra paciente.

Comentario de Infectología (Dr. Sarbelio Moreno)

En la literatura se describe como uno de los principales patógenos de los pacientes inmunocomprometidos, ya que su mecanismo de defensa es de tipo linfocitos T dependientes. Por tanto, cualquier patógeno que comprometa este sistema puede desencadenar esta infección. Existen varias series de pacientes, principalmente adultos con lupus, donde se podría dividir en dos la era de la *Listeria*: una, adquirida vía oral por métodos defectuosos de refrigeración o pasteurización, aunque contamos con un sistema altamente eficaz de las mucosas para contenerla. Por eso, la mayoría de las veces no se observan a nivel intestinal. Los mecanismos de invasión peculiar aprovechan elementos de la mucosa intestinal para endocitar, atravesar la barrera y entrar al torrente sanguíneo. Tienen dos sitios de depósito, la placenta y el cerebro, que tan

frecuente es que se encuentre en sangre y no en LCR es por su forma de difundir a través del macrófago. Este, una vez fagocitado, forma vacuolas y aprovecha elementos de estas para formar pseudoflagelos y de esta manera difunde a otros macrófagos. Por tanto, es más fácil recuperarlo en los hemocultivos que en SNC, recuperándose menos de 30%. El LCR es de características de meningitis bacteriana con alta cantidad de proteínas, alta celularidad con predominio de polimorfonucleares y, aunque no es tan frecuente que cause hipoglucorraquia como en nuestra paciente, a veces es muy difícil de identificar. Y esto se debe a que la profilaxis contra la *Pneumocistis* cubre a la *Listeria*, y a esto se atribuye que no se encuentre con tanta frecuencia. Lo que es importante es el tratamiento de elección, la ampicilina, que se utilizó muchas veces. Como la forma de diseminarse es intracelular por medio de macrófagos, donde se encuentra fuera del alcance de los beta-lactámicos, se recomienda que se agregue un aminoglucósido.

Comentario de Reumatología (Dra. Rocío Maldonado)

La evolución de la paciente fue muy tórpida. La afección al sistema nervioso fue el gatillo detonante de la mala evolución. Además, existió siempre la controversia de si la paciente se encontraba en estado vegetativo, desencadenante de todos los eventos. Todo ello fue muy probablemente influenciado por la presencia de un SAF, que posteriormente evolucionó a catastrófico. La pregunta es cual fue el mecanismo que desarrollo esto.

Comentario de Reumatología (Dr. Enrique Faugier)

El proceso pudo desencadenarse inicialmente por un evento séptico secundario a un estado procoagulante del paciente. Los criterios están bien definidos, pero hasta el momento es muy controversial la morbilidad del paciente pediátrico comparada con el adulto, en quién existen factores de riesgo como tabaquismo, obesidad, hipertrigliceridemia. Partiendo del síndrome catastrófico, se demostró con la autopsia la presencia de trombosis en al menos 3 órganos, en un periodo de por lo menos de una semana. La paciente estuvo bien manejada y se conoce que la mortalidad es de 50-90%, como fue en este caso.

Comentario de Reumatología (Dra. Rocío Maldonado)

Obviamente fueron varios los factores que llevaron a la muerte a la paciente. Sin embargo, previamente se desen-

cadeno un estado vegetativo difcíl de determinar por el tiempo necesario para confirmarlo. Por esto, es importante saber cómo se puede llegar a este diagnóstico.

Comentario de Neurología (Dr. Juan Hernández Aguilar)

Evidentemente esta paciente tenía una alteración generalizada con un compromiso neurológico importante, principalmente a nivel cortical. Para el diagnóstico de estado vegetativo se consideran criterios que van desde un estado mínimo de conciencia hasta la muerte cerebral. El estado vegetativo persistente se caracteriza porque hay ausencia de conciencia ausente, no hay experiencias, hay ciclo de sueño-vigilia, el paciente abre y cierra los ojos, respira normalmente, el EEG con alteraciones importantes. El pronóstico depende de la patología que lo condicione. El 63% de los pacientes en estado vegetativo sobreviven hasta por 8 años, evolucionando a muerte cerebral o mejoría. Son pacientes en los que no se sabe qué hacer. La paciente presentaba datos para sospechar el estado vegetativo, pero habría que esperar de 3-6 meses para hablar de un pronóstico definitivo y decir si iba a recuperarse.

Comentario de Reumatología (Dra. Rocío Maldonado)

De acuerdo con lo que se ha comentado anteriormente, es importante saber si hubo enseñanza terapéutico en la paciente, por lo que habría que conocer qué procede en estos casos.

Comentario de Comité de Ética Médica (Dr. José Gamboa Marrufo)

De acuerdo con lo descrito, la paciente tenía un daño neurológico importante. Era candidata a los cuidados paliativos ya que se encontraba en estado agónico. No tuvo

dolor hasta su fallecimiento. El cuidado paliativo termina con el duelo 4-6 meses después del fallecimiento.

Autor de correspondencia: Dra. María Argelia Escobar.

Correo electrónico: bcnhim20091@hotmail.com

REFERENCIAS

1. American College of Rheumatology. 1997 update of the 1982 American College of Rheumatology revised criteria for classification of systemic lupus erythematosis. Disponible en: [http://www.rheumatology.org/practice/clinical/classification/SLE/1997_update_of_the_1982_acr_revised_criteria_for_classification_of_sle.pdf#search="1997 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosis"](http://www.rheumatology.org/practice/clinical/classification/SLE/1997_update_of_the_1982_acr_revised_criteria_for_classification_of_sle.pdf#search=)
2. Infectious Diseases Society of America. IDSA Practice Guidelines. Disponible en: http://www.idsociety.org/Guidelines_Patient_Care/
3. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosis with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2074-2082. doi:10.1136/ard.2010.130476
4. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-1311.
5. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunological features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics* 2008;122:e1100-e1107.
6. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35:75-93.
7. Jennette HC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Philadelphia: Lippicott Williams and Wilkins; 2007.

TEMA PEDIÁTRICO

Manifestaciones dermatológicas del síndrome de Alagille***Dermatologic manifestations of Alagille syndrome***

André Morales Martínez,¹ Carlos Alfredo Mena Cedillos,¹ Jaime Nieto Zermeño,² Verónica Morán Barroso,³ Salvador Villalpando Carrión,² Silvia Ramírez Dovala⁴

RESUMEN

El síndrome de Alagille (ALGS1; MIM118450) es la causa de una gran parte de las colestasis de origen congénito. Se trata de una enfermedad multisistémica con un patrón de herencia autosómico dominante y manifestaciones clínicas variables. Está conformado por los criterios clásicos de colestasis, defectos cardíacos, anomalías óseas, oculares y rasgos faciales característicos. Se ha asociado a mutaciones del gen *JAG1*, con *locus* en 20p12.2.

Existe una segunda forma del síndrome de Alagille (ALGS2; MIM610205) causada por mutaciones en el gen *NOTCH2*, con *locus* en 1p13-p11. El diagnóstico puede ser difícil de establecer ya que no todos los pacientes muestran un cuadro clásico en forma temprana, por lo que aumenta la morbilidad del padecimiento. En esta revisión se proponen herramientas clínicas para sospechar de este síndrome y abordarlo de manera precoz.

Palabras clave: síndrome de Alagille, colestasis, manifestaciones cutáneas.

ABSTRACT

Alagille syndrome (MIM #118450) causes the majority of cases of congenital cholestasis. It is an autosomal dominant multisystem disorder associated with several different clinical manifestations including the core criteria of cholestasis, cardiac defects, skeletal abnormalities, and eye and facial features. This condition is caused by mutations in the *JAG 1* gene on chromosome 20p12. It is known a second form of Alagille syndrome that is caused by mutations in the *NOTCH* gene on 1p13-p11 (MIM #610205). Diagnosis is often delayed because only few patients show a classical picture in the early stages of the disease, causing an increase in morbidity. This review suggests clinical tools for early suspicion and management.

Key words: Alagille syndrome, cholestasis, cutaneous manifestations.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Alagille (SA) o displasia arteriohepática congénita es una forma sindrómica de colestasis crónica por hipoplasia de vías biliares intrahepáticas, que se asocia a malformaciones congénitas extrahepáticas en niños con un fenotipo peculiar. Presenta un patrón de herencia autosómico dominante de expresión variable, por alteraciones del gen *JAG1* en el *locus* 20p12.2.¹⁻⁴ Desde

su descripción, en 1969, por Alagille y colaboradores, ha sido reportado como la causa más común de colestasis crónica en occidente.⁵ Clásicamente, el diagnóstico se basa en los hallazgos histopatológicos, que son la escasez de conductos biliares interlobulillares y tres a cinco de los criterios mayores: colestasis crónica, cardiopatía, anomalías esqueléticas, oculares y fenotipo característico.³ El SA es un padecimiento poco frecuente que se presenta en uno de cada 70,000 a 100,000 recién nacidos, sin preferencia de género. Algunos casos se han asociado a la delección en el cromosoma 20p, otros a mutaciones *de novo*.^{6,7}

Características clínicas del síndrome de Alagille

El SA expresa anomalías hepáticas, esqueléticas, renales, oculares y faciales, por lo que existen criterios mayores y menores para establecer el diagnóstico. Estos se señalan a continuación.

¹ Servicio de Dermatología Pediátrica, ²Dirección de Enseñanza y Asistencia Médica,

³ Departamento de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez;

⁴ Departamento de Dermatología, Hospital General de México, México D.F., México

Fecha de recepción: 12-01-11

Fecha de aceptación: 31-01-12

Crterios mayores

- *Colestasis crónica.* Está asociada a paucidad ductal (más de la mitad de espacios porta sin ductos biliares) o ausencia de ductos biliares intrahepáticos reportados en la biopsia hepática, y se acompaña de prurito e hipercolesterolemia
- *Facies característica.* Con hipertelorismo, frente amplia, mentón prominente, ojos hundidos, nariz bulbosa en silla o recta
- *Anomalías vertebrales.* Vértebras en mariposa, principalmente en el segmento torácico
- *Embriotoxon ocular posterior.* Se trata de una prominencia de la línea de Schwalbe que marca la terminación periférica de la membrana de Descemet. Esta presente hasta en 90% de los casos. Con menor frecuencia se encuentra exotropía. Es también criterio diagnóstico la presencia de pupila ectópica, banda queratósica y alteraciones del cristalino. Se sabe que el embriotoxon posterior puede presentarse como un rasgo autosómico dominante aislado; sin embargo, asociado al síndrome colestásico, da la pauta para sospechar de SA
- *Cardiopatía congénita.* La alteración más común es la estenosis arterial pulmonar periférica y, con menor frecuencia, la tetralogía de Fallot (7-9%), la persistencia del conducto arterioso, la comunicación interventricular, la comunicación interauricular, la atresia pulmonar y la coartación aórtica. Además, se han incluido algunas anomalías vasculares sistémicas como la estenosis de la arteria renal o carotídea

Crterios menores

- Xantomas secundarios a colestasis (por niveles de colesterol mayores a 500 mg/dl). Están localizados primordialmente en zonas de extensión, dedos, palmas, cuello, región inguinal y hueco poplíteo
- Peso y talla bajos para la edad, infecciones pulmonares recurrentes, insuficiencia pancreática (la cual debe ser sospechada ante cuadros diarreicos), hipotiroidismo, hipogonadismo, pubertad retrasada, retraso del desarrollo y voz atiplada-ronca
- Anomalías vasculares como la enfermedad de Moyamoya, alteraciones de los radicales venosos portales intrahepáticos y anomalías vasculares cerebrales con riesgo de hemorragia intracraneal

- Alteraciones neurológicas como neuropatía periférica secundaria a déficit de vitamina E^{2,3}
- Alteraciones renales como nefrolitiasis, defectos en la concentración de orina, hipoplasia, duplicidad, quistes, riñón único, pelvis bífida, riñón ectópico, insuficiencia renal y nefropatía túbulo intersticial¹⁻⁷
- Anteriormente, se consideraba que estos pacientes presentaban retraso mental; sin embargo, ahora se sospecha que las deficiencias vitamínicas, en particular de vitamina E, sean la causa de esta situación clínica, ya que la mayoría de estos pacientes conservan una inteligencia normal³
- El diagnóstico definitivo se establece con base en la biopsia hepática, cuando se encuentra un mínimo de 20 espacios porta y una relación entre el número de conductos biliares y de espacios porta menor de 0.4 (valores normales de 0.9 a 1.8). También, se puede detectar fibrosis en grado variable^{3,5,8}
- El análisis molecular permite detectar mutaciones en la secuencia del gen *JAG1*

No todos los pacientes con SA muestran todas las características ya mencionadas, aún las clásicas; hay algunos que inicialmente no presentan ictericia, ni ascitis ni xantomas. Esto dificulta y retrasa por años la sospecha diagnóstica, por lo que incrementa la morbimortalidad del padecimiento.^{3,5,8}

Manifestaciones clínicas del síndrome de Alagille

El objetivo de esta revisión fue evaluar las manifestaciones clínicas del SA, que son prácticamente específicas de esta enfermedad y, en general, poco consideradas dentro del abordaje diagnóstico. Si bien se le resta importancia a lo que es un elemento de apoyo relevante ante la gran gama de formas clínicas de esta enfermedad, la sumatoria de estos elementos es la clave para dar al clínico la sospecha diagnóstica, y con ello el inicio temprano del estudio y manejo de esta entidad, para mejorar el pronóstico y calidad de vida del paciente.

Las manifestaciones cutáneas pueden ser consideradas como la expresión de las diferentes alteraciones internas del SA. Se presentan desde el nacimiento, como los pliegues interdigitales extranumerarios y la facies característica. Generalmente les siguen otras manifestaciones, como la ictericia, el prurito, la liquenificación y los xantomas. Después se presentan las alteraciones secundarias

a la afección vascular y a la desnutrición, motivos por los que surge la inquietud de la familia por solicitar atención médica. Ante lo poco frecuente de esta patología, los síntomas podrían pasar por otra condición, diferente o transitoria (Cuadro 1).^{7,9,10}

Cuadro 1. Principales manifestaciones clínicas del síndrome de Alagille

<i>Alteraciones</i>	<i>Manifestaciones clínicas</i>
Hiperbilirrubinemia	Ictericia Prurito (excoriaciones dérmicas) Xerosis Liquenificación
Hiperlipoproteinemia	Xantomas (planos, tuberosos, eruptivos)
Hepatopatía	Telangiectasias y red venosa colateral
Déficit vitamínico	Zinc: acrodermatitis enteropática Vitamina A: hiperqueratosis folicular
Cardiopatía	Uñas hipocráticas o en carátula de reloj
Mutación del gen <i>JAG1</i>	Pliegues interdigitales supranumerarios Facies característica Embriotoxon posterior

Las manifestaciones clínicas de todas las afecciones hepáticas son principalmente cutáneas.⁹⁻¹¹ La obstrucción o pseudobstrucción prolongada de las vía biliares determina la acumulación de colesterol en el suero. Se trata de colesterol no esterificado en su mayor parte, que estimula la formación de una lipoproteína anormal o lipoproteína X. La hipercolesterolemia prolongada conduce a la formación de xantomas planos, xantelasmas y xantomas tuberosos, que pudieran confundirse con otras condiciones dermatológicas.¹²

Además de la ictericia fuera del rango fisiológico (Figura 1), la acumulación de bilis condiciona un incremento de pruritógenos en el plasma. Son producidos en el hígado y excretados bajo condiciones fisiológicas, lo que conduce al incremento en los niveles opioides endógenos que finalmente inducen prurito. Este ha sido mencionado como el más severo de los síntomas en el SA. Incluso, debido a la molestia e incomodidad que genera para el paciente, llega a ser criterio para trasplante hepático en situaciones específicas.¹³ También se han mencionado como manifestaciones del SA, la xerosis, excoriaciones, telangiectasias, red venosa colateral (Figura 2), eritema palmar, alopecia, linfedema y queratodermias.



Figura 1. El tinte icterico fuera de rangos fisiológicos permite sospechar la presencia de afecciones hepáticas.



Figura 2. Red venosa colateral y costras hemáticas.

Con respecto a la dermatosis más representativa de esta entidad, García y colaboradores realizaron un estudio en el cual encontraron que 7 de 38 pacientes (29%) presentaron xantomas diseminados.¹⁰ Esto es similar a lo que se ha reportado en la literatura (entre 28 y 45%). Los xantomas se originan a partir de la colestasis crónica y la hipercolesterolemia, aunque no siempre se han relacionado los niveles elevados de colesterol a la aparición de dichas lesiones.^{8,13} Los xantomas también pueden observarse en los pabellones auriculares, la nuca, las superficies extensoras de los dedos, palmas, plantas, fosa poplítea, áreas inguinales, glúteos, codos y rodillas (Figura 3).

La edad más temprana de presentación del SA fue a los 10 meses, incrementando la severidad de acuerdo con el grado y la duración de la colestasis.^{3,4,8,11,12,14} Se han observado algunas peculiaridades de los xantomas: son confluentes en codos y rodillas, y debido al intenso prurito, se encuentra la presencia de liquenificación, excoriación y eczema. Su aparición advierte la necesidad de un trasplante hepático en más de 90% de los pacientes que los presentan debido a la progresión de la disfunción hacia la falla hepática.^{4,8,14} Tienden a desaparecer a la par de la disminución de los niveles séricos de colesterol, y con mayor rapidez después del trasplante hepático, después del cual se observa una mejoría dramática del prurito y de las lesiones cutáneas.^{3,10,14}

En el estudio realizado por Kamath y colaboradores, se reporta la presencia de pliegues interdigitales supranumerarios en 35% de la población de pacientes con diagnóstico de SA en el 2002. Esta presencia se asoció con una mutación del gen *JAG1*, aunque aún no es clara su función en el desarrollo normal de esta región (Figura 4).¹⁵



Figura 3. Xantomas diseminados.

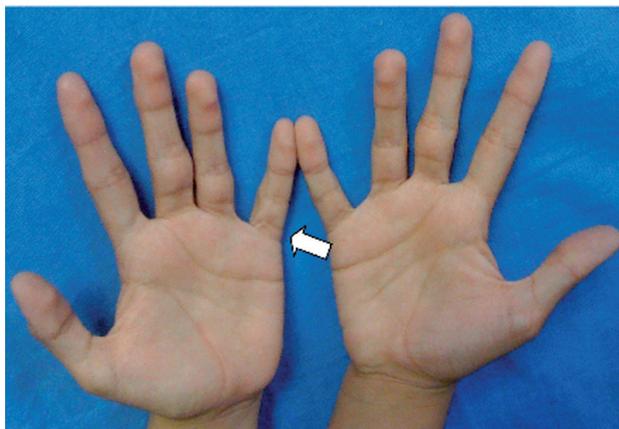


Figura 4. Pliegues interdigitales supranumerarios.

La identificación de las dermatosis presentadas en forma aislada es de gran importancia, tanto para la sospecha diagnóstica del SA como para otras causas de colestasis, de acuerdo con la edad y el resto del marco clínico en que se presente. Sin embargo, la asociación con los demás datos clínicos mencionados orienta fuertemente hacia el diagnóstico del síndrome.

La pronta identificación del SA ayudará a prevenir situaciones adversas que ponen en riesgo la vida del paciente, evitando así la morbilidad y, en gran medida, el uso de tratamientos que no resuelven ni mejoran la etiopatogenia específica.

El pronóstico de esta enfermedad está determinado por la alteración vascular asociada (Figura 5) y la degeneración



Figura 5. Dedos hipocráticos en un paciente con síndrome de Alagille y tetralogía de Fallot.

producida por la colestasis, así como por los altos niveles de colesterol, además del riesgo de insuficiencia hepática y renal, que dan la pauta para establecer la gravedad del problema. En algunos de estos pacientes, la enfermedad degenera en hepatopatía terminal, por lo que requieren un trasplante hepático urgente. Otros pacientes mueren de forma temprana por infecciones o por afecciones cardíacas.¹⁰⁻¹⁶

El manejo de los pacientes con SA debe enfocarse en la corrección de las complicaciones de los sistemas afectados. Es de gran utilidad contar con el mayor número de herramientas diagnósticas que apoyen al médico tratante a inferir las diferentes complicaciones que el síndrome conlleva, para identificarlas desde etapas tempranas. De esta manera, se puede retrasar e, incluso, evitar la presentación de muchas de ellas, además de dar una mejor calidad de vida al paciente. También es fundamental proporcionar el adecuado consejo genético a los padres.^{2,8,15,16}

Autor de correspondencia: Dr. André Morales Martínez
Correo electrónico: doctor_andre@yahoo.com

REFERENCIAS

1. Online Mendelian Inheritance in Man. Alagille syndrome. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/118450>.
2. Chen H. Alagille syndrome. En: Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling. Totowa, NJ: Humana Press; 2006. pp. 32-35.
3. Rosenthal P. Atresia biliar y trastornos neonatales de las vías biliares. En: Wyllie R, Hyams J, eds. Gastroenterología Pediátrica. Philadelphia: McGraw-Hill Interamericana; 2001. pp. 640-641.
4. Ruiz-Castillo M, Michel-Penichet F, Cervantes-Bustamante R, Zarate-Mondragón F, Mata-Rivera N, Montijo-Barrios E, et al. Síndrome de Alagille: informe de 12 casos en el Instituto Nacional de Pediatría. Rev Enfer Infecc Pediatr 2007;81:13-17.
5. Wang JS, Wang XH, Zhu QR, Wang ZL, Hu XQ, Zheng S. Clinical and pathological characteristics of Alagille syndrome in Chinese children. World J Pediatr 2008;4:283-288.
6. Jiménez-Jiménez JR, Castellanos-Reyes K, Huerta-Albarrán R, Justiniani-Cedeño NE, Yáñez-López MP, Sierra-Tortolero A. Un caso del síndrome de Alagille. Rev Mex Pediatr 2007;74:152-157.
7. Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome. J Med Genet 1997;34:152-157.
8. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. Hepatology 1999;29:822-829.
9. Segupta S, Das JK, Gangopadhyay A. Alagille syndrome with prominent skin manifestations. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2005;71:119-121.
10. García M, Ramonet M, Ciocca M, Cabrera H, Lapunzina P, Álvarez E, et al. Alagille syndrome: cutaneous manifestations in 38 children. Pediatr Dermatol 2005;22:11-14.
11. Ghosn SH, Kibbi AG. Cutaneous manifestations of liver diseases. Clin Dermatol 2008;26:274-282.
12. White LE. Xantomatosis y otras enfermedades de las lipoproteínas. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Lefell DJ, eds. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. Argentina: Médica Panamericana; 2009. pp 1272-1281.
13. Schwartz R, Rehder K, Parsons DJ, Morrell DS. Intense pruritus and failure to thrive in Alagille syndrome. J Am Acad Dermatol 2008;58(suppl 2):S9-S11.
14. Buckely DA, Higgins EM, du Vivier AW. Resolution of xanthomas in Alagille syndrome after liver transplantation. Pediatr Dermatol 1998;15:199-202.
15. Kamath BM, Loomes KM, Oakey RJ, Krantz ID. Supernumerary digital flexion creases: an additional clinical manifestation of Alagille syndrome. Am J Med Genet 2002;112:171-175.
16. Ling SC. Congenital cholestatic syndromes: what happens when children grow up? Can J Gastroenterol 2007;21:743-751.

ESTADÍSTICAS VITALES

Principales causas de mortalidad infantil en México: tendencias recientes

Principal causes of childhood mortality in Mexico: recent trends

Sonia B. Fernández Cantón,¹ Gonzalo Gutiérrez Trujillo,² Ricardo Viguri Uribe²

En esta ocasión se comentan las cifras recientes, obtenidas por el INEGI, sobre la mortalidad correspondiente a 2010. En particular, se revisa la tendencia observada en la población de menores de un año, tanto el comportamiento global como las principales causas de muerte.

De acuerdo con la información de la última década, se observa que el número de muertes de menores de un año registradas en 2010 es de diez mil fallecimientos menos que hace diez años: 38 mil vs 28 mil entre el año 2000 y 2010, respectivamente. Llama la atención que, respecto al año previo, se observa un aparente estancamiento al registrarse solamente 123 defunciones menos. Esto impacta la tasa de mortalidad infantil (TMI) ya que permanece prácticamente sin cambios (Figura 1). La explicación a tal hecho reviste un trasfondo positivo porque existen evidencias de una mejoría notable en la integridad del registro al disminuir el número de fallecimientos que, de manera regular, no se notifican al registro civil. A partir del 2010, la Secretaría de Salud incluye la tercera copia del certificado de defunción, la cual se queda en la unidad médica que atendió al fallecido; el nuevo procedimiento

establece que los datos se deben capturar en el sistema de información desde este punto, independientemente de que el certificado original haya llegado o no a las oficinas de las Ofiscalías del Registro Civil.

La distribución de las defunciones infantiles por sexo ha permanecido estable. Se observa un notorio predominio del sexo masculino, cuyo comportamiento es de carácter universal: 56% de muertes en hombres vs 44% en mujeres. En cuanto a la distribución según la edad del menor en el momento de la muerte—mortalidad neonatal y postneonatal— la brecha continúa abriéndose en forma clara: como mortalidad neonatal (menores de 28 días) se observan 18,151 muertes, lo que representa 63% del total, mientras que el 37% corresponde a la mortalidad postneonatal (entre 29 días y un año de edad), con 10,696 muertes. Lo anterior evidencia que las causas endógenas son las que explican la mayor parte de las defunciones infantiles, en tanto que las causas exógenas, vinculadas con el medio ambiente y las condiciones de vida, continúan a la baja. Esto se documenta claramente al analizar las veinte principales causas de muerte en los menores de un año (Cuadro 1). En efecto, se caracteriza de manera adecuada la situación epidemiológica observable en el contexto nacional correspondiente a 2010. El primer aspecto que destaca de la lista mencionada, es que solo la primera causa de muerte explica la mitad de las defunciones infantiles, y las tres primeras causas dan cuenta del 75% de dichas muertes.

Ante una mortalidad por causas esencialmente endógenas, como las que describe el cuadro previo, algunos autores hablan de predisposición directa. Entre las más

¹ Dirección de Información Epidemiológica, Secretaría de Salud;

² Departamento de Ediciones Médicas, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D. F., México

Fecha de recepción: 21-02-12
Fecha de aceptación: 01-03-12

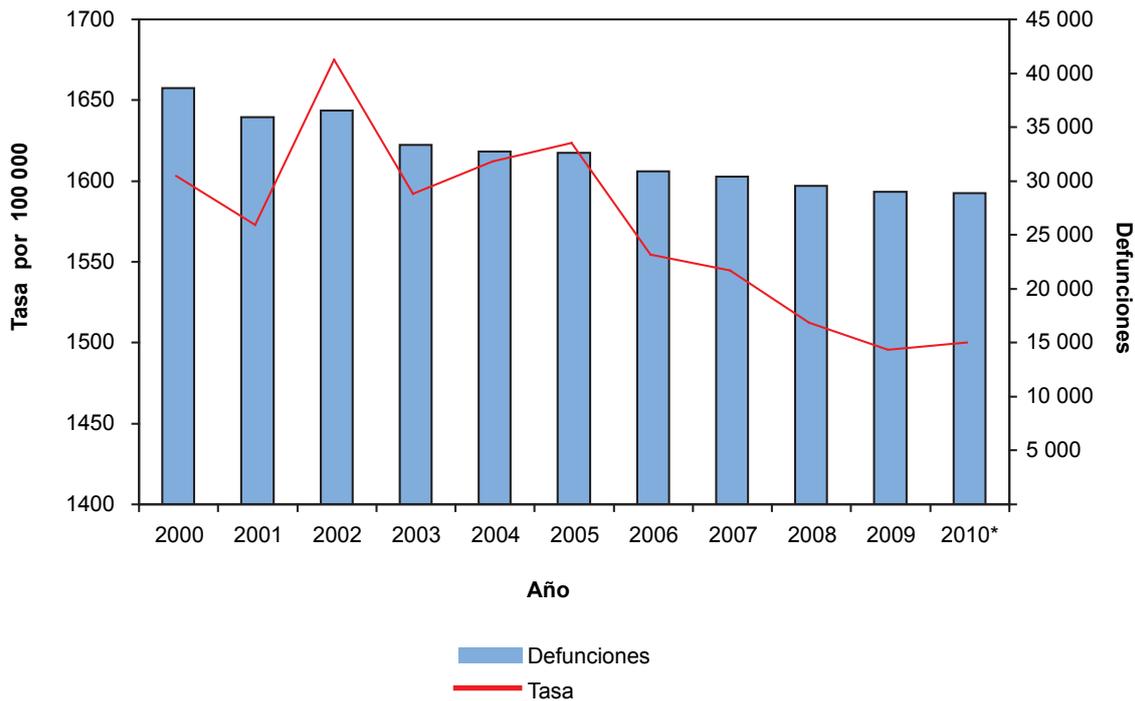


Figura 1. Defunciones y mortalidad de la población de menores de un año, México, 2000-2010.

relevantes se encuentran los nacimientos prematuros, la herencia desfavorable, diversas agresiones al organismo materno durante la gestación, ciertos defectos de desarrollo corporal en el infante y la hipermadurez, entre otras. A continuación se precisan, con mayor detalle, las causas que mayor impacto tienen con respecto a su peso relativo.

Afecciones originadas en el periodo perinatal

Constituyen la primera causa de muerte y explican la mitad de las defunciones infantiles. A pesar de ello, su tendencia ha disminuido durante los últimos diez años, ya que entre el 2000 y el 2010 se ha registrado 26% de muertes menos (de 19,394 a 14,337), a pesar de que no ha variado su peso relativo respecto al total. Entre las causas directas que conforman este grupo se encuentran, en orden de importancia, la dificultad respiratoria del recién nacido (4,011 defunciones), la sepsis bacteriana (2,663), los trastornos relacionados con la corta duración de la gestación y con el bajo peso al nacer (1,268), la asfixia del nacimiento (1,123) y la neumonía congénita (892). La tasa de mortalidad infantil por esta causa, en 2010, se ubica en 746 muertes por cada cien mil nacimientos (Figura 2).

Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas

Son la segunda causa de muerte, responsables de la ocurrencia de 6,477 defunciones durante 2010, lo que representa 22% de las muertes infantiles. Su tendencia, en cuanto al número, es relativamente estable, con una cifra entre 6,500 y 7 mil muertes al año durante la década que concluye. Sin embargo, debido a la tendencia descendente de los nacimientos, la tasa crece entre 299 y 336 muertes por cada cien mil nacimientos durante los últimos diez años (Figura 3). En un análisis más detallado, se observa que de las malformaciones congénitas destacan particularmente las del corazón (2, 287 muertes), seguidas por las del sistema osteomuscular (366), las de las grandes arterias (350) y la anencefalia y malformaciones congénitas similares (274).

Neumonía e influenza

Los problemas respiratorios han sido de las causas que mayor número de muertes ha cobrado entre la niñez, particularmente entre los sectores más desprotegidos. Actualmente, son de los padecimientos que tiene una

Cuadro 1. Principales causas de mortalidad infantil, México, 2010

Número	Causa	Clave CIE	Defunciones	Tasa *	%
1	Ciertas afecciones originadas en el período perinatal	A33, P00-P96	14377	746.41	49.81
2	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	Q00-Q99	6477	336.27	22.44
3	Neumonía e influenza	J09-J18	1256	65.21	4.35
4	Accidentes	V01-X59, Y40-Y86	768	39.87	2.66
5	Enfermedades infecciosas intestinales	A00-A09	586	30.42	2.03
6	Infecciones respiratorias agudas, excepto neumonía e influenza	J00-J06, J20-J22	572	29.70	1.98
7	Septicemia	A40-A41	557	28.92	1.93
8	Desnutrición y otras deficiencias nutricionales	E40-E64	424	22.01	1.47
9	Enfermedades del corazón	I00-I51 (excepto I46 paro cardíaco sólo para mortalidad)	409	21.23	1.42
10	Enfermedades del esófago	K20-K22	146	7.58	0.51
11	Enfermedades cerebrovasculares	I60-I69	120	6.23	0.42
12	Insuficiencia renal	N17-N19	119	6.18	0.41
13	Tumores malignos	C00-C97	76	3.95	0.26
14	Enfermedades del hígado	K70-K76	74	3.84	0.26
15	Bronquitis crónica, enfisema y asma	J40-J43, J45-J46	69	3.58	0.24
16	Epilepsia	G40-G41	68	3.53	0.24
17	Anemias	D50-D64	65	3.37	0.23
18	Agresiones (homicidios)	X85-Y09	60	3.12	0.21
19	Íleo paralítico y obstrucción intestinal sin hernia	K56	51	2.65	0.18
20	Meningitis	G00, G03	47	2.44	0.16
	Causas mal definidas		618	32.08	2.14
	Las demás causas		1926	99.99	6.67
Total			28865	1498.59	100.00

FUENTE: DGIS. Principales causas con lista mexicana 1998-2010/CONAPO. Proyecciones de los nacimientos estimados de México CONTEO 2005 (1990 - 2012).

* Tasa calculada 1/100, 000 nacimientos

importante tendencia a la baja respecto al número de muertes, a pesar de que constituyen la primera causa de consulta en los servicios de salud. Prácticamente se ha reducido a la mitad en los últimos diez años: han pasado de 3,530 en el año 2000 a 1,820 en 2010. En este mismo periodo, la tasa se ha reducido de 146 a 94 muertes por cada cien mil nacimientos. De igual forma, ha perdido

varios puntos respecto al peso relativo frente al total de la mortalidad infantil (de 9 a 6%). Al interior del grupo de causas destacan la neumonía de origen no especificado (1,183 muertes) y la bronquitis aguda (254) (Figura 4).

Sin duda, un aspecto que deberá ser abordado en forma complementaria es el comportamiento diferencial que registran estas causas de muerte en los ámbitos rurales y

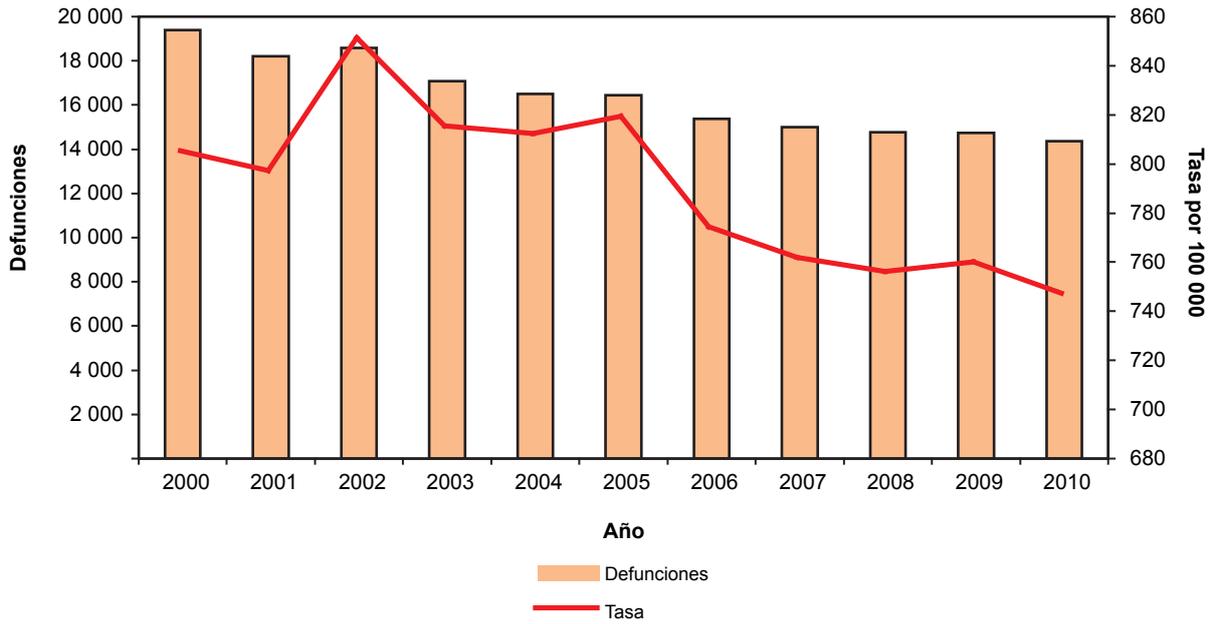


Figura 2. Defunciones y mortalidad por ciertas afecciones del periodo perinatal, México, 2000-2010.

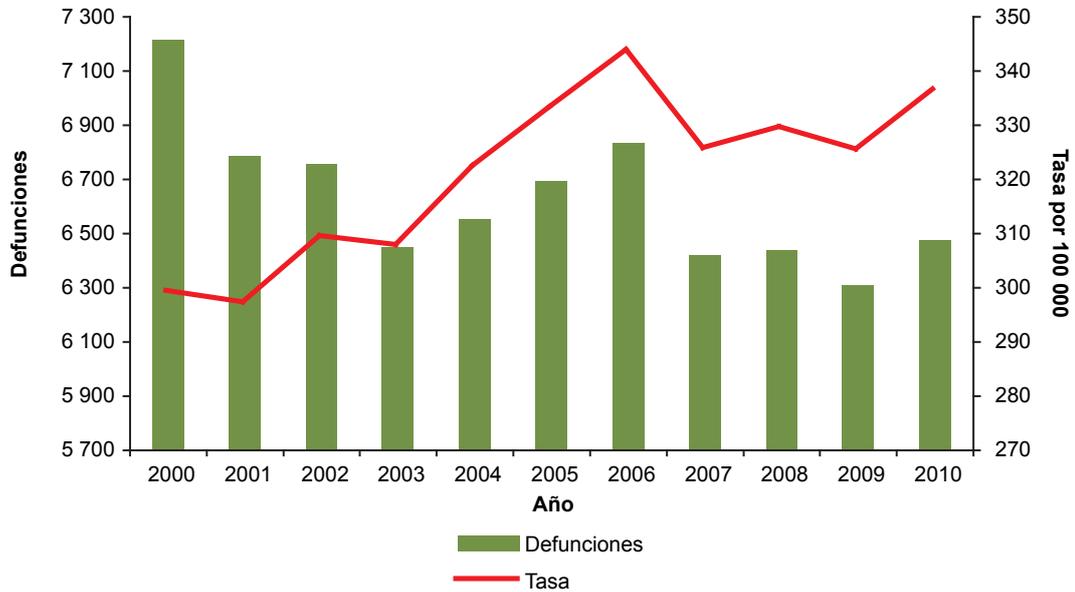


Figura 3. Defunciones y mortalidad por malformaciones congénitas en la población de menores de un año, México, 2000-2010.

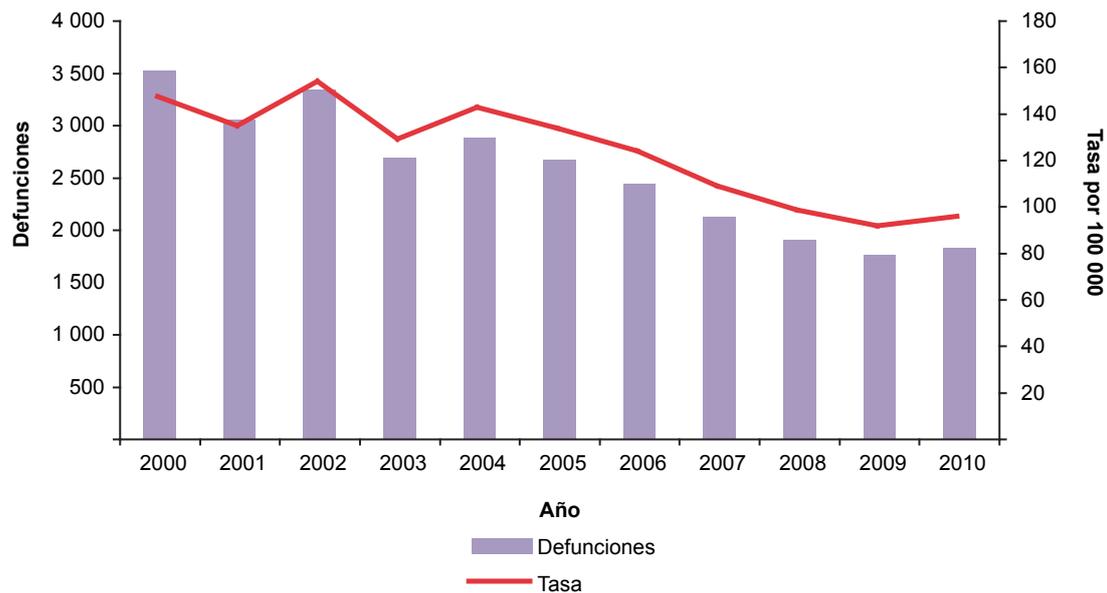


Figura 4. Defunciones y mortalidad por neumonía e influenza en la población de menores de un año, México, 2000-2010.

urbanos, así como el impacto del tamaño de la localidad de residencia. Tales temas serán objeto de revisión en una próxima aportación.

Autor de correspondencia: Dra. Sonia B. Fernández Cantón
Correo electrónico: sfernandez@dgepi.salud.org.mx;
sonia_fernandez@prodigy.net.mx

CARTAS AL EDITOR

Diagnóstico temprano y tratamiento adecuado de los pacientes con inmunodeficiencia primaria***Early diagnosis and adequate treatment of patients with primary immunodeficiency***

Amos Etzioni,¹ Ricardo Sorensen,² Comité Directivo de la Semana Internacional 2012 de las inmunodeficiencias primarias³

A pesar de que, anteriormente, las inmunodeficiencias primarias eran consideradas como un grupo de afecciones poco comunes que afectaban aproximadamente a una de entre 10,000 personas, esto no sucede en la actualidad. Se sabe que las inmunodeficiencias primarias (IDP) son mucho más frecuentes y pueden ocurrir a cualquier edad, incluida la adultez. Básicamente, casi todos los pacientes que ingresan al hospital con infecciones severas con riesgo de vida y los pacientes con infecciones menos severas pero recurrentes tienen una respuesta inmunológica anormal. En muchos casos, con los conocimientos actuales, se logra detectar el defecto exacto. En otros, se desconoce el defecto inmunológico primario. Periódicamente, se descubren nuevos defectos genéticos que generan alguna deficiencia inmunológica. Pero, para comprender bien la interacción entre los diferentes “actores” del sistema inmunológico, aún queda un objetivo por lograr.

Todos nuestros esfuerzos están orientados a resolver el papel de las células, las moléculas y los diferentes órganos del funcionamiento normal de la respuesta inmunológica, a fin de mejorar la condición de los pacientes con trastornos

de inmunodeficiencia. Sin embargo, lo más importante que debemos lograr es la detección temprana de las diferentes presentaciones clínicas de las inmunodeficiencias primarias. Ello mejorará evidentemente la supervivencia y la morbilidad. Por ejemplo, la realización de un trasplante de células madre por inmunodeficiencias severas combinadas durante los primeros 3 meses de vida aumenta el índice de supervivencia a más del 95% (lo que, antiguamente, hubiera sido una afección mortal). Además, el trasplante temprano tiene un efecto muy importante en el ahorro de los costos de los tratamientos.¹

La hipogamaglobulinemia y la deficiencia de anticuerpos son los defectos más comunes del sistema inmunológico que generan infecciones serias, principalmente en los pulmones. Cierta anormalidad de los anticuerpos es parte de la gran mayoría de las diferentes inmunodeficiencias. La demora en el diagnóstico de la deficiencia de anticuerpos y las neumonías recurrentes generarán bronquiectasia, que puede implicar deficiencias pulmonares con mayor riesgo de mortalidad y morbilidad.² Las deficiencias de anticuerpos también pueden generar sinusitis recurrente, otitis y otros tipos de infecciones. Por lo tanto, la sustitución de inmunoglobulina debe comenzar lo más tempranamente posible.

En los últimos 30 años, el uso de inmunoglobulina intravenosa se convirtió en el estándar reconocido de atención médica. La dosis debe personalizarse a fin de lograr la concentración mínima de más de 600 mg/dl o la dosis suficiente para mantener al paciente libre de infecciones severas. Recientemente, el uso de inmunoglobulina subcutánea ha adquirido popularidad. En algunos países, hasta 90% de los pacientes son tratados con este tipo de

¹ Meyer Children's Hospital, 31096 Haifa, Israel

² Department of Pediatrics, Children's Hospital, 200 Henry Clay Ave. New Orleans, LA 70118

³ Miembros del Comité: Bousfiha A, Drabwell J, Espinosa F, Etzioni A, Farrugia A, Holland S, Modell F, Modell V, Prevot J, Schmidt R.E, Sorensen R, Vaughn G.

Fecha de recepción: 15-03-12

Fecha de aceptación: 02-04-12

inmunoglobulina. De esta forma, la sustitución de la vía intravenosa y la posibilidad del tratamiento en el hogar han aumentado la comodidad de los pacientes.³ Desafortunadamente, en algunas partes del mundo, el suministro de inmunoglobulina, intravenosa o subcutánea, es limitado, y los pacientes no reciben la terapia adecuada.

Los esfuerzos para mejorar los conocimientos de los médicos en todo el mundo y la concientización de la población general son un trabajo constante y continuo. Este esfuerzo lo realizan, de manera conjunta, las organizaciones de pacientes —principalmente la *Jeffrey Modell Foundation* (JMF) y la Organización Internacional de Pacientes para la Inmunodeficiencia Primaria (IPOPI)—, varias organizaciones de médicos —la Sociedad Europea para la Inmunodeficiencia Primaria (ESID), la Federación Europea de Sociedades Inmunológicas (EFIS), la Sociedad Latinoamericana para la Inmunodeficiencia (LASID), la Sociedad Africana para las Inmunodeficiencias (ASID) y la Sociedad de Inmunología Clínica (CIS)—, enfermeros (INGID, el Grupo Internacional de Enfermeros para las Inmunodeficiencias) y la industria (PPTA, la Asociación Terapéutica de Proteínas Plasmáticas).

La Semana Internacional de las IDP (WPIW) es una iniciativa mundial de concientización cuyo objetivo es mejorar la detección y el diagnóstico de las inmunode-

ficiencias primarias (IDP), como grupo importante y creciente de enfermedades. Se celebra del 22 al 29 de abril y culmina el Día Internacional de la Inmunología, el 29 de abril. Esta iniciativa es una excelente oportunidad para lograr nuestro objetivo: educar a la comunidad médica y general sobre las IDP. Dicha concientización aumentará el diagnóstico oportuno y logrará un mejor acceso al tratamiento adecuado de niños y adultos cuyo pronóstico era muy malo.

Correspondencia: Dr. Dino Roberto
Pietro Paolo Cienfuegos
Correo electrónico: dpietro4@hotmail.com

Departamento de Alergias,
Hospital Infantil de México
Federico Gómez
México, D.F.
México

REFERENCIAS

1. Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. *Immunol Res* 2011;49:25-43.
2. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012;119:1650-1657. doi:10.1182/blood-2011-09-377945.
3. Berger M. Choices of IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:532-538.

Instrucciones para los autores

El *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* se edita ininterrumpidamente desde 1944 y publica trabajos referentes a la pediatría en las áreas biomédica, clínica, salud pública, epidemiología clínica, educación en salud y ética clínica, en las modalidades de artículos originales, artículos de revisión, casos clínicos, casos clínico-patológicos, temas pediátricos y cartas al editor, tanto en español como en inglés.

Los trabajos deben remitirse por correo electrónico a **bolmedhim@yahoo.com.mx** y cumplir los siguientes requisitos:

1. **Carta** dirigida al Dr. Gonzalo Gutiérrez Trujillo, Editor del *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, Departamento de Ediciones Médicas, firmada por el autor de correspondencia, donde se incluya lo siguiente:
 - a) Se solicite la evaluación del artículo para su eventual publicación.
 - b) Se declare que el trabajo no ha sido publicado, ni aceptado para publicación ni sometido a otra revista simultáneamente.
 - c) Se indique el tipo de trabajo y área a la que pertenece.
 - d) Se afirme que han revisado estas instrucciones antes de enviarlo.
 - e) Se manifieste, por parte de los autores, si hubo o no conflicto de intereses. En el caso de que exista conflicto de intereses, los autores deberán declarar el interés o compromiso financiero o económico que posean.
 - f) Deben detallarse todas las fuentes de financiación externa.
 - g) Se declare que cada uno de los autores ha cumplido con los requisitos de autoría y ha revisado y aprobado el trabajo.

Sin la carta donde se señalen todos estos puntos no se iniciará el proceso editorial.

2. **Los trabajos** deben escribirse con procesador de textos Word a doble espacio en todo su contenido (incluyendo página inicial, resúmenes, texto, referencias, cuadros y pies de figuras) con márgenes de 2.5 cm por cada lado. Las páginas deben numerarse consecutivamente, comenzando con la página inicial en la esquina inferior derecha.
3. **La página inicial** debe incluir lo siguiente:
 - a) Título del trabajo en español e inglés.

- b) Tipo de trabajo: artículo original, artículo de revisión, caso clínico, etcétera.
 - c) Nombre o nombres de los autores en el orden en que deberán figurar en la publicación.
 - d) Lugar de adscripción de cada uno de los autores.
 - e) Nombre, dirección electrónica, dirección postal y teléfono del autor de correspondencia, que es con el único que los editores tendrán comunicación sobre el proceso de revisión del trabajo.

4. **La segunda página** contendrá el *resumen*, que es la parte más leída del artículo. Es muy importante que este sea claro, conciso, y que contenga la información relevante del artículo. En el caso de los Artículos Originales y los Casos Clínicos debe ser un resumen estructurado con las siguientes secciones: Introducción, Métodos, Resultados y Conclusiones o Introducción, Caso Clínico y Conclusiones. Los Artículos de Revisión y el Tema Pediátrico debe incluir un resumen simple. El resumen no debe rebasar las 200 palabras y debe incluir los aspectos relevantes de cada una de las secciones principales del cuerpo del manuscrito. Al final del resumen, deben incluirse 3 a 6 *palabras clave* basadas en el MeSH (consultar la página electrónica www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm).

5. **La tercera página** debe contener el *abstract* y las *key words* con las mismas características que el resumen en español.

6. **El manuscrito** debe incluir las siguientes secciones:
 - 1) Artículos originales: Introducción, Métodos, Resultados, Discusión y Referencias.
 - 2) Casos clínicos: Introducción, Caso clínico, Discusión y Referencias.
 - 3) Casos clínico-patológicos: Caso clínico, Discusión y Referencias.

7. **Las referencias** bibliográficas deben numerarse consecutivamente a doble espacio en hojas separadas, según el orden de aparición en el texto, con números arábigos. Las referencias deben ajustarse a las normas adoptadas por la *U.S. National Library of Medicine*. Los títulos de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el catálogo publicado por la *National Library of Medicine* en su base de datos. A continuación se dan ejemplos del formato de las referencias:
 - Klimo P, Rao G, Brockmeyer D. Congenital ano-

malies of the cervical spine. *Neurosurg Clin North Am* 2007;18:463-478. (REVISTAS)

- Cuando en una referencia haya seis autores o menos, deberán anotarse los nombres de todos, pero si son siete o más se indicarán solamente los seis primeros seguidos de *et al.*
- Bell RM. *Holy Anorexia*. Chicago: University of Chicago Press; 1985. (LIBRO COMPLETO)
- Hudson JI, Hudson RA, Pope HG. Psychiatric comorbidity and eating disorders. En: Wonderlich S, Mitchell J, eds. *Eating Disorders Review*. Part 1. Oxford: Radcliffe Publishing; 2005. pp 43-58. (CAPÍTULO O SECCIÓN DE UN LIBRO)
- McKusick VA. Klippel Feil syndrome. Online mendelian inheritance in man. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=148900>. (CONSULTA EN INTERNET)

8. Los cuadros de datos tabulados, que contengan exclusivamente texto, deben elaborarse SOLAMENTE con la aplicación “Tabla” del procesador de textos Word. Los **esquemas** y **diagramas** SOLAMENTE en Power Point. Las **gráficas** de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel. Deben presentarse en hojas separadas, ser auto-explicativos y numerarse de acuerdo con el orden de aparición en el texto, con números arábigos. Debe indicarse un título breve para cada uno. Al pie de los cuadros se deben explicar las abreviaturas, así como las notas o leyendas; para estas últimas deben utilizarse letras en orden alfabético y formato superíndice. TODOS los cuadros, esquemas, diagramas y leyendas de cuadros y gráficas deben ser editables, no copiados y pegados de fuentes externas.

9. Las fotografías, esquemas e ilustraciones deben presentarse cada una en hojas separadas en formato editable, ser autoexplicativas y numerarse de acuerdo con el orden de aparición en el texto, con números arábigos. Si las fotografías enviadas corresponden a pacientes, debe asegurarse el anonimato de los mismos; en caso contrario, debe incluirse una constancia del permiso escrito del paciente o sus familiares para publicar fotografías. Si se utilizan ilustraciones de otros autores,

publicadas o inéditas, debe adjuntarse el permiso de reproducción correspondiente. Las leyendas o pies de figuras deben anotarse en una hoja por separado, en forma consecutiva, indicando el número de la figura correspondiente. Las imágenes digitales deben ser legibles e impresas con una resolución no inferior a los 300 dpi y extensión jpg (jpeg) o bmp.

10. Consideraciones éticas. En relación con los posibles conflictos de interés, el derecho de los pacientes a la privacidad y confidencialidad, así como los derechos de los humanos y de los animales como sujetos de experimentación, el *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* se adhiere a los “Requisitos uniformes para preparar los manuscritos que se presentan a las revistas biomédicas: redacción y edición de publicaciones biomédicas” en la versión más reciente publicada por el *International Committee of Medical Journal Editors* en su página <http://www.icmje.org>. Se solicitará copia del consentimiento informado en el caso de estudios y casos clínicos, así como la aprobación del Comité de Bioética de la institución correspondiente en el caso de estudios clínicos y experimentales.

11. Proceso de revisión. La primera revisión la realiza el Editor, para definir si el artículo corresponde a la línea editorial y cumple con los requisitos señalados en estas instrucciones. La segunda revisión la realizan dos árbitros independientes en su calidad de revisores pares. La identidad de autores y revisores es confidencial.

Al aceptar un artículo para su publicación, se solicita una carta firmada por todos los autores del artículo cediendo los derechos editoriales al *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. Si el autor desea volver a imprimir material ya publicado en el *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, requiere de la autorización previa, por escrito, del editor del mismo. El Hospital Infantil de México Federico Gómez se reserva todos los derechos de programación, impresión o reproducción (*copyright*) total o parcial del material que reciba, otorgando el crédito correspondiente a los autores del mismo.

Nota: para una versión actualizada de estas “Instrucciones para los autores” favor de consultar nuestra página de internet: www.himfg.edu.mx

Prevención del

conflicto médico-legal

en ginecología y obstetricia

Dr. Francisco Javier Robles Elías



El médico ginecoobstetra y abogado Francisco Javier Robles Elías es el autor de este libro. Una obra dirigida a todos los médicos clínicos. Hoy en día, desafortunadamente, todos los que atendemos pacientes estamos en riesgo de ser demandados judicialmente, justificada o injustificadamente. Lo mejor, como siempre, es estar preparados y evitar todo aquello que nos acerque más a la posibilidad de un litigio.

El expediente clínico es un elemento decisivo en cualquier demanda. La información de éste ha dejado de ser útil solo al médico que lo va conformando, ahora es un "antecedente" que puede solicitar un juez y, dependiendo de la información contenida, de lo que ahí se asienta, el juzgador puede formular su juicio a favor o en contra del paciente que demanda.

Se trata de un libro de aprendizaje y consulta para saber qué debe hacerse y que debe evitarse. Al igual que en Medicina, siempre es mejor prevenir, que lamentar. Es un volumen de fácil lectura y búsqueda de problemas y situaciones concretas, ampliamente documentado y sustentado en la jurisprudencia mexicana.

Costo: \$400.00

Si desea adquirir esta obra solicítela al teléfono 5678-2811 o al fax: 5679-6591 o al e-mail: libros@nietoeditores.com.mx.

La recibirá directamente en su domicilio por servicio de mensajería, sin costo extra. El pago puede efectuarse con tarjeta de crédito:



Depósito bancario: Enrique Nieto Ramírez
BBVA Bancomer **154573935**
Santander **60532720802**

Transferencia bancaria: Enrique Nieto Ramírez
BBVA Bancomer **012180001545739358**
Santander **014180605230344999**

y en un lapso no mayor a siete días lo recibirá en su domicilio.

REMITIR COPIA DE LA FICHA DE DEPÓSITO POR FAX.

Los cheques deberán enviarse a nombre de Edición y Farmacia SA de CV.

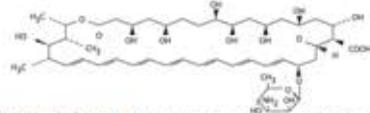
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA ABELCET®

AMFOTERICINA B SUSPENSIÓN INYECTABLE 50 mg y 100 mg

FÓRMULA: Cada frasco contiene:

Amfotericina B (Como complejo fosfolípido).....	50 mg	100 mg
Vehículo ctp.....	10 ml	20 ml

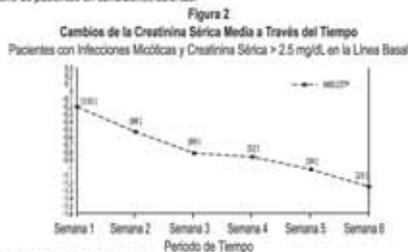
PROPIEDADES: ABELCET® es una suspensión estéril, que no contiene péptidos, para infusión intravenosa. ABELCET® consiste en amfotericina B formulada en un complejo de dos fosfolípidos en una relación molar 1:1 fármaco:lipidos. Los dos fosfolípidos, L- α -dimiristilfosfatidilcolina (DMPC) y L- α -dimiristilfosfatidilglicerol (DMPG) se encuentran presentes en una relación molar 7:3. ABELCET® es de apariencia amarilla y opaca, con un pH de 5-7. **NOTA:** La encapsulación en liposomas o la incorporación en un complejo lipídico puede afectar sustancialmente las propiedades farmacológicas de un fármaco en comparación con las del mismo medicamento en encapsulado o no asociado a lipidos. Además, los diferentes productos liposómicos o en complejos con lipidos con un ingrediente activo común pueden variar entre sí en la composición química y la forma física del componente lipídico. Esas diferencias pueden afectar las propiedades farmacológicas de estos productos farmacéuticos. La amfotericina B es un antibiótico antimicótico polienico producido a partir de una cepa de *Streptomyces nodosus*. La amfotericina B se designa químicamente como ácido [1R', 3R', 5R', 6R', 8R', 9R', 11R', 15S', 16R', 17R', 18S', 19E, 21E, 23E, 25E, 27E, 29E, 31E, 33R', 35S', 36R', 37S'] (3) [3] Amino-3,6-dioxoleno- β -D manorantrilo[ox] 1,3,5,6,8,11,17,37 octahidro 15,16,18 trineol 13 oxo 14,39 dioxabio[3,3.1] nonatetrino 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31 heptano 36 ácido carboxílico. Tiene un peso molecular de 924.09 y una fórmula molecular de C₄₇H₇₃N₃O₁₇. Su fórmula estructural es:



INDICACIONES TERAPÉUTICAS: ABELCET® está indicado para el tratamiento de las infecciones micóticas invasivas en pacientes que son refractarios o intolerantes al tratamiento convencional con amfotericina B convencional. Esto está basado en el tratamiento en condiciones abiertas de los pacientes considerados por sus médicos como siendo intolerantes al tratamiento con amfotericina B convencional o en quienes este tratamiento ha fracasado. **DESCRIPCIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS Infecciones Micóticas:** Se reunieron los datos de 473 sujetos de tres estudios en condiciones abiertas en los que se proporcionó ABELCET® para el tratamiento de pacientes con infecciones micóticas invasivas que fueron considerados por sus médicos como refractarios al tratamiento con amfotericina B convencional o intolerantes al mismo, o que tenían nefrotoxicidad preexistente. Los resultados de estos estudios demostraron la eficacia de ABELCET® en el tratamiento de las infecciones micóticas invasivas como terapia de segunda línea. Basado en el juicio clínico global después de que los pacientes habían recibido una dosis total mínima de 500 mg de amfotericina B, los pacientes fueron definidos por sus médicos particulares de ser refractarios o que no respondieron al tratamiento con amfotericina B convencional. La nefrotoxicidad fue definida como una creatinina sérica que había aumentado a > 2.5 mg/dl en los adultos y > 1.5 mg/dl en los pacientes pediátricos o una depuración de creatinina de < 25 mL/min mientras recibían tratamiento con amfotericina B convencional. De los 473 pacientes, cuatro fueron reclutados más de una vez; cada reclutamiento contribuyó separadamente al denominador. La edad media fue de 39 años (intervalo de < 1 a 93 años): 307 pacientes eran hombres y 166 mujeres. Los pacientes eran Caucausos (381, 81%), Afroamericanos (41, 9%), Hispánicos (27, 6%), Asiáticos (10, 2%) y de otras razas (14, 3%). La cuenta media de neutrófilos de línea basal fue de 4,000 PMN/mm³; entre éstos, hubo 101 (21%) que tenían una cuenta de neutrófilos en la línea basal < 500/mm³. Dieciocho coherentes y dos pacientes de los 473 se consideraron evaluables en cuanto a la respuesta al tratamiento; los otros 191 fueron excluidos con base en diagnósticos no confirmados, factores que puedan causar confusión, tratamientos antimicóticos sistémicos concurrentes o porque habían recibido 4 o menos dosis de ABELCET®. Para los pacientes evaluables, se trataron las siguientes infecciones micóticas (n = 282): aspergilosis (n = 111), candidiasis (n = 87), zógomicosis (n = 20), criptococosis (n = 16) y fusariosis (n = 11). Para cada una de otras especies micóticas tratadas hubo menos de 10 pacientes evaluables. Para cada tipo de infección micótica listada arriba hubo algunos pacientes tratados satisfactoriamente. Sin embargo, a falta de estudios controlados, se desconoce cómo se habría comparado la respuesta contra la continuación del tratamiento convencional con amfotericina B convencional o contra el uso de agentes antimicóticos alternativos. **Función Renal:** Los pacientes con aspergilosis que iniciaron el tratamiento con ABELCET® cuando su creatinina sérica se encontraba entre de 2.5 mg/dl, experimentaron un decremento de la creatinina sérica durante el tratamiento (Figura 1). En un estudio de control histórico, retrospectivo, las concentraciones de creatinina sérica durante el tratamiento con ABELCET® también fueron más bajas en comparación con las de los pacientes tratados con amfotericina B convencional. No es posible hacer pruebas estadísticas significativas de las diferencias entre estos dos grupos pues los datos se obtuvieron de dos diferentes estudios.



[] = Número de pacientes en cada punto de tiempo.
Nota: Estas curvas no representan el curso clínico de un paciente determinado, sino el de un colectivo de pacientes en condiciones abiertas.



[] = Número de pacientes en cada punto de tiempo.
Nota: Estas curvas no representan el curso clínico de un paciente determinado, sino el de un colectivo de pacientes en condiciones abiertas.

En un estudio aleatorizado de ABELCET® para el tratamiento de candidiasis invasiva en pacientes con función normal en la línea de base, la frecuencia de nefrotoxicidad de ABELCET® en una dosis de 5 mg/kg/día fue significativamente menor que la de amfotericina B convencional en una dosis de 0.7 mg/kg/día. A pesar de la nefrotoxicidad generalmente menor de ABELCET® observada con una dosis de 5 mg/kg/día en comparación con el tratamiento con amfotericina B convencional en un intervalo fisiológico de 0.61 mg/kg/día, con ABELCET® todavía podría observarse toxicidad renal dosis limitante. No se han hecho estudios formales de la toxicidad renal de dosis de ABELCET® mayores de 5 mg/kg/día. **CONTRINDICACIONES:** ABELCET® está contraindicada en los pacientes que hayan exhibido hipersensibilidad a la amfotericina B o a cualquier otro componente de la formulación. **PRECAUCIONES GENERALES:** Se ha reportado anafilaxia con el desoxicolato de amfotericina B y otros fármacos que contienen amfotericina B. Se ha reportado anafilaxia con ABELCET® con una tasa de frecuencia de < 0.1%. Si se presenta sufrimiento respiratorio severo, la infusión debe ser discontinuada inmediatamente. El paciente no debe recibir infusiones adicionales de ABELCET®. Igual que con cualquier producto que contenga amfotericina B, durante la administración inicial de ABELCET® el fármaco debe administrarse bajo estricta supervisión clínica por personal capacitado y educado. Las reacciones agudas, tales como fiebre y escalofríos, pueden presentarse de 1 a 2 horas después de iniciar la infusión intravenosa de ABELCET®. Estas reacciones generalmente son más comunes con las primeras dosis de ABELCET® y generalmente disminuyen con las dosis subsiguientes. En raras ocasiones, la infusión ha estado asociada con hipotensión, broncoespasmo, arritmias y shock. **Uso Pediátrico:** En dos estudios en condiciones abiertas y un pequeño estudio prospectivo de un solo grupo se reclutaron 111 niños (2 fueron reclutados dos veces y se contaron como pacientes separados), de 18 y menos años de edad, de los cuales 11 tenían menos de 1 año, fueron tratados con ABELCET® en dosis de 5 mg/kg/día. En un estudio monocéntrico, 5 niños con candidiasis hepatosplénica fueron tratados eficazmente con 2.5 mg/kg/día de ABELCET®. No se han reportado eventos adversos imprevistos serios. **Uso Geriátrico:** Cuarenta y nueve pacientes de edad avanzada, de 65 y más años de edad, fueron tratados con ABELCET® en dosis de 5 mg/kg/día en dos estudios en condiciones abiertas y un pequeño estudio prospectivo de un solo grupo. No se reportaron eventos adversos imprevistos serios. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** No hay reportes de mujeres embarazadas que hayan sido tratadas con ABELCET®. Lactancia: No se sabe si ABELCET® es excretado en la leche materna. Como muchos fármacos son excretados en la leche humana, y debido al potencial de reacciones adversas serias para los lactantes que tomen el pecho de madres que reciben ABELCET®, se debe tomar una decisión de discontinuar el amamantamiento o discontinuar el fármaco, otorgándole la debida consideración a la importancia del medicamento para la madre. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** La base de datos de seguridad total está formada por 921 pacientes tratados con ABELCET® (5 pacientes fueron reclutados dos veces y contados como pacientes separados), de los cuales 775 fueron tratados con 5 mg/kg/día. De estos 775, 194 fueron tratados en cuatro estudios controlados; 25 fueron tratados en estudios no comparativos en condiciones abiertas; y 556 fueron tratados en un programa abierto de uso de emergencia. La mayoría tenían neoplasias hematológicas subyacentes y muchos estaban recibiendo varias medicaciones concomitantes. De los 556 pacientes tratados con ABELCET®, 9% suspendieron el tratamiento a causa de eventos adversos independientemente de la presunta relación de éstos con el fármaco en estudio. En general, los eventos adversos más comúnmente reportados con ABELCET® fueron escalofríos y/o fiebre transitorios durante la infusión del fármaco.

Eventos Adversos con una Frecuencia de ≥ 3% (N = 556)	
Evento Adverso	Porcentaje (%) de los Pacientes
Escalofríos	18
Fiebre	14
Elevación de la Creatinina Sérica	11
Insuficiencia Orgánica Múltiple	11
Náuseas	9
Hipotensión	9
Insuficiencia Respiratoria	8
Vómito	8
Diarrea	7
Sepsis	7
Dermis	7
Cefalea	6
Pain Cardíaco	6
Hipertensión	5
Hipopotasemia	5
Infección	5
Insuficiencia Renal	5
Dolor	5
Trombocitopenia	5
Dolor Abdominal	5
Anemia	4
Bilirrubinemia	4
Hemorragia Gastrointestinal	4
Leucopenia	4
Erupción Cutánea	4
Trastorno Respiratorio	4
Dolor en el Pecho	3
Náuseas y Vómito	3

* La relación causal entre estos eventos adversos y ABELCET® es incierta.

En los estudios clínicos en condiciones abiertas, no controlados, también se han reportado los siguientes eventos adversos en pacientes que usaron ABELCET®. La relación causal entre estos eventos adversos y ABELCET® es incierta. **Cuerpo en general:** malestar, pérdida de peso, soñolencia, reacción en el sitio de la inyección incluyendo inflamación. **Alérgicas:** broncoespasmo, jadeo, asma, reacciones anafiláticas y otras reacciones alérgicas. **Cardiopulmonares:** insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, choque, infarto del miocardio, taponamiento, taquipnea, tromboflebitis, embolia pulmonar, cardiomiopatía, derrame pleural, arritmias incluyendo fibrilación ventricular. **Dermatológicas:** erupción cutánea maculopapular; prurito; dermatitis exfoliativa; eritema multiforme. **Gastrointestinales:** insuficiencia hepática aguda, hepatitis, ictericia, melenas, anorexia, diarrea, colitis, dolor epigástrico, enfermedad hepática veno-occlusiva, diarrea, hepatomegalia, cefalalgia, cefaleas. **Hematológicas:** defectos de la coagulación, leucocitosis, discrasias sanguíneas incluyendo esquistocitos. **Musculoesqueléticas:** miastenia, incluyendo dolores óseos, musculares y articulares. **Neurológicas:** convulsiones, síncope, deterioro visual, pérdida auditiva, neuropatía periférica, vértigo transitorio, diplopía, encefalopatía, accidente cerebrovascular, síndrome extrínsecular y otros síntomas neurológicos. **Urogenitales:** oliguria, función renal disminuida, anuria, acidosis tubular renal, impotencia, disuria. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:** No se han hecho estudios clínicos formales de interacciones medicamentosas con ABELCET®. Sin embargo, cuando se administran concomitantemente, se sabe que los siguientes fármacos pueden interactuar con la amfotericina B, por lo tanto, existe la posibilidad de que estos medicamentos interactúen con ABELCET®: Agentes antiplásmodios: El uso concurrente de agentes antiplásmodios y amfotericina B podría intensificar el riesgo de toxicidad renal, broncoespasmo e hipotensión. En caso de necesidad absoluta de administrar agentes antiplásmodios concomitantemente con ABELCET®, se debe proceder con gran precaución. Corticosteroides y corticotropina (ACTH): El uso concurrente de corticosteroides y corticotropina (ACTH) con amfotericina B podría potenciar la hipopotasemia la cual podría predisponer al paciente a disfunción cardíaca.

Si se usan corticosteroides y corticotropina concomitantemente con ABELCET®, los electrolitos séricos y la función cardíaca deben ser vigilados estrechamente. **Ciclosporina A:** Los datos obtenidos de un estudio prospectivo de ABELCET® profiláctico en 22 pacientes sometidos a trasplante de médula ósea sugieren que la iniciación del tratamiento concomitante con ciclosporina A y ABELCET® uno o dos días después de la ablación de la médula ósea puede estar asociada con una mayor nefrotoxicidad. **Glicósidos digitálicos:** El uso concurrente de amfotericina B puede inducir hipopotasemia y potenciar la toxicidad digitálica. Cuando se administran glicósidos digitálicos concomitantemente con ABELCET®, las concentraciones séricas de potasio deben ser vigiladas estrechamente. **Fuocistina:** El uso concurrente de fuocistina y preparaciones que contienen amfotericina B puede aumentar la toxicidad de la fuocistina posiblemente porque aumenta su captación celular y/o deteriora su excreción renal. En caso que sea necesario administrar fuocistina concomitantemente con ABELCET®, se debe proceder con precaución. **Inhibidores (por ejemplo, ketoconazol, miconazol, oltiriazol, fluconazol, etc.):** Se ha reportado antagonismo entre la amfotericina B y los derivados imidazolico tales como el miconazol y el ketoconazol, los cuales inhiben la síntesis del ergosterol, tanto en estudios in vitro como en estudios en animales in vivo. No se ha determinado la importancia clínica de estos hallazgos. **Trasfusiones de leucocitos:** Se ha reportado toxicidad pulmonar aguda en pacientes que recibieron amfotericina B intravenosa y transfusiones de leucocitos. No deben administrarse concurrentemente transfusiones de leucocitos y ABELCET®. **Otras medicaciones nefrotóxicas:** El uso concurrente de amfotericina B y agentes tales como aminoglucósidos y pentamidina pueden intensificar el potencial de la toxicidad renal inducida por fármacos. Si es necesario usar aminoglucósidos y pentamidina concomitantemente con ABELCET®, esto sólo debe hacerse con gran precaución. Se recomienda monitoreo intensivo de la función renal en los pacientes que requieren cualquier combinación de medicaciones nefrotóxicas. **Relajantes del músculoesquelético:** La baja del potasio sérico inducido por la amfotericina B puede intensificar el efecto curariforme de los relajantes del músculo esquelético (por ejemplo, la labocuránina) a causa de la hipopotasemia. Cuando se administran relajantes del músculoesquelético concomitantemente con ABELCET®, las concentraciones séricas de potasio deben ser monitoreadas estrechamente. **Zidovudina:** Cuando se le administró a perros ABELCET® (en dosis 0.16 o 0.5 veces la dosis recomendada en humanos) o desoxicolato de amfotericina B (en 0.5 veces la dosis recomendada en humanos) concomitantemente con zidovudina durante 30 días, se observaron aumentos de la mielotoxicidad y la nefrotoxicidad. Si se usa zidovudina concomitantemente con ABELCET®, se deben monitorear estrechamente la función renal y hematológica. **PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de ABELCET®. Se hicieron los siguientes estudios in vitro (con y sin activación metabólica) e in vivo para evaluar el potencial mutagénico de ABELCET®: ensayo de mutación inversa en bacterias, ensayo de mutación anterógrada en linfoma de ratón, ensayo de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino y en el ensayo de micronúcleos en el ratón in vivo. Se encontró que ABELCET® no tuvo efectos mutagénicos en ninguno de los sistemas de ensayo. Los estudios demostraron que ABELCET® no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas machos y hembras en dosis de hasta 0.32 veces la dosis recomendada en humanos (considerando el área de la superficie corporal). **Efectos Teratológicos. Embarazo Categoría B:** Los estudios reproductivos en ratas y conejas tratadas con dosis de ABELCET® de hasta 0.64 veces la dosis recomendada en humanos no revelaron daños para los fetos. Como los estudios reproductivos en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos y no se han hecho estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, ABELCET® sólo debería usarse durante el embarazo tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre. **DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** La dosis diaria recomendada para adultos y niños es de 5 mg/kg administrados en una sola infusión. ABELCET® debe administrarse por infusión intravenosa a una velocidad de 2.5 mg/kg/h. Si el tiempo de la infusión es mayor de 2 horas, se debe mezclar el contenido agitando la bolsa de la infusión cada 2 horas. Se ha demostrado que la toxicidad renal de ABELCET®, medida con base en las concentraciones de creatinina sérica, es dependiente de la dosis. Las decisiones acerca del ajuste de la dosis sólo deben tomarse después de considerar el estado clínico general del paciente.

Preparación de la Mezcla para Infusión: Agite el frasco ampula suavemente hasta que no haya evidencia de ningún sedimento anular en el fondo. Aspirase la dosis apropiada de ABELCET® del número requerido de frascos ampula en una o más jeringas estériles utilizando una aguja calibre No. 18. Quítense la aguja de cada jeringa llena de ABELCET® y sustitúyelas con la aguja filtro de 5 micras suministrada con cada frasco ampula. Cada aguja filtro puede ser utilizada para filtrar el contenido de hasta cuatro frascos ampula de 100 mg o 8 frascos ampula de 50 mg. Inyectarse la aguja filtro de la jeringa y vacíese el contenido de ésta en una bolsa para venoclisis que contenga Solución de Dextrosa al 5% para Inyección USP. La concentración final de la infusión debe ser de 1 mg/mL. Para los pacientes pediátricos y los pacientes con enfermedad cardiovascular el fármaco puede ser diluido con Solución de Dextrosa al 5% para inyección hasta una concentración final de la infusión de 2 mg/mL. Antes de la infusión, agítense la bolsa hasta que su contenido está totalmente mezclado. No se use la mezcla después de la dilución con Solución de Dextrosa al 5% para inyección si hay alguna evidencia de materia extraña. Los frascos ampula son para uso único. El material no utilizado debe desecharse. Se debe observar estrictamente la técnica aséptica durante todo el manejo de ABELCET® pues no contiene ningún agente bacteriostático ni conservador. **NO SE DILUYA CON SOLUCIONES SALINAS NI SE MEZCLE CON OTROS FÁRMACOS O ELECTROLITOS** pues la compatibilidad de ABELCET® con estos materiales no ha sido establecida. Una línea intravenosa ya colocada debe lavarse con Solución de Dextrosa al 5% para inyección en abundancia antes de la infusión de ABELCET®, o debe usarse una línea de infusión separada. **NO SE USE UN FILTRO EN LÍNEA.** La mezcla diluida lista para usarse se estable hasta por 48 horas a una temperatura de 2-8° C (36-46° F) y 6 horas adicionales a la temperatura ambiente. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** Se ha reportado que la sobredosis de desoxicolato de amfotericina B tiene como consecuencia paracoico-respiratorio. Se han reportado que 15 pacientes recibieron una o más dosis de ABELCET® de entre 7 y 13 mg/kg. Ninguno de estos pacientes tuvo una reacción aguda seria a ABELCET®. Si se sospecha sobredosis, se debe discontinuar el tratamiento, monitorear el estado clínico del paciente y administrarle el tratamiento de apoyo que sea necesario. ABELCET® no es hemodializable. **PRESENTACIONES:** Caja con 1 o 10 frascos ampula con 100 mg de ABELCET® en 20 ml de suspensión, con aguja filtro de 5 micras. Caja con 1 o 10 frascos ampula con 50 mg de ABELCET® en 10 ml de suspensión, con aguja filtro de 5 micras. **RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:** Antes de la mezcla, ABELCET® debe almacenarse a 2-8° C (36-46° F) y protegirse de la exposición a la luz. No debe congelarse. ABELCET® debe conservarse en la caja de cartón hasta el momento de usarlo. La mezcla de ABELCET® y Solución de Dextrosa al 5% para inyección puede almacenarse hasta por 48 horas a 2-8° C (36-46° F) y 6 horas adicionales a la temperatura ambiente. No se congele. Cualquier material no utilizado debe descartarse.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN: Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. La administración durante el embarazo y la lactancia queda bajo la responsabilidad del médico.

Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,973,466
5,816,334

Reg. No. 219M2000 SSA/IV
IPPR No. EEAR-06330022040325RM 2007

ARMSTRONG LABORATORIOS DE MÉXICO S.A. DE C.V.
Av. División del Norte 3311, Col. Candelaria, Coahuila 04380 México, D.F.



Acción en beneficio del ambiente



Estimado suscriptor:

Nieto Editores es una empresa socialmente responsable comprometida con el **cuidado del ambiente**. Por esto le invitamos a continuar recibiendo esta revista, pero en formato electrónico (PDF).*

Al formar parte de esta iniciativa usted no solamente contribuye a proteger el ambiente, sino que recibe otros importantes beneficios:

- **Recepción anticipada de su ejemplar**
- **Facilidad de almacenamiento**
- **Sin ningún costo extra**

Si usted desea cambiar su suscripción actual por la publicación en formato electrónico simplemente envíenos sus datos al correo electrónico en el que desea recibir la revista electrónica.

Solicite su cambio al correo electrónico:
pdf@nietoeditores.com.mx

Gracias por ayudarnos a servirle y a conservar nuestro ambiente.

* El programa que permite la lectura de revistas electrónicas en formato PDF, Acrobat Reader® (Adobe), puede descargarse de manera gratuita en: <http://get.adobe.com/es/reader/>





URGENCIAS EN PEDIATRÍA

sexta edición



Urgencias en pediatría

Las urgencias en pediatría, ya sea reales o sentidas, no solo son frecuentes en la práctica cotidiana de esta especialidad sino en la medicina general. A partir de ello, esta nueva edición de urgencias en pediatría está dirigida tanto a médicos generales como a pediatras, médicos en formación, así como a médicos residentes.

Este volumen reúne nuevamente la invaluable experiencia y abundante evidencia obtenidas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez sobre temas clásicos y de actualidad, para proporcionarle al profesional un texto renovado que seguramente le ayudará en la toma de decisiones durante la atención de pacientes pediátricos, quienes por múltiples razones siguen representando a uno de los sectores más desprotegidos de la población en los países en desarrollo.

Características de la sexta edición:

- El texto ha sido reescrito en su totalidad.
- Combina la experiencia de los autores adscritos al Hospital Infantil de México Federico Gómez con la medicina basada en evidencias.
- La bibliografía ha sido actualizada para volverla más pertinente y accesible.
- Para hacer su lectura aún más comprensible se refuerza con nuevos cuadros, gráficas y figuras suficientes.
- Reestructurado totalmente en cinco partes, 21 secciones y 263 capítulos.
- Incorpora 22 capítulos nuevos que incluyen información sobre urgencias psiquiátricas, influenza, temas quirúrgicos y mucho más.
- Trata temas clásicos y de actualidad.
- Cuenta con un centro vinculado de aprendizaje en línea donde el lector encontrará imágenes y textos adicionales así como actualizaciones periódicas.