

Revista Mexicana de **PEDIATRÍA**

Órgano Oficial de la Sociedad Mexicana de Pediatría

Vol. 89, No. 2,
Marzo-Abril 2022



EDITORIAL

Ácido úrico y su relación con la obesidad

ARTÍCULOS ORIGINALES

Satisfacción de la atención en una terapia intensiva

Prevalencia de parasitosis

Problemas oculares en pacientes
con discapacidad auditiva

CASOS CLÍNICOS

Angiofibroma nasofaríngeo juvenil

Hepatitis de células gigantes y anemia hemolítica

Rearreglo cromosómico

Síndrome de Joubert

Incluida en los Índices:

NLM
EMBASE
SCOPUS
LILACS
LATINDEX

PERIÓDICA-UNAM

Excerpta Medica
Google Académico

BIOSIS
ULRICHS

Medigraphic

Sistema de Clasificación de
Revistas Mexicanas de Ciencia y
Tecnología del CONACYT
y 20 Índices más

2





La Influenza
está latente,
Seltaferon[®]
Osetamivir está presente

Seltaferon[®]

Osetamivir



En las primeras 48 horas del inicio de la enfermedad:¹

Disminuye

la diseminación del
virus y la infección^{1,2}

Reduce

el riesgo de
complicaciones^{1,3}

Acorta

la duración de
los síntomas^{1,3}



Referencia: 1. Solórzano-Santos F, Miranda-Novales M. Influenza. Bol Med Hosp Infant Mex 2009;66:461-473. 2. Seltaferon (fosfato de osetamivir). Cápsulas. Información para prescribir. Liomont. 3. Lehnert R, Platz M, Rauss A et al. Antiviral Medications in Seasonal and Pandemic Influenza. Dtsch Arztebl Int 2016;113:799-807. Seltaferon[®] cápsulas Reg. Núm.: 179M2016 SSA IV Seltaferon[®] suspensión Reg. Núm.: 320M2016 SSA IV. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet: www.liomont.com.mx
Aviso de publicidad No. 223302020C0082



Revista Mexicana de PEDIATRÍA

Órgano Oficial de la Sociedad Mexicana de Pediatría

SOCIEDAD MEXICANA DE PEDIATRÍA

Mesa Directiva

2021-2022

Presidenta

Dra. Claudia Montesinos Ramírez

Vicepresidente

Dr. Carlos Juárez Ortiz

Secretaria General

Dra. Gabriela Arenas Ornelas

Secretaria Adjunta

Dra. Patricia Laurean Ibarra

Tesorera

Dra. Silvia F. Torres Lira

Director CARP

Dr. José Luis Pinacho Velázquez

DIRECTORIO

Fundador (1930)

Dr. Anastasio Vergara Espino

Editor Emérito

Dr. Leopoldo Vega Franco

Directora

Dra. Claudia Montesinos Ramírez

Editor en Jefe

Dr. Miguel Ángel Villasís Keever

Editores Asociados

Dr. José Francisco González Zamora

Dra. Jessie Nayelli Zurita Cruz

Dr. Mario Enrique Rendón Macías

Dr. Alan Cárdenas Conejo

Dra. Heladia J. García

Dr. Daniel Octavio Pacheco Rosas

Asistente Editorial

C. Yolanda Pérez Medina

Consejo Editorial

México

Dr. Lázaro Benavides Vázquez†

Dr. Luis Carbajal Rodríguez

Dr. Silvestre Frenk Freund

Dr. José Alberto García Aranda

Dr. Luis Jasso Gutiérrez†

Dra. María Laura Laue Noguera

Dr. Onofre Muñoz Hernández

Dr. Jorge Federico Robles Alarcón

Dr. Romeo S. Rodríguez Suárez

Dr. Miguel Ángel Rodríguez Weber

Dr. Remigio Antonio Véliz Pintos

España

Dr. José Quero Jiménez

Dr. Pedro de la Oliva Senovilla

Dr. Francisco Ruza Tarrio

La **Revista Mexicana de Pediatría** es el órgano oficial de la Sociedad Mexicana de Pediatría, AC. ISSN 0035-0052. Certificado de licitud de título núm. 302. Certificado de licitud de contenido núm. 142. Registro de Reserva de Derecho de Autor Núm. 04-2006-042417160500-102. Publicación periódica. Porte pagado. Publicación periódica PP09-1027; Autorizado por SEPOMEX. Domicilio: Tehuantepec 86-503, Col. Roma Sur, 06760 Ciudad de México, Teléfonos: 55-5564-7739; 55-5564-8371. Correo electrónico: revmexpediatr@gmail.com

Arte, diseño, composición tipográfica, pre prensa, impresión y distribución por Graphimedic, SA de CV.
Tel: 55-8589-8527 al 32, E-mail: emyc@medigraphic.com. Impreso en México.



www.medigraphic.com/rmp



Revista Mexicana de PEDIATRÍA

Editorial

- 43 **Ácido úrico y su relación con obesidad en la edad pediátrica**
Carlos Miguel Cabrera-Peralta, Jessie Nallely Zurita-Cruz,
Miguel Ángel Villasís-Keever

Artículos originales

- 46 **Evaluación de satisfacción de la atención en una terapia intensiva pediátrica con presencia permanente de familiares**
Paloma Vizcarra-Alvarado, Diego Gustavo Garay-Carmona,
Andrés Blanco-Montero, José Iglesias-Leboreiro,
Isabel Bernárdez-Zapata, Lucina Gordillo-Rodríguez,
Desiree Vidaña-Pérez
- 52 **Prevalencia de parasitosis en niños que acuden a guarderías en la Ciudad de México**
Daniela Medina-García, José Iglesias-Leboreiro,
Isabel Bernárdez-Zapata, Mario Enrique Rendón-Macías
- 58 **Problemas oculares en pacientes con discapacidad auditiva neurosensorial**
Nora Lucía Oliva-Castillo, Martín Arturo Zimmermann-Paiz,
Ana Marissa Ordóñez-Rivas, Nancy Carolina Quezada-Del Cid,
Verónica Yaneth Burgos-Eliás, Evelyn del Busto-Wilhelm

Casos clínicos

- 63 **Angiofibroma nasofaríngeo juvenil**
Diego André Crisol-Deza, Luis Ernesto Bendezú-Huwasquiche
- 68 **Hepatitis de células gigantes con anemia hemolítica autoinmune**
Fabián Vásquez-Muñoz, Pamela Hernández-Almeida,
Gonzalo Sandoval-Carrión, Andrea Vásquez-Montalvo,
Karina Flores-Santay
- 72 **Rearreglo cromosómico complejo en preescolar con trastorno del neurodesarrollo, múltiples dismorfias y cardiopatía congénita**
Blanca Rebeca Ibarra-Ibarra, Dorian Karitina Olmos-Morfín
- 81 **Síndrome de Joubert asociado a variantes patogénicas en el gen *TMEM67***
Jesús Javier Martínez-García,
Sonia Corvera-Villaseñor, Jesús Ernesto Dueñas-Arias,
Rossela de Jesús Vega-Castro, Rubén Beltrán-Rivas

Editorial

- 43 **Uric acid and its relationship with obesity in childhood**
Carlos Miguel Cabrera-Peralta, Jessie Nallely Zurita-Cruz,
Miguel Ángel Villasís-Keever

Original articles

- 46 **Evaluation of clinical care satisfaction in pediatric intensive care unit with permanent presence of parents**
Paloma Vizcarra-Alvarado, Diego Gustavo Garay-Carmona,
Andrés Blanco-Montero, José Iglesias-Leboreiro,
Isabel Bernárdez-Zapata, Lucina Gordillo-Rodríguez,
Desiree Vidaña-Pérez
- 52 **Prevalence of parasitosis in children who attend to daycare centers in Mexico City**
Daniela Medina-García, José Iglesias-Leboreiro,
Isabel Bernárdez-Zapata, Mario Enrique Rendón-Macías
- 58 **Ocular problems in patients with neurosensorial hearing impairment**
Nora Lucía Oliva-Castillo, Martín Arturo Zimmermann-Paiz,
Ana Marissa Ordóñez-Rivas, Nancy Carolina Quezada-Del Cid,
Verónica Yaneth Burgos-Eliás, Evelyn del Busto-Wilhelm

Clinical cases

- 63 **Juvenile nasopharyngeal angiofibroma**
Diego André Crisol-Deza, Luis Ernesto Bendezú-Huwasquiche
- 68 **Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia**
Fabián Vásquez-Muñoz, Pamela Hernández-Almeida,
Gonzalo Sandoval-Carrión, Andrea Vásquez-Montalvo,
Karina Flores-Santay
- 72 **Complex chromosomal rearrangement in a preschool with neurodevelopmental disorder, multiple dysmorphias, and congenital heart disease**
Blanca Rebeca Ibarra-Ibarra, Dorian Karitina Olmos-Morfín
- 81 **Joubert syndrome associated with pathogenic variants in the *TMEM67* gene**
Jesús Javier Martínez-García,
Sonia Corvera-Villaseñor, Jesús Ernesto Dueñas-Arias,
Rossela de Jesús Vega-Castro, Rubén Beltrán-Rivas





Ácido úrico y su relación con obesidad en la edad pediátrica

Uric acid and its relationship with obesity in childhood

Carlos Miguel Cabrera-Peralta,* Jessie Nallely Zurita-Cruz,‡ Miguel Ángel Villasís-Keever*

* Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social; ‡ Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, sede hospitalaria Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México, México.

El síndrome metabólico (SM) consiste en la asociación de un conjunto de indicadores antropométricos y bioquímicos que indican mayor riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.^{1,2} Existen diversos criterios para identificar individuos con SM; en general, todas incluyen la combinación de sobrepeso/obesidad, hipertrigliceridemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), hipertensión arterial e hiperglucemia.³

En la actualidad, en Pediatría, el criterio diagnóstico de SM propuesto por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) es el que más frecuentemente se utiliza. Bajo este criterio, se propone que en niños mayores de 10 años se puede hacer diagnóstico de SM, requiriendo la presencia de obesidad abdominal, aunado a dos o más de los otros componentes (hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL, hipertensión arterial o hiperglucemia).^{4,5}

La aterosclerosis es la consecuencia patológica primaria del SM, que es la causa primaria de enfermedades cardiovasculares, como infarto al miocardio, infarto cerebral (*stroke*), aneurismas aórticos o vasculopatía periférica.^{2,6,7}

RELACIÓN DE NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO Y FACTORES CARDIOMETABÓLICOS

Desde hace años, en adultos los niveles altos de ácido úrico (AU) se han asociado con las enfermedades cardio-

vasculares, particularmente en sujetos con obesidad.^{7,8} Debido a que la elevación de AU puede iniciar desde la edad pediátrica, se ha propuesto como un indicador temprano de aterosclerosis.^{2,9}

El AU es el producto enzimático final del metabolismo de las purinas, que puede ser exógeno o endógeno. La parte exógena varía significativamente con la dieta, pero la ingestión de proteínas de origen animal tiene la mayor contribución sobre los niveles de AU. Por su parte, la producción endógena de AU proviene principalmente del hígado, intestinos, músculos, riñones y el endotelio vascular.¹⁰ Los humanos no pueden oxidar el AU a alantoína, compuesto más soluble, debido a la falta de la enzima uricasa. Normalmente, la mayor parte de la eliminación diaria de AU es renal.^{11,12}

El AU existe principalmente como urato, que es la sal del AU. A medida que aumenta la concentración de urato en la sangre, incrementa la formación de cristales de AU. Los valores normales del AU en sangre varían de 1.5 a 6.0 mg/dL para mujeres y de 2.5 a 7.0 mg/dL para los hombres.^{7,11,12} Aunque la definición de hiperuricemia es arbitraria, generalmente (en adultos) se define como un nivel sérico de AU > 7.0 mg/dL en hombres y > 6.0 mg/dL en mujeres. Esta diferencia se ha relacionado con el efecto uricosúrico de los estrógenos en las mujeres.^{9,13}

En la edad pediátrica aún no existe consenso en la literatura en cuanto a los valores normales de AU, o

Correspondencia: Miguel Ángel Villasís-Keever, E-mail: miguel.villasis@gmail.com

Citar como: Cabrera-Peralta CM, Zurita-Cruz JN, Villasís-Keever MÁ. Ácido úrico y su relación con obesidad en la edad pediátrica. Rev Mex Pediatr. 2022; 89(2): 43-45. <https://dx.doi.org/10.35366/107496>

cuando hay hiperuricemia. Con respecto a niveles normales, se han descrito diversos puntos de corte según la edad y sexo, los cuales varían debido al crecimiento: en niños de 3-4 años de 3.45 ± 1.01 mg/dL y de 3.44 ± 0.8 mg/dL en niñas; a la edad de 5-9 años, de 3.63 ± 1.04 y 3.71 ± 0.92 mg/dL, respectivamente; y de 10-14 años, de 4.28 ± 1.19 y 4.09 ± 1.2 mg/dL. Tang y colaboradores propusieron definir hiperuricemia como el promedio más una desviación estándar sobre las concentraciones de AU de la población normal, con los siguientes puntos de corte: 5.9 mg/dL para 6-8 años (ambos sexos); 6.1 mg/dL para 9-11 años (ambos sexos); mientras que para edades de 12-14 años, 7.0 mg/dL para hombres y 6.2 mg/dL en mujeres.^{14,15}

Para tratar de entender la relación entre la elevación de niveles de AU y los factores cardiometabólicos, se han descrito varios mecanismos. Por ejemplo, se señala que el consumo de azúcares simples (en particular de fructosa) estimula la producción de AU. Entonces, el consumo excesivo de azúcares simples, además de favorecer el exceso de peso, también podría contribuir a incrementar la presión arterial. Mientras que otros autores consideran que la insuficiencia cardíaca se relaciona con niveles altos de AU, porque se activan vías proinflamatorias.¹⁶⁻¹⁸ En una revisión, Saito y colegas señalan que, a pesar de numerosos factores de confusión, afirman que el AU *per se* puede ser un factor que induce inflamación, estrés oxidativo y disfunción endotelial y, por consiguiente, desarrollo de enfermedad cardiovascular.⁷

ESTUDIOS EN NIÑOS SOBRE LA RELACIÓN DE SM Y ELEVACIÓN DE AU

En adultos, de acuerdo con un metaanálisis publicado en el año 2015, al conjuntar 11 estudios, con 54,970 participantes, de los cuales 8,719 fueron casos con SM, se encontró una asociación significativa entre mayores niveles séricos de AU y el desarrollo de SM. Los autores además señalan que existe una relación lineal, ya que por cada 1 mg/dL de incremento de los niveles séricos de AU, aumenta en 30% el riesgo de SM.¹⁹ Sin embargo, en estudios publicados posteriormente no se ha encontrado esa misma relación.²⁰

En la edad pediátrica también se han realizado estudios donde se relacionan los niveles séricos de AU con el SM. En la mayoría, han tenido hallazgos similares a lo reportado en adultos: los niños y adolescentes con mayores niveles séricos de AU tienen mayor riesgo de desarrollar SM o alguno de sus componentes; no obstante, hay discrepancia en los valores de AU para

considerarlo de riesgo, los diseños son diversos, así como las poblaciones estudiadas.

Se han descrito múltiples estudios de tipo transversal, con resultados contrastantes. Zhao y su equipo incluyeron estudiantes de escuelas primarias y secundarias de Beijing, con edad entre 10 y 15 años, reportando prevalencia de SM en sobrepeso y obesidad de 5 y 12%, respectivamente. En el modelo de regresión, después de ajustar datos socioeconómicos, el SM se encontró asociado con incremento del AU.²¹ Serrano y colaboradores incluyeron 494 adolescentes de Bucaramanga, Colombia. Los niveles de AU séricos se agruparon en > 5.5 mg/dL (de riesgo) y > 6.5 mg/dL (AU elevado). Los adolescentes con niveles elevados de AU mostraron mayor riesgo de presentar obesidad abdominal (OR: 3.03; IC 95% 1.38-6.64), hipertensión (OR: 1.11; IC 95% 1.05-2.07), hipertrigliceridemia (OR: 4.94; IC 95%, 2.98-8.19) y glucemia en ayuno alterada (OR: 5.15; IC 95%, 3.42-11.05).²² Katsa y colegas, en un estudio con 110 niños de cinco a 12 años, encontraron 17% con SM y 3.7% con AU sérico elevado. El AU se correlacionó con circunferencia de la cintura, SM e IMC, así como con niveles de triglicéridos, colesterol y c-HDL.²³

En contraste a lo anterior, existen investigaciones que no han encontrado asociación entre los niveles séricos de AU y SM. Por ejemplo, Rocha y su equipo, en 246 niños, de seis a 18 años con sobrepeso u obesidad, reportaron que la mayoría tenían niveles séricos altos de AU, pero sin haber clara relación con otros factores cardiometabólicos.²⁴ Por su parte, Hongo y colaboradores en 958 estudiantes japoneses con edades entre 12 a 15 años, reportan que en mujeres no hubo asociación del SM con niveles séricos de AU > 5.5 mg/dL (OR = 1.54, IC 95% 0.43-5.56); pero sí en varones (OR = 2.59, IC 95% 1.16-5.79) con niveles séricos de AU > 5.0 mg/dL.²⁵

CONCLUSIÓN

En niños y adolescentes con sobrepeso/obesidad pareciera que los niveles séricos altos de AU pueden ser un marcador temprano de alteraciones cardiometabólicas y disfunción cardiovascular. Sin embargo, se requieren más estudios para identificar los valores y reconocer sujetos con mayor riesgo. Mientras tanto, dado que el AU está disponible en todos los niveles de atención, podría recomendarse su determinación en este tipo de pacientes y, en caso de detectar concentraciones séricas elevadas, llevar a cabo intervenciones intensivas de cambios en estilo de vida, a fin de mejorar su condición nutricia.²⁶

REFERENCIAS

1. Weihe P, Weihrauch-Blüher S. Metabolic syndrome in children and adolescents: diagnostic criteria, therapeutic options and perspectives. *Curr Obes Rep.* 2019; 8(4): 472-479.
2. Genovesi S, Giussani M, Orlando A, Battagliano MG, Nava E, Parati G. Prevention of cardiovascular diseases in children and adolescents. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019; 26(3): 191-197.
3. Bitew ZW, Alemu A, Ayele EG, Tenaw Z, Alebel A, Worku T. Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2020; 12: 93. doi: 10.1186/s13098-020-00601-8.
4. Reinehr T. Metabolic syndrome in children and adolescents: a critical approach considering the interaction between pubertal stage and insulin resistance. *Curr Diab Rep.* 2016; 16(1): 1-9.
5. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007; 8(5): 299-306.
6. Laclaustra GM, Bergua MC, Pascual CI, Lenguas C, José A. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 5: 3D-10D.
7. Saito Y, Tanaka A, Node K, Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: a clinical review. *J Cardiol.* 2020; S0914-5087(20)30415-9. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.12.013.
8. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA.* 1991; 266(21): 3008-3011.
9. Gaubert M, Bardin T, Cohen-Solal A, Diévert F, Fauvel JP, Guieu R et al. Hyperuricemia and hypertension, coronary artery disease, kidney disease: from concept to practice. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(11): 4066. doi: 10.3390/ijms21114066.
10. Davidsson P, Hulthe J, Fagerberg B, Olsson B-M, Hallberg C, Dahlöf B et al. A proteomic study of the apolipoproteins in LDL subclasses in patients with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *J Lipid Res.* 2005; 46(9): 1999-2006.
11. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016; 213: 8-14.
12. Jin M, Yang F, Yang I, Yin Y, Luo JJ, Wang H et al. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2012; 17(2): 656-669.
13. Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *Br Med J.* 1973; 1(5851): 449-451.
14. Kubota M. Hyperuricemia in children and adolescents: present knowledge and future directions. *J Nutr Metab.* 2019; 2019: 3480718. doi: 10.1155/2019/3480718.
15. Tang L, Kubota M, Nagai A, Mamemoto K, Tokuda M. Hyperuricemia in obese children and adolescents: the relationship with metabolic syndrome. *Pediatr Rep.* 2010; 2(1): e12. doi: 10.4081/pr.2010.e12.
16. Strambi M, Giussani M, Ambruzzi MA, Brambilla P, Corrado C, Giordano U et al. Novelty in hypertension in children and adolescents: focus on hypertension during the first year of life, use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring, role of physical activity in prevention and treatment, simple carbohydrates and uric acid as risk factors. *Ital J Pediatr.* 2016; 42(1): 69. doi: 10.1186/s13052-016-0277-0.
17. Orlando A, Cazzaniga E, Giussani M, Palestini P, Genovesi S. Hypertension in children: role of obesity, simple carbohydrates, and uric acid. *Front Public Health.* 2018; 6: 129.
18. Kumric M, Borovac JA, Kurir TT, Bozic J. Clinical implications of uric acid in heart failure: a comprehensive review. *Life (Basel).* 2021; 11(1): 53. doi: 10.3390/life11010053.
19. Yuan H, Yu C, Li X, Sun L, Zhu X, Zhao C, Zhang Z et al. Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(11): 4198-4207.
20. Li L, Song Q, Yang X. Lack of associations between elevated serum uric acid and components of metabolic syndrome such as hypertension, dyslipidemia, and t2dm in overweight and obese chinese adults. *J Diabetes Res.* 2019; 2019: 3175418. doi: 10.1155/2019/3175418.
21. Zhao Y, Yu Y, Li H, Li M, Zhang D, Guo D et al. The association between metabolic syndrome and biochemical markers in Beijing adolescents. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16(22): 4557. doi: 10.3390/ijerph16224557.
22. Serrano N, Ojeda CA, Gamboa-Delgado EM, Colmenares-Mejia CC, Quintero-Lesmes DC. Ácido Úrico y su asociación con los componentes del síndrome metabólico en adolescentes colombianos. *Nutr Hosp.* 2019; 36(2): 325-333.
23. Katsa ME, Ioannidis A, Sachlas A, Dimopoulos I, Chatzipanagiotou S, Rojas Gil AP. The roles of triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and uric acid as predisposing factors for metabolic syndrome in healthy children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2019; 24(3): 172-179.
24. Rocha EPAA, Vogel M, Stanik J, Pietzner D, Willenberg A, Korner A et al. Serum uric acid levels as an indicator for metabolically unhealthy obesity in children and adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2018; 90(1): 19-27.
25. Hongo M, Hidaka H, Sakaguchi S, Nakanishi K, Ichikawa M, Hirota N et al. Association between serum uric acid levels and cardiometabolic risk factors among Japanese junior high school students. *Circ J.* 2010; 74(8): 1570-1577.
26. Zurita-Cruz J, Villasis-Keever M, Manuel-Apolinar L, Damasio-Santana L, Wakida-Kusunoki GH, Padilla-Rojas M et al. Resistin/uric acid index as a prognostic factor in adolescents with obesity after lifestyle intervention. *J Pediatr.* 2020; 219: 38-42.e1.



Evaluación de satisfacción de la atención en una terapia intensiva pediátrica con presencia permanente de familiares

Evaluation of clinical care satisfaction in pediatric intensive care unit with permanent presence of parents

Paloma Vizcarra-Alvarado,* Diego Gustavo Garay-Carmona,‡ Andrés Blanco-Montero,‡ José Iglesias-Leboreiro,§ Isabel Bernardez-Zapata,¶ Lucina Gordillo-Rodríguez,* Desiree Vidaña-Pérez‡

* Residente de Pediatría, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle; ‡ Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica; § División de Pediatría y de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; ¶ Cunero fisiológico, Hospital Español. Ciudad de México, México.

RESUMEN

Introducción: la satisfacción con la atención médica recibida en pacientes pediátricos, definida como el cumplimiento a las expectativas, es un concepto subjetivo determinado por la percepción del paciente y sus familias. **Objetivo:** medir el grado de satisfacción de la atención por parte de padres de pacientes hospitalizados en una Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), la cual tiene un protocolo de presencia permanente. **Material y métodos:** estudio transversal y prospectivo. Para medir la satisfacción se utilizó el cuestionario "Picker's Pediatric Acute Care Questionnaire", el cual consta de 42 preguntas con respuestas de opción múltiple con puntaje de 0 a 100. El cuestionario se aplicó a 50 padres de pacientes al egreso de la UTIP. El análisis fue de tipo descriptivo. **Resultados:** de los 50 pacientes, 52% fue del sexo masculino y 26% menores de un año de edad. La mediana de satisfacción fue de 91 puntos (mín. 62, máx. 99). Con excepción de las secciones de "información y comunicación" (80.8 [50-100]) y el de "accesibilidad y disponibilidad" (98.2 [50-100]), en las otras cinco secciones del cuestionario se obtuvieron medianas de 100 puntos. **Conclusiones:** en este estudio, los padres de pacientes pediátricos en UTIP tuvieron alta satisfacción de la atención recibida por el personal de salud. Particularmente en la relación de los padres con el

ABSTRACT

Introduction: satisfaction with the medical care received in pediatric patients, defined as compliance with expectations, is a subjective concept determined by the perception of the patient and their families. **Parents' permanent presence of in the Pediatric Intensive Care Units (PICU) allows involvement, adherence, and greater satisfaction. Objective:** to measure the degree of parental satisfaction regarding the medical care offered to patients hospitalized in a PICU, which has a protocol for the permanent presence of parents. **Material and methods:** cross-sectional and prospective study. To measure satisfaction, the "Picker's Pediatric Acute Care Questionnaire" questionnaire was used, which consists of 42 questions with multiple choice answers, which can have a score from 0 to 100 points. The questionnaire was applied to 50 parents, at the time of patients discharge from the PICU. The analysis was descriptive. **Results:** of the 50 patients, 52% were male and 26% were younger than one year-old. Median satisfaction was 91 points (min. 62, max. 99). Except for the "Information and communication" (80.8 [50-100]) and the "Accessibility and availability" (98.2 [50-100]) sections, medians of 100 points were obtained in the other questionnaire five sections. **Conclusions:** in this study, parents of pediatric patients in the PICU were highly satisfied with the care received by

Correspondencia: Paloma Vizcarra-Alvarado, E-mail: palomavizcarra2@gmail.com

Citar como: Vizcarra-Alvarado P, Garay-Carmona DG, Blanco-Montero A, Iglesias-Leboreiro J, Bernardez-Zapata I, Gordillo-Rodríguez L et al. Evaluación de satisfacción de la atención en una terapia intensiva pediátrica con presencia permanente de familiares. Rev Mex Pediatr. 2022; 89(2): 46-51. <https://dx.doi.org/10.35366/107497>

equipo de salud, y forma de atención a los pacientes, pero no así en aspectos de información y comunicación.

Palabras clave: permanencia de padres, calidad, satisfacción de padres, Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

health personnel. Particularly in the relationship of parents with the health team, and in the caring of patients, but not in the aspects of information and communication.

Keywords: parents' presence, quality, parents' satisfaction, Pediatric Intensive Care Unit.

INTRODUCCIÓN

En el campo de la medicina, la calidad se define como el grado en el cual los servicios de salud hacia la población aumentan la probabilidad de obtener resultados deseados.¹ Existen seis principales objetivos de calidad en salud: seguridad, efectividad, atención centrada en el paciente, oportunidad de la atención, eficacia e igualdad.²

En parte, para lograr esos objetivos se requiere la comunicación, educación, atención al confort físico, soporte emocional y el involucramiento de la familia en el cuidado de los pacientes con la finalidad de proveer un adecuado servicio de calidad, que resulte satisfactorio para los usuarios. La satisfacción se define como la medida en que la atención sanitaria y el estado de salud resultante cumplen con las expectativas del usuario.³ En pacientes pediátricos, la satisfacción es un concepto subjetivo determinado por expectativas del paciente y de sus familiares. Esta satisfacción se constituye en un marco de respeto por las necesidades de los pacientes, así como la participación en la toma de decisiones y el apoyo emocional.⁴

La presencia permanente de los padres en las Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas (UTIP) permite una mayor participación en los cuidados del paciente, lo cual contribuye a incrementar la adherencia al tratamiento.⁵ En Holanda y Estados Unidos de Norteamérica, los padres tienen horarios libres de visita y pueden estar presentes durante procedimientos, lo que permite reducir el estrés ocasionado por la hospitalización.⁶⁻⁸ En cambio, en México, los horarios de visita de las UTIP están restringidos, por lo que los padres sólo permanecen junto a sus hijos por tiempos cortos, lo cual genera ansiedad en padres y pacientes.⁸⁻¹⁰ A pesar de los beneficios observados, la presencia continua de los padres durante procedimientos continúa siendo un tema controversial.¹¹

Los cuestionarios sobre satisfacción de los padres con hijos hospitalizados en las UTIP facilitan la interpretación y cuantificación objetiva de la percepción de los padres respecto a la atención recibida. Estas encues-

tas califican los cuidados brindados, constituyendo así un indicador de atención médica.^{7,12,13}

Este estudio tiene como objetivo describir la satisfacción de los padres o tutores sobre los cuidados recibidos durante su estancia en la UTIP, en la cual se permite la presencia sin restricción de los padres.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio transversal y prospectivo, realizado entre enero y diciembre de 2020, en la UTIP del Hospital Español de la Ciudad de México, el cual es una unidad médica de atención privada. La UTIP cuenta con cuatro cubículos aislados, recibe pacientes de 29 días de vida hasta 16 años, y tiene un protocolo de presencia permanente de familiares. La presencia permanente se refiere a la posibilidad de que uno de los padres, o bien, el tutor legal permanezca acompañando al paciente durante su estancia en la UTIP, sin restricción de horario.

Durante 2020 ingresaron 95 pacientes, de los cuales fueron excluidos aquéllos con estancias menores de 24 horas (n = 26), padres de pacientes que fallecieron (n = 2), o quienes tuvieron más de un internamiento durante el periodo de estudio (n = 15), así como padres que no aceptaron participar (n = 2). Al final, la muestra estuvo compuesta por 50 padres o madres.

A los padres que aceptaron participar, se les aplicó el instrumento de satisfacción en el momento del egreso del paciente de la UTIP.

Instrumento

Se utilizó el cuestionario *Picker's Pediatric Acute Care Questionnaire*, que ha sido validado en población latinoamericana (*Anexo 1*).¹³ El cuestionario consta de nueve secciones, con un total de 42 preguntas, y puede ser respondido de manera personal, o con ayuda de un entrevistador.

Las secciones son: información general del paciente (cuatro preguntas), impresión general (cuatro preguntas), accesibilidad y disponibilidad (siete preguntas),

consideración y respeto (cinco preguntas), coordinación e integración de los cuidados (cuatro preguntas), información y comunicación (cinco preguntas), relación entre padres y equipo de salud (cinco preguntas), confort físico (tres preguntas) y continuidad del cuidado (cinco preguntas). Las secciones 3 a la 7 tienen respuestas de opción múltiple; cada pregunta tiene entre tres y cinco opciones, y tienen un valor asignado entre 0 a 100 puntos. Cuando se califica una pregunta en 100 puntos es porque tiene respuestas, como “sí, claramente”, “sí, siempre”, “excelente”, o bien, “definitivamente”. Setenta y cinco puntos se obtienen con respuesta “muy buena”. Se califica con 50 puntos cuando se responde: “sí, a veces”, “probablemente”, “buena” y “sí, vagamente”. En las preguntas con cinco opciones de respuesta, la calificación de 25 puntos fue “aceptable”. Las pregun-

Tabla 1: Distribución de las características generales de la población de estudio (N = 50).

	(%)
Edad (años)	
< 1	26
1-2	12
3-6	22
7-11	20
12-16	20
Sexo	
Masculino	52
Femenino	48
Estado de salud	
Malo	8
Aceptable	32
Bueno	60
Internamientos en UTIP	
Primera vez	90
Segunda vez	6
Más de dos	4
Calidad de cuidados	
Pobre	2
Aceptable	2
Buena	4
Muy buena	20
Excelente	72
Recomendaría la UTIP	
Sí, definitivamente	94
Sí, probablemente	6
No	0
Satisfacción global, mediana (mínimo - máximo)	91 (62-99)

UTIP = Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

Tabla 2: Medianas y rangos mínimos y máximos de satisfacción por cada apartado evaluado.

Variable	Mediana (rango)
Accesibilidad y disponibilidad	98.2 (50-100)
Consideración y respeto	100 (40-100)
Coordinación e integración en los cuidados	100 (50-100)
Información y comunicación	80.8 (50-100)
Relación entre padres y equipo de salud	100 (20-100)
Confort físico	100 (33.3-100)
Continuidad del cuidado	100 (20-100)

tas con respuestas: “no”, “pobre”, “no fue organizado” o “mala” obtienen 0 puntos.

Además, como parte del instrumento se deben registrar algunas características de los pacientes y de la UTIP, que forman parte de las secciones 1 y 2, pero las respuestas no se integran en la calificación final.

Debe considerarse que, para los propósitos de este estudio, no se incluyeron datos sobre las condiciones clínicas de los pacientes.

Análisis estadístico: fue de tipo descriptivo. Los datos se presentan con frecuencias simples y porcentajes, y los valores cuantitativos en medianas, valor mínimo y máximo.

Aspectos éticos: a todos los participantes se les solicitó su consentimiento verbal para su inclusión en el estudio, señalando que su participación era voluntaria, anónima y que no incluía datos personales del paciente o su familia. El estudio fue aprobado por el departamento de investigación del Hospital Español, de la Ciudad de México.

RESULTADOS

En cuanto a los pacientes, 52% (n = 26) fue del sexo masculino y 48% (n = 24) femenino, y como se observa en la *Tabla 1*, hubo casos desde menos de un año y hasta de 16 años, pero sin algún predominio por grupo etario. La mayoría (90%) era la primera vez que se hospitalizaban en una UTIP.

También en la *Tabla 1* se muestra que los padres consideraban la salud de sus hijos como buena en 60%.

Al calificar la satisfacción global, la variación fue de 62 a 99, con una mediana obtenida de 91 puntos.

En la *Tabla 2* se desglosan los datos numéricos de satisfacción obtenidos de cada sección con sus calificaciones mínimas y máximas. Se observa que en

5/7 secciones, las medianas fueron de 100 puntos, con excepción de “información y comunicación” (80.8 [50-100]), así como de “accesibilidad y disponibilidad” (98.2 [50-100]). También se debe destacar que la variación en las calificaciones en cualquiera de las secciones fue amplia, en “relación entre padres y equipo de salud” y “continuidad del cuidado”, hubo padres que las evaluaron muy bajo (20).

Algunas de las preguntas específicas que vale la pena comentar son las siguientes. En la sección de consideración y respeto, la pregunta que obtuvo la mejor calificación fue “los médicos y enfermeras, ¿respetaron la privacidad de su hijo/a al atenderlo o hablarle?”, con 90% de respuestas afirmativas. En coordinación e integración de los cuidados, la pregunta con mejor calificación fue “¿el cuidado que recibió su hijo/a en urgencias/hospitalización fue organizado?” con 86% de respuestas como “muy organizado” (100 puntos). La sección sobre la relación entre padres y equipo de salud tuvo la pregunta “¿tenía confianza en los médicos que cuidaban a su hijo/a?” como la mejor calificada, con 94% de respuestas. Mientras que en confort físico, la pregunta “¿usted piensa que a los médicos y enfermeras les importaba calmar el dolor de su hijo/a?” fue la mejor calificada con 90% positivas, pero la peor calificada fue “¿los médicos o las enfermeras preguntaron sobre el dolor que sentía su hijo/a?” con 32% de respuestas afirmativas (50 puntos). En continuidad de cuidado, la pregunta mejor calificada fue “¿los médicos de la sala estaban informados acerca de los cuidados recibidos por su hijo/a en UTIP?”, en 92% fue afirmativa (100 puntos).

Por último, en la *Tabla 1* se debe observar que 72% de los padres calificaron la calidad de cuidados otorgados como “excelente” y 20% como “muy buena”, pero hubo dos quienes la consideraron como mala o aceptable. De esta forma, 94% de los padres definitivamente recomendaría la UTIP.

DISCUSIÓN

En este estudio se presenta el resultado de la medición de la satisfacción de los padres con los cuidados recibidos durante su estancia en una UTIP que permite la presencia sin restricción de los padres.

El cuestionario utilizado en este estudio ha sido previamente validado por Eulmesekian y colegas en 2012.¹³ En aquel estudio se describe que los apartados mejor evaluados fueron confort físico, relación entre padres y equipo de salud, accesibilidad y disponibilidad, así como consideración y respeto, resultados similares a nuestro estudio, pero se debe considerar

que la sección accesibilidad y disponibilidad no obtuvieron los mejores puntajes en nuestro estudio, ya que la mediana fue de 98.2 (50-100). También en el estudio original se obtuvo un puntaje de satisfacción general de 85.7,¹³ lo cual está por debajo de nuestros resultados (91 [62-99]); no obstante, esto podría ser explicado debido a diferencias en el cálculo del puntaje, ya que ellos calcularon promedios y no medianas. Existen otros cuestionarios aplicados a los padres y a los pacientes sobre satisfacción, como el cuestionario *Empowerment of Parents in the Intensive Care (EMPATHIC)* en Holanda e Italia, donde las variables a evaluar coinciden con las calificadas en nuestro estudio, recalando la importancia de medir la satisfacción y actuar para mejorarlas.^{7,8,10,14}

La satisfacción de los padres es una de las variables principales cuando se evalúa la calidad de la atención médica.⁷ La percepción de los padres nos indica las áreas de oportunidad para mejorar la atención.

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones. Primero, los cuestionarios fueron aplicados únicamente en una UTIP de un hospital privado, por lo cual nuestros resultados sólo podrían ser generalizables a hospitales con características similares al nuestro. Segundo, las encuestas fueron aplicadas al momento del egreso, lo que podría sobreestimar nuestros resultados, ya que los padres podrían minimizar la mala atención, por el alivio de poder retirarse y saber que su hijo o hija se encuentra fuera de peligro. Tercero, no se incluyeron a los padres de pacientes que fallecieron, lo cual también puede sesgar nuestros resultados hacia un mejor puntaje. Por último, no se incluyeron datos clínicos, lo cual impide conocer si la enfermedad, motivo de ingreso o tiempo de estancia en la UTIP podrían modificar los resultados obtenidos.

CONCLUSIONES

En este estudio, los padres de pacientes pediátricos en UTIP tuvieron alta satisfacción con la atención recibida por el personal de salud. Particularmente en la relación de los padres con el equipo de salud, y forma de atención a los pacientes, pero no así en aspectos de información y comunicación.

REFERENCIAS

1. American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management, American Academy of Pediatrics Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Hodgson ES, Simpson L, Lannon CM. Principles for the development and use of quality measures. *Pediatrics*. 2008; 121(2): 411-418.

2. Latour JM, Hazelzet JA, van der Heijden AJ. Parent satisfaction in pediatric intensive care: A critical appraisal of the literature. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(5): 578-584.
3. Massip Pérez C, Llantá-Abreu MDC, Peña-Fortes M, Infante Ochoa A. The evaluation of health satisfaction: a challenge for quality. *Rev Cubana Salud Pública*. 2008; 34(4).
4. Latour JM, van Goudoever JB, Hazelzet JA. Parent Satisfaction in the Pediatric ICU. *Pediatr Clin North Am*. 2008; 55(3): 779-790.
5. Grol R. Improving the quality of medical care: building bridges among professional pride, payer profit, and patient satisfaction. *JAMA*. 2001; 286(20): 2578-2585.
6. Angel Solà J, Sagué Bravo S, Parra Cotanda C, Trenchs Sainz de la Maza V, Luaces Cubells C. ¿Ha aumentado la presencia de los padres durante los procedimientos invasivos en urgencias en los últimos años? *Anales de Pediatría*. 2015; 82(1): 6-11.
7. Latour JM, van Goudoever JB, Duivenvoorden HJ, Albers MJ, van Dam NA, Dullaart et al. Construction and psychometric testing of the EMPATHIC questionnaire measuring parent satisfaction in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2011; 37(2): 310-318.
8. Coulter A, Cleary PD. Patients' experiences with hospital care in five countries. *Health Aff (Millwood)*. 2001; 20(3): 244-252.
9. Powers KS, Rubenstein JS. Family presence during invasive procedures in the pediatric intensive care unit: a prospective study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999; 153(9): 955-958.
10. Desai AD, Zhou C, Stanford S, Haaland W, Varni JW, Mangione-Smith RM. Validity and responsiveness of the pediatric quality of life inventory (PedsQL) 4.0 generic core scales in the pediatric inpatient setting. *JAMA Pediatr*. 2014; 168(12): 1114-1121.
11. Latour JM, Haines C. Families in the ICU: do we truly consider their needs, experiences and satisfaction? *Nurs Crit Care*. 2007; 12(4): 173-174.
12. McPherson ML, Sachdeva RC, Jefferson LS. Development of a survey to measure parent satisfaction in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000; 28(8): 3009-3013.
13. Eulmesekian PG, Peuchot V, Pérez A. Satisfacción de los padres de los pacientes en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(2): 113-119.
14. Wolfler A, Giannini A, Finistrella M, Salvo I, Calderini E, Frasson G et al. EMpowerment of PARENTS in The Intensive Care Questionnaire: Translation and Validation in Italian PICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18(2): e77-e85.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.

Anexo 1: Apartados del cuestionario "Picker's Pediatric Acute Care Questionnaire" con sus preguntas correspondientes.

1. Información general del niño/a

- 1.1 Edad*
- 1.2 Sexo*
- 1.3 ¿Cómo calificaría la salud de su hijo/a?
- 1.4 ¿Cuántas veces estuvo su hijo/a internado en UTIP?

2. Impresión general

- 2.1 ¿Sintió que los médicos y enfermeras que atendían a su hijo/a comprendían su enfermedad y su tratamiento?
- 2.2 ¿Cómo calificaría la política sobre permanencia y visitas?
- 2.3 En general, ¿cómo calificaría los cuidados recibidos?
- 2.4 Basado en la atención recibida ¿recomendaría este hospital a familiares y amigos?

3. Accesibilidad y disponibilidad

- 3.1 ¿Los médicos eran accesibles para responder sus preguntas?
- 3.2 ¿Cómo calificaría la accesibilidad de los médicos?
- 3.3 ¿Las enfermeras eran accesibles para responder sus preguntas?
- 3.4 ¿Cómo calificaría la accesibilidad de las enfermeras?
- 3.5 En su opinión, ¿su hijo/hija recibió los cuidados que necesitaba?
- 3.6 Cuando usted solicitó ayuda del médico o de la enfermera, ¿la respuesta fue lo suficientemente rápida?
- 3.7 ¿Su hijo/a recibió todas las interconsultas que necesitaba?

4. Consideración y respeto

- 4.1 ¿Cómo calificaría la cortesía de los médicos?
- 4.2 ¿Cómo calificaría la cortesía de las enfermeras?
- 4.3 ¿Cómo calificaría la cortesía del resto del personal?
- 4.4 Los médicos y enfermeras, ¿respetaron la privacidad de su hijo/a al atenderlo o hablarle?
- 4.5 ¿Su hijo fue tratado con dignidad y respeto?

5. Coordinación e integración de los cuidados

- 5.1 ¿El cuidado que recibió su hijo/a en urgencias/hospitalización fue organizado?
- 5.2 ¿El traslado de su hijo/a UTIP se realizó de manera organizada?
- 5.3 ¿Tuvo que esperar mucho tiempo hasta que su hijo/a fue internado?
- 5.4 ¿Cómo calificaría el trabajo conjunto de médicos y enfermeras?

6. Información y comunicación

- 6.1 En su opinión, ¿cree que recibió suficiente información sobre la enfermedad y el tratamiento de su hijo/a?
- 6.2 Cuando realizó preguntas a los médicos, ¿recibió respuestas que pudo comprender?
- 6.3 Cuando realizó preguntas a las enfermeras, ¿recibió respuestas que pudo comprender?
- 6.4 ¿Cuánta información recibió sobre la enfermedad y el tratamiento de su hijo/a?
- 6.5 Esta información ¿fue transmitida a su hijo/a de tal manera que él/ella pudiera comprenderla?

7. Relación entre padres y equipo de salud

- 7.1 ¿Tenía confianza en los médicos que cuidaban a su hijo/a?
- 7.2 ¿Los médicos escuchaban sus comentarios y sugerencias?
- 7.3 ¿Tenía confianza en las enfermeras que cuidaban a su hijo/a?
- 7.4 ¿Las enfermeras escuchaban sus comentarios y sugerencias?
- 7.5 ¿Hubiera deseado mayor participación en la toma de decisiones relacionadas con los cuidados recibidos por su hijo/a?

8. Confort físico

- 8.1 ¿Los médicos o las enfermeras preguntaron sobre el dolor que sentía su hijo/a?
- 8.2 Si usted o su hijo/a solicitaban remedios para calmar el dolor, ¿los médicos o enfermeras respondían rápidamente a su pedido?
- 8.3 ¿Usted piensa que a los médicos y enfermeras les importaba calmar el dolor de su hijo/a?

9. Continuidad del cuidado

- 9.1 ¿Los médicos de la sala estaban informados acerca de los cuidados recibidos por su hijo/a en UTIP?
- 9.2 ¿Le informaron sobre los posibles efectos adversos de la medicación que su hijo/a tenía que recibir al salir de UTIP?
- 9.3 ¿Le informaron sobre las actividades que su hijo/a podía o no realizar al salir de UTIP?
- 9.4 ¿Le informaron sobre señales de alarma relacionadas con la enfermedad de su hijo que usted tenía que conocer al salir de UTIP?
- 9.5 ¿Le enseñaron lo que usted necesitaba saber sobre cómo continuaban los cuidados al salir de UTIP?

* Preguntas con variables categóricas sin puntaje asociado a las respuestas.



Prevalencia de parasitosis en niños que acuden a guarderías en la Ciudad de México

Prevalence of parasitosis in children who attend to daycare centers in Mexico City

Daniela Medina-García,* José Iglesias-Leboreiro,‡ Isabel Bernárdez-Zapata,‡ Mario Enrique Rendón-Macías§

* Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle; ‡ Departamento de Pediatría y Neonatología, Hospital Español de México; § Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Panamericana. Ciudad de México, México.

RESUMEN

Introducción: la parasitosis intestinal es un problema de salud pública. **Objetivo:** estimar la prevalencia de parasitosis intestinal en niños de dos meses a seis años de edad asistentes a guarderías en la Ciudad de México. **Material y métodos:** estudio transversal y retrospectivo, realizado entre noviembre de 2019 y febrero de 2020 en una población total de 801 niños, asistentes a cuatro guarderías. Se analizaron los estudios de coproparasitoscópico que se solicitan anualmente. **Resultados:** la prevalencia para parasitosis intestinal fue de 19.1% (153/801), pero fue más alta en niños de tres años (56/151, 37.1%), y en desnutridos (18/21, 85.7%). El parásito preponderante fue *Blastocystis hominis* (45%), seguido de *Endolimax nana* (20.3%) y *Giardia lamblia* (10.5%). **Conclusión:** en comparación con otros estudios, la prevalencia de parasitosis en niños que asisten a guarderías fue baja. Existen factores, como la edad y el estado de nutrición, que modifican la prevalencia.

Palabras clave: parasitosis intestinal, guardería, *Blastocystis hominis*, preescolares, prevalencia.

ABSTRACT

Introduction: intestinal parasitic infections are a public health problem. **Objective:** to estimate the prevalence of intestinal parasitosis in children from two months to six years of age attending daycare centers in Mexico City. **Material and methods:** cross-sectional and retrospective study, carried out between November 2019 and February 2020 in a population of 801 children, attending four daycare centers. Coproparasitoscopic studies requested annually were analyzed. **Results:** the prevalence for intestinal parasitosis was 19.1% (153/801), but it was higher in ≤ 3 years old (56/151, 37.1%), and in malnourished children (18/21, 85.7%). The most frequent parasite was *Blastocystis hominis* (45%), followed by *Endolimax nana* (20.3%) and *Giardia lamblia* (10.5%). **Conclusion:** compared to previous studies, the prevalence of parasitosis in children attending daycare centers was low. Factors, such as age and nutritional status, can modify the prevalence.

Keywords: intestinal parasitosis, daycare centers, *Blastocystis hominis*, preschoolers, prevalence.

INTRODUCCIÓN

Las parasitosis intestinales continúan afectando a la población infantil, a pesar de los notables avances en el diagnóstico, tratamiento y medidas preventivas, alterando su crecimiento y desarrollo.¹ En México, con base en el Instituto Nacional de Estadística y Geografía,

entre 2009 y 2018 se registraron 28,591 defunciones por enfermedades intestinales y del aparato digestivo, de los cuales un porcentaje no determinado se debe a parasitosis.^{2,3}

La parasitosis o enfermedad parasitaria sucede cuando los parásitos encuentran en el hospedero las condiciones favorables para su anidamiento, desarrollo,

Correspondencia: Daniela Medina-García, E-mail: danycesar25@gmail.com

Citar como: Medina-García D, Iglesias-Leboreiro J, Bernárdez-Zapata I, Rendón-Macías ME. Prevalencia de parasitosis en niños que acuden a guarderías en la Ciudad de México. Rev Mex Pediatr. 2022; 89(2): 52-57. <https://dx.doi.org/10.35366/107498>

multiplicación y virulencia. En la mayoría de los casos, los parásitos ingresan por la ingestión de quistes de protozoos, huevos o larvas portados que están contenidos en alimentos o agua contaminada; existen otros parásitos, cuyas larvas penetran por vía transcutánea desde el suelo. Las parasitosis son más frecuentes durante la infancia porque hay más oportunidades de contacto. El saneamiento ambiental deficiente (casas con piso de tierra, ausencia de agua potable y desagüe, presencia de basura a cielo abierto), y hábitos higiénicos inadecuados (jugar con tierra, no lavarse las manos antes de comer o después de evacuar) propician las parasitosis intestinales.⁴

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que 20-30% de los latinoamericanos están infectados por parásitos, pero en las zonas con mayor pobreza la cifra puede aumentar hasta 50%.⁵ De acuerdo con el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica para el año 2019 en México la incidencia de enfermedades parasitarias en niños < 9 años fue de 35%. Para ese mismo año, la OMS señaló que alrededor de 1,000,000,000 de niños en el mundo requirieron tratamiento preventivo para helmintiasis y en México poco más de 19,000,000.⁶ De no ser tratadas, estas infecciones pueden durar largo tiempo alterando la condición nutricional (incluyendo anemia), y el desarrollo motor-cognitivo.⁷

Existen estudios previos realizados en México sobre la frecuencia de parasitosis. Por ejemplo, en 1998 en 32 comunidades marginadas de Chiapas la prevalencia de parasitosis intestinal fue de 68% en 776 niños de uno a 14 años; los parásitos más frecuentes fueron: *Entamoeba histolytica*/*E. dispar* 51.2%, *Giardia lamblia* 18.3% y *Ascaris lumbricoides* 14.5%.⁸ En el año 2000 en Cazulco, ubicado en la Alcaldía Magdalena Contreras de la Ciudad de México, la cual tiene asentamientos humanos irregulares, la frecuencia de las parasitosis intestinales en < 14 años fue de 100% para protozoos y helmintos, por tipo específico los principales fueron giardiasis (29.9%), *Entamoeba histolytica* (7.2%), *Ascaris lumbricoides* (9%).⁹ En 2005 en la periferia de la ciudad de Durango en 191 niños < 5 años, con viviendas hechas primordialmente de madera, cartón o lámina de cartón, sin red de drenaje y agua potable, la prevalencia resultó en 38.4%, siendo *Giardia lamblia* (44.3%) y *Entamoeba histolytica* (41%) los más frecuentes.¹⁰ Por su parte, en un análisis realizado de los años de 1990 a 2010 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se informó que de un total de 211,600 muestras, 37.7% fueron positivas, con la siguiente frecuencia: *Blastocystis hominis* (21.8%), *Giardia lamblia* (17.3%), *Cryptosporidium sp.* (5.4%) y *Entamoeba histolytica*

(3.9%). Además, se encontraron parásitos considerados comensales como *Endolimax nana* (18.6%) y *Entamoeba coli* (16.4%).¹¹ En el año 2020 en Unión Juárez, Chiapas en un estudio en guarderías rurales se determinó una prevalencia de parasitosis intestinal de 76% tanto por helmintos (*Ascaris lumbricoides* en 16% y *Trichuris trichiura* en 10%) como por protozoarios (*Entamoeba histolytica* en 64% y *Blastocystis hominis* en 10%).¹²

Hasta la fecha son pocos los estudios realizados en zonas urbanas, por lo que esta investigación tuvo como objetivo describir la frecuencia de parasitosis en guarderías de la Ciudad de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal y descriptivo realizado en cuatro guarderías de la Universidad Nacional Autónoma de México, las cuales están ubicadas en diferentes zonas geográficas de la Ciudad de México, en el periodo de noviembre de 2019 a febrero de 2020, con una población total de 801 niños. En estas guarderías se atienden niños entre dos meses y seis años de edad, quienes asisten de 7:00 a.m. a 15:00 pm. Durante la estancia se les ofrece desayuno, comida y colación, que son preparados en las mismas guarderías.

Los datos sobre parasitosis se obtuvieron a partir del Programa de Salud de las Guarderías, en el cual se estipula que todos los niños, al menos una vez al año, deben tener estudios de laboratorio, incluyendo coproparasitoscópico (en serie de tres). Previo consentimiento del servicio médico de las guarderías, se registraron los resultados de los estudios coproparasitoscópicos, los cuales se efectúan en diferentes laboratorios privados certificados; sin embargo, la forma de detección de las parasitosis es distinta: técnica directa, técnica de flotación como el método de Faust, técnica de sedimentación, técnicas de concentración de Ritchie (formol-éter), métodos de recuento, tinción con Lugol, o bien tinción de Ziehl-Neelsen para *Giardia* y *Cryptosporidium*.

Para los propósitos de este estudio, además del resultado de coproparasitoscópico, de cada niño se recabó su edad, sexo, peso y talla (estos últimos son medidos por el personal de salud de cada guardería, en báscula digital con estadímetro marca Seca modelo 769, báscula pediátrica Seca modelo 354 y tallímetro portátil marca Seca 210). También se registró el estado nutricional de acuerdo con el índice peso para la talla (P/T) para menores de dos años, y el índice de masa corporal (IMC) en mayores de dos años. Con los resultados de estos índices, cada niño fue clasificado

con las gráficas de crecimiento de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades del año 2000,¹³ con desnutrición (inferior al percentil 10), peso normal (percentil 10-85), sobrepeso (percentil 85-95), o con obesidad (superior al percentil 95).¹⁴

Los parásitos considerados como patógenos fueron: *Ancylostoma*, *Necator americanus*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura*; cestodos: *Hymenolepis nana* o *Taenia spp.*; protozoarios: *Blastocystis spp.*, *Blastocystis coli*, *Cryptosporidium spp.*, *Cyclospora cayetanensis*, *Entamoeba coli*, *Entamoeba dispar*, *Entamoeba histolytica*, *Endolimax nana* y *Giardia lamblia*.

Análisis estadístico: los resultados se presentan con tasas de prevalencia por 100 niños con sus respectivos intervalos de confianza al 90% (IC90%). Las prevalencias fueron desglosadas por sexo, edad y estado nutricional. El análisis y las gráficas se realizaron con el paquete Prism 9®.

Aspectos éticos: el estudio fue aprobado por el Departamento de Servicios Médicos de las Guarderías de la UNAM, la información fue anónima y confidencial.

RESULTADOS

Del total de 801 niños, 153 presentaron algún tipo de parasitosis intestinal, con lo cual se estimó una prevalencia de 19.1% IC_{90%} 16.5-21.9. Esta prevalencia fue 3.2% más frecuente en varones (20.7, IC_{90%} 17-24) en comparación con las mujeres (17.5, IC_{90%} 14-21).

Como se muestra en la **Figura 1**, las tasas de prevalencia aumentaron en los primeros tres años de edad (primer año = 19.1% IC_{90%} 14-26, segundo = 25.8% IC_{90%} 19-33, tercero = 37.1% IC_{90%} 31-44), pero las tasas disminuyen en los niños de cuatro, cinco y seis años

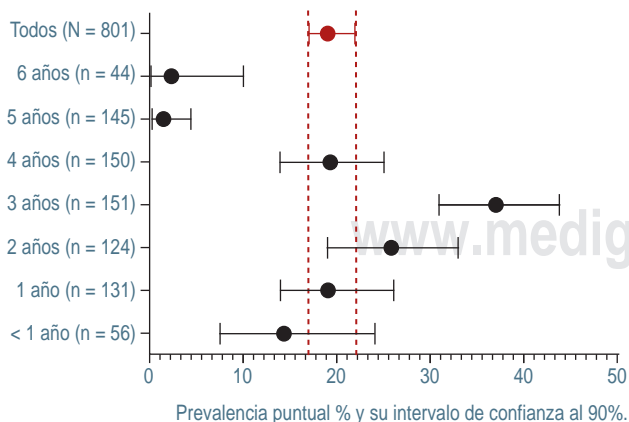


Figura 1: Prevalencia de parasitosis de acuerdo con la edad.

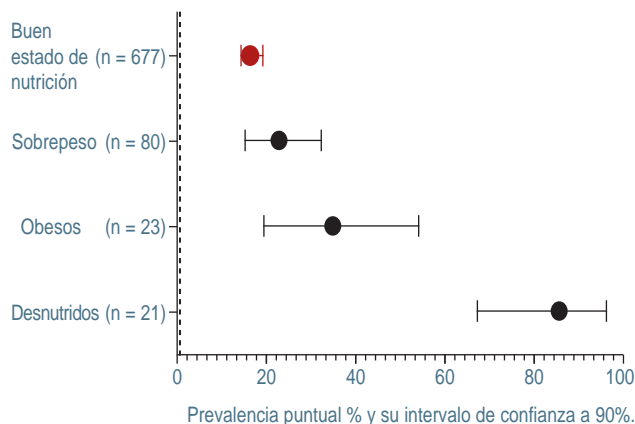


Figura 2: Prevalencia de parasitosis de acuerdo a la condición nutricional (N = 801).

de edad (19.3%, IC_{90%} 14-25, 1.4% IC_{90%} 0.2-4.3 y 2.3% IC_{90%} 0.1-10.0, respectivamente).

Al analizar las prevalencias en relación con el estado nutricional (**Figura 2**), se determinó que fue mayor en los niños desnutridos (85.7% IC_{90%} 67-96) que en los de peso normal (16.1% IC_{90%} 14-19). Además, en los niños con sobrepeso y obesidad la prevalencia fue un poco mayor que en los de peso normal (22.5% IC_{90%} 15-32 y 34.8% IC_{90%} 19-54, respectivamente).

En la **Figura 3** se muestra la relación entre el tipo de parásito y el estado nutricional, observando que no hay diferencia de la frecuencia en los distintos parásitos. En todos los estratos predominó *Blastocystis hominis* (43.7%) seguido de *Endolimax nana* (16.6%), pero se debe tomar en cuenta que *Giardia lamblia* no se detectó en los niños con sobrepeso, y *Taenia solium* solamente se identificó en los desnutridos.

En la **Figura 4** se presenta la relación de estos parásitos por grupos de edad. En todos los grupos predominó *Blastocystis*, pero *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica* sólo se detectó en > 1 año, mientras que *Enterobius vermicularis* sólo se identificó en el grupo de menos de un año de edad.

DISCUSIÓN

En este estudio, la prevalencia de parasitosis en niños que son atendidos en guarderías fue de 19.1%, valor más bajo que los datos reportados previamente en otros estudios en la República mexicana, ya que varían de 37 a 100%.⁹⁻¹² Esta baja prevalencia podría explicarse por el Programa de Salud de las Guarderías, el cual promueve la revisión anual de parasitosis por medio de estudios de laboratorio. Esto es obligatorio

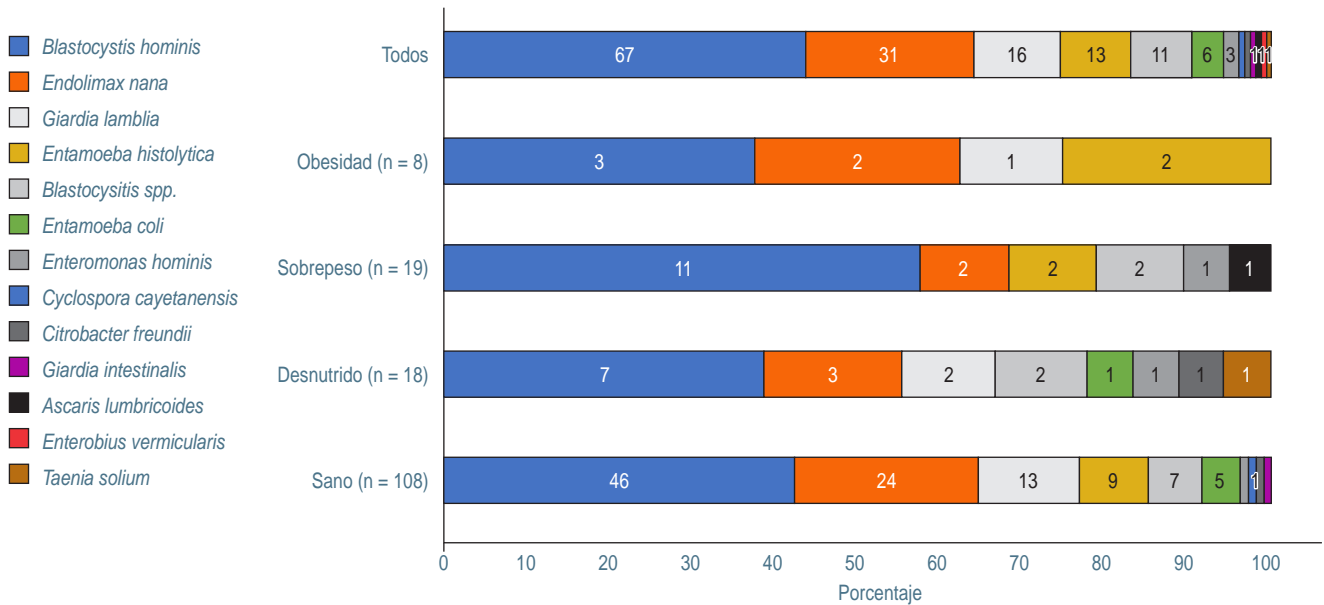


Figura 3: Relación entre el tipo de parásito y el estado nutricional.

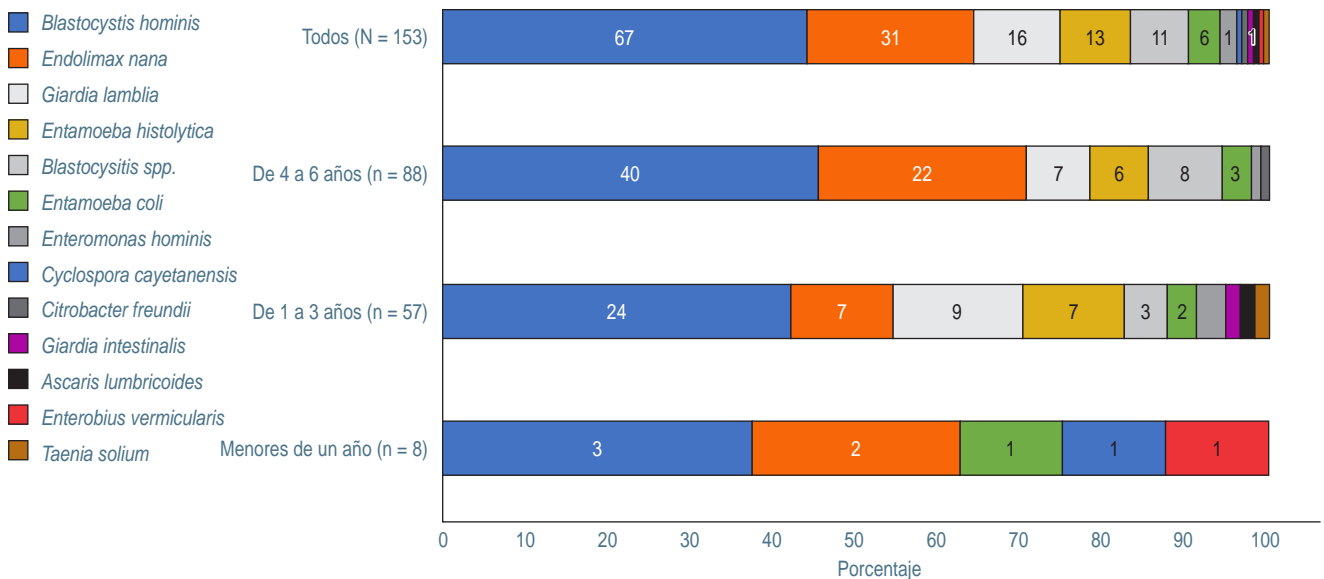


Figura 4: Relación entre el tipo de parásito según los grupos de edad.

para todo niño y, cuando existe un resultado positivo se otorga tratamiento. También las condiciones de higiene dentro de las guarderías se vigilan durante todo el año. Sin embargo, no podemos olvidar que los niños pasan la mayor parte del tiempo en sus domicilios, y que las condiciones en sus casas pueden no ser ideales. Por lo anterior, contrario a lo referido por

Morales-Espinoza,⁸ consideramos que las guarderías no son, por sí mismas, un factor de riesgo de presentar parasitosis.

Con relación al sexo, encontramos mayor prevalencia de parasitosis en los varones, pero la diferencia no fue significativa, lo cual ya había sido documentado en otras partes del mundo.¹⁵⁻¹⁷

Un factor asociado a la parasitosis es la edad de los niños, en particular los preescolares. En este grupo detectamos que poco más de la tercera parte (37.1%) la padece. En 2011 en Venezuela también se observó este porcentaje.¹⁸ Diversas explicaciones para que ocurran parasitosis en esta edad incluyen la inmadurez inmunológica, escaso desarrollo de hábitos higiénicos, alta curiosidad con ingesta de objetos, alimentos sin condiciones apropiadas de higiene o el hábito de morderse las uñas. De ahí que, a esta edad la vigilancia, supervisión y educación son fundamentales para la prevención de las parasitosis.

Otro factor asociado a parasitosis es el estado nutricional. En este estudio el dato más relevante fue la alta prevalencia (85.7%; IC_{90%} 67-96) y la variedad de parásitos en los niños desnutridos. Es conocido que las parasitosis promueven y perpetúan las alteraciones nutricionales debido a la afectación directa de la mucosa intestinal y sus funciones de absorción y digestión.¹⁹

Con respecto a los parásitos detectados, el protozoario *Blastocystis hominis* fue el más frecuente (43.8%), seguido del protozoario *Endolimax nana* en 20.3% y *Giardia lamblia* en 10.5%. En estudios previos en México las tasas varían de 4.0 a 62%,⁸⁻¹² donde *Blastocystis hominis* es el que también predomina. En 2008 este parásito alcanzó 90%²⁰ en el estado de Guerrero y ese mismo año en Teximalpa, Huayacocotla, Veracruz también se encontró una prevalencia de 80% en 100 niños de seis a 14 años. Asimismo en otras partes del mundo, la blastocistosis ha mostrado frecuencias elevadas.²¹ Sin embargo, se debe tomar en cuenta que aún se discute si es o no comensal, dado que muchos pacientes se encuentran asintomáticos, y sólo algunos manifiestan síntomas inespecíficos como dolor abdominal, náuseas, vómitos, fatiga, flatulencia, anorexia, tenesmo, constipación, prurito anal, sangre en heces, entre otros.²²

Los resultados de este estudio deben contextualizarse en función de sus limitaciones. Dado que es un estudio transversal, no refleja el comportamiento durante todo un año; otro aspecto es que los coproparasitoscópicos fueron realizados en diferentes laboratorios y con diferentes técnicas. Tanto la población estudiada como las guarderías elegidas pueden no reflejar lo que ocurre en otras guarderías. Como fortalezas de este estudio se puede mencionar que se analizó a todos los niños que son atendidos en las guarderías, y que las mediciones antropométricas para evaluar el estado de nutrición están estandarizadas.

CONCLUSIONES

La prevalencia de parasitosis es baja en niños que asisten a guarderías donde se vigilan las medidas de higiene y se evalúa continuamente esta condición. En niños menores de tres años, las alteraciones en el estado de nutrición pueden hacer sospechar la presencia de parasitosis intestinal.

AGRADECIMIENTOS

Al personal de las guarderías involucradas por su apoyo y tiempo.

REFERENCIAS

1. Vásquez-Ochoa L. Parasitosis y antiparasitarios en niños. *Medicina UPB*. 2019; 38(1) 46-56.
2. *Veinte principales causas de enfermedad en el grupo de 1 a 4 años*. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. 2019. [Consultado 17 Nov 2021] Disponible en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/principales_nacional.html
3. Arellano S. *Cuatro causas de mortalidad en la niñez que deben darnos vergüenza*. [Consultado 17 Nov 2021] Disponible en: <https://www.mexicosocial.org/cuatro-causas-de-mortalidad-en-la-ninez-que-deben-darnos-verguenza/>
4. Flores-Cruz U, Franco-Escobar LG, Orozco-Cerón N, Trejo-Reyes II, Tlazola-Blancas RY, Barragán-López N et al. Enfermedades parasitarias dependientes de los estilos de vida. *JONNPR*. 2018; 3(6): 389-411.
5. Sandoval NJ. Parasitosis intestinal en países en desarrollo. *Rev Med Hondur*. 2012; 80 (3): 89.
6. Soil-transmitted Helminthiasis. Number of children (Pre-SAC and SAC) requiring preventive chemotherapy for soil-transmitted helminthiasis. World Health Organization 2019. [Consulted 07 July 2021] Available in: https://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/sth/sth.html
7. Carrilho-Galvao F, Da Costa-Gileno M, Olivi-Malta J, Vicentini V, Anibal F. Anemia in patients with intestinal parasitic infection. *Rev Ibero-Latinoam Parasitol*. 2011; 70(2): 206-211.
8. Morales-Espinoza EM, Sánchez-Pérez HJ, García-Gil MM, Vargas-Morales G, Méndez-Sánchez JD, Pérez-Ramírez M. Intestinal parasites in children, in highly deprived areas in the border region of Chiapas, México. *Salud Pública de México*. 2003; 45(5): 379-388. doi: 10.1590/s0036-36342003000500008.
9. Sánchez-Vega JT, Tay-Zavala J, Robert-Guerrero L, Romero-Cabello R, Ruíz-Sánchez D, Rivas-García C. Frecuencia de parasitosis intestinales en asentamientos humanos irregulares. *Rev Fac Med UNAM*. 2000; 43(3): 80-83.
10. Avila-Rodríguez A, Avila-Rodríguez EH, Avila-Pérez M, Araujo-Contreras JM, Rivas-Avila E. Parasitosis intestinal y factores asociados, en niños menores de 5 años en cuatro asentamientos humanos irregulares de la ciudad de Durango, Méx. *Enlaces Académicos*. 2010; 3(1): 15-27.
11. Tapia-Romero R, Martínez-Méndez LG, Dávila-Solís BL, López-Martínez B, Parra-Ortega I. Transición parasitaria: experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel (1990-2010). *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015; 72(3): 174-180.
12. Mazariego-Arana MÁ, Alejandro-Gaspar MR, Ramírez-Aguilar FJ, Trujillo-Vizuet MG. Prevalencia de parasitosis intestinal en niños

- de guarderías rurales en Chiapas. *Enf Infec Microbiol.* 2020; 40(2): 43-46.
13. Growth charts - clinical growth charts [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention; 2017. [Consulted 07 July 2021] Available in: https://www.cdc.gov/growthcharts/who_charts.htm
 14. Kaufer-Horwitz M, Toussaint G. Indicadores antropométricos para evaluar sobrepeso y obesidad en pediatría. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2008; 65: 502-516.
 15. Shrestha BK, Tumbahangphe M, Shakya J, Rai A, Dhakal K, Dhungana B et al. Prevalence and related risk factors of intestinal parasitosis among Private School-Going Pupils of Dharan Submetropolitan City, Nepal. *J Parasitol Res.* 2021; 1-10. Available in: <https://doi.org/10.1155/2021/6632469>
 16. Alsubaie AS, Ahmed A, Eltigani O, Latifa A, Abdulsalam Q, Al-Mejhafi, Faiz A. Pattern of parasitic infections as public health problem among school children. A comparative study between rural and urban areas. *J Taib Univer Med Sci.* 2016; 11(1): 13-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtumed.2015.10.006>
 17. Solano-Barquero M, Montero-Salguero A, León-Alán D, Santamaría-Ulloa C, Mora AM, Reyes-Lizano L. Prevalence of parasitosis in children aged 1 to 7 years in vulnerable condition in the South Central Region of Costa Rica. *Acta Med Costarric.* 2018; 60(2): 19-29.
 18. Amaro M, Salcedo D, Uris MK, Valero K, Vergara MT, Cárdenas E et al. Parasitosis intestinales y factores de riesgo en niños: Ambulatorio urbano tipo II Dr. Agustín Zubillaga, Barquisimeto Lara. *Arch Venez Puer Ped.* 2011; 74(2): 10-16.
 19. Gaviria LM, Soscue D, Campo-Polanco LF, Cardona-Arias J, Galván-Díaz AL. Prevalencia de parasitosis intestinal, anemia y desnutrición en niños de un resguardo indígena Nasa, Cauca, Colombia 2015. *Rev Fac Nac Sal Pub.* 2017; 35(3): 390-399.
 20. Rodríguez E, Mateos B, González JC, Aguilar Y, Alarcón E, Mendoza A et al. Transición parasitaria a *Blastocystis hominis* en niños de la zona centro del estado de Guerrero, México. *Parasitol Latinoam.* 2008; 63(1-4): 20-28.
 21. Martínez-Barbosa I, Gutiérrez-Quiroz M, Ruiz-González L, Ruiz-Herández AL, Gutiérrez-Cárdenas EM, Gaona E. *Blastocystis hominis* y su relación con el estado nutricional de escolares en una comunidad de la Sierra de Huayacocotla, Veracruz, México. *Rev Biomed.* 2010; 21(2): 77-84.
 22. Muñoz V, Frade C. *Blastocystis hominis*: parásito enigmático. *Cuad Hosp Clin.* 2005; 50(1): 80-87.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.



Problemas oculares en pacientes con discapacidad auditiva neurosensorial

Ocular problems in patients with neurosensory hearing impairment

Nora Lucía Oliva-Castillo,* Martín Arturo Zimmermann-Paiz,* Ana Marissa Ordóñez-Rivas,*
Nancy Carolina Quezada-Del Cid,* Verónica Yaneth Burgos-Elías,* Evelyn del Busto-Wilhelm*

* Benemérito Comité Pro-Ciegos y Sordos de Guatemala. Hospital de Ojos y Oídos "Dr. Rodolfo Robles Valverde". Instituto de Ciencias de la Visión. Unidad de Oftalmología Pediátrica, Estrabismo y Neuro-Oftalmología "Dra. Ana María Illescas Putzeys", Ciudad de Guatemala, Guatemala.

RESUMEN

Objetivo: identificar la frecuencia y tipo de problemas oculares en pacientes pediátricos con sordera neurosensorial en un centro de referencia nacional para problemas auditivos de Guatemala. **Material y métodos:** estudio observacional, transversal y prospectivo, con 24 pacientes menores de 14 años con sordera neurosensorial. Todos fueron sometidos a un examen oftalmológico completo. **Resultados:** la edad varió entre dos y 13 años, y la mayoría fue del sexo masculino (n = 17, 70.8%). Del total, 15 pacientes (62.5%) presentaron problemas oculares, de los cuales, 11 evidenciaron defectos refractivos, seis estrabismo, además de seis pacientes con hallazgos menores en el segmento anterior y anexos oculares. **Conclusión:** los niños con sordera neurosensorial presentan problemas oculares que requieren identificación y tratamiento, por lo que se recomienda realizar evaluación oftalmológica lo más pronto posible.

Palabras clave: discapacidad auditiva, sordera neurosensorial, defectos refractivos, estrabismo, niños, adolescentes.

ABSTRACT

Objective: to identify the frequency and type of ocular problems in pediatric patients with sensorineural deafness, in a national reference center for hearing problems in Guatemala. **Material and methods:** cross-sectional and prospective study carried out in 24 patients younger than 14 years with sensorineural hearing loss. All patients underwent a complete ophthalmologic examination. **Results:** age ranged from two to 13 years, and most were male (n = 17, 70.8%). Of the total, 15 patients (62.5%) presented ocular problems; of which, 11 patients presented refractive defects, six strabismus, and six minor findings in the anterior segment and in ocular adnexa. **Conclusion:** children with sensorineural deafness have ocular problems that require identification and treatment, so it is recommended to perform an ophthalmological evaluation as soon as possible.

Keywords: hearing impairment, sensorineural deafness, refractive errors, strabismus, children, adolescents.

INTRODUCCIÓN

La discapacidad auditiva es el déficit sensorial más común. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) afecta alrededor de 5% de la población mundial,

para un total estimado de 466 millones, de los cuales 34 millones son niños.^{1,2} En Guatemala se considera que 4.6% de la población sufre discapacidad auditiva, de los cuales 6% son niños, y la mayoría no tiene acceso a rehabilitación, capacitación o empleo.^{3,4}

Correspondencia: Nora Lucía Oliva-Castillo, E-mail: noraolivacastillo@hotmail.com

Citar como: Oliva-Castillo NL, Zimmermann-Paiz MA, Ordóñez-Rivas AM, Quezada-Del Cid NC, Burgos-Elías VY, del Busto-Wilhelm E. Problemas oculares en pacientes con discapacidad auditiva neurosensorial. Rev Mex Pediatr. 2022; 89(2): 58-62. <https://dx.doi.org/10.35366/107499>

Las personas con discapacidad auditiva tienen una percepción del mundo visual diferente a quienes tienen audición normal, por las adaptaciones que realizan debido a su discapacidad.⁵ Por esta razón, se han creado protocolos de tamizaje visual en niños con discapacidad auditiva tanto para maximizar su capacidad visual como para disminuir los problemas sociales y educacionales a los que se enfrentan.⁶⁻⁸

En estudios previos se ha documentado mayor frecuencia de anomalías oftalmológicas en niños con discapacidad auditiva en comparación con sus pares sanos.⁷⁻⁹ Las alteraciones más comunes son defectos refractivos y anomalías de la visión binocular, incluso en niños con discapacidad auditiva no complicada.⁵ Con esta información, resulta clara la necesidad de realizar tamizaje oftalmológico en niños con discapacidad auditiva para tratar de lograr un neurodesarrollo. Se debe recordar que 80% del conocimiento se adquiere visualmente y 13% a través de la audición.^{8,10}

Este estudio tuvo como objetivo describir la frecuencia de problemas oculares en pacientes pediátricos con pérdida auditiva neurosensorial que son atendidos en un centro nacional de referencia para problemas auditivos en Guatemala.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre febrero de 2019 y febrero de 2020 se realizó un estudio observacional, transversal y prospectivo en una unidad de oftalmología pediátrica, estrabismo y neuro-oftalmología de un centro de referencia nacional para problemas auditivos en la ciudad de Guatemala. En esta unidad se atienden pacientes privados por oftalmólogos pediatras.

Se solicitó al departamento de audiología que se refirieran para evaluación oftalmológica todos los casos nuevos de sordera neurosensorial de menores de 14 años. De acuerdo con la OMS, la pérdida auditiva neurosensorial se clasificó en decibeles (dB), en leve (26-40 dB), moderada (41-60 dB), severa (61-80 dB) y profunda (≥ 81 dB).¹

Se obtuvieron datos demográficos e historia clínica de los pacientes. Todos fueron sometidos a examen oftalmológico completo que incluyó: evaluación de la agudeza visual con optotipos de Snellen y sus variantes, a una distancia de 6 metros. Cuando los pacientes no cooperaban o eran ≤ 3 años se describió el comportamiento visual utilizando la notación de fijación central, sostenida y mantenida.¹¹

Además, se realizó refracción bajo cicloplejía (obtenida con clorhidrato de tropicamida a 0.8%); examen del

segmento anterior con lámpara de hendidura, estado de alineamiento ocular por medio de pruebas de oclusión monocular y alternante (el estrabismo se definió como cualquier desviación ocular manifiesta), el ángulo de la desviación se midió con prueba de oclusión prismática si la agudeza visual era $> 20/70$ (0.54 logaritmo del mínimo ángulo de resolución [LogMAR]), y por el método Krinsky cuando fue $\leq 20/70$ (0.54 LogMAR). Asimismo, se evaluó la motilidad ocular, y se llevó a cabo fundoscopia indirecta.

La anisometropía se definió como diferencia esférica o cilíndrica > 1.5 dioptrías entre ambos ojos. El equivalente esférico se obtuvo por medio del dato de la refracción, realizando la suma algebraica del valor de la esfera y la mitad del valor del cilindro.^{12,13}

Análisis estadístico. El análisis fue de tipo descriptivo.

Aspectos éticos. El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional, en cuanto a la participación de los pacientes, los padres o tutores otorgaron su consentimiento informado.

RESULTADOS

Se incluyeron 24 pacientes, los cuales fueron todos los niños con discapacidad auditiva que fueron atendidos en el periodo de un año. En la *Tabla 1* se muestran algunas características demográficas de los mismos. La edad tuvo una variación de dos y hasta los 13 años, siendo la mediana seis años. En cuanto al nivel de escolaridad, cinco niños se encontraban cursando educación preprimaria, 13 educación primaria, y seis no tenían ningún nivel de escolaridad (cuatro por su edad, y dos por retraso psicomotor).

Nueve pacientes (37.5%) tenían antecedentes de importancia: sufrimiento fetal ($n = 1$), padres con discapacidad auditiva ($n = 1$), retraso psicomotor ($n = 2$), infección congénita por citomegalovirus ($n = 2$), sepsis neonatal ($n = 1$) y artritis idiopática juvenil ($n = 1$), además de un paciente con crisis convulsivas.

EVALUACIÓN OFTALMOLÓGICA

La agudeza visual se evaluó en 12 pacientes; la mediana 0.28 de LogMAR (rango 0-0.5) en ojo derecho y de 0.17 (rango 0-0.7) en ojo izquierdo. En los 12 pacientes restantes se utilizó la notación fijación central, sostenida y mantenida; 10 tenían fijación central, sostenida y mantenida en ambos ojos, y dos no mantenían la fijación con el ojo izquierdo por estrabismo unilateral, no alternante.

Tabla 1: Características demográficas de pacientes con pérdida auditiva neurosensorial (N = 15).

Característica	n (%)
Sexo	
Masculino	17 (70.8)
Femenino	7 (29.2)
Lateralidad de la pérdida auditiva neurosensorial	
Bilateral asimétrica	2 (8.3)
Bilateral simétrica	22 (91.7)
Severidad de la pérdida auditiva neurosensorial	
Grave	3 (12.5)
Profunda	21 (87.5)

En 15 pacientes se detectaron alteraciones oculares (62.5%), las cuales se describen en la *Tabla 2*; 12 casos presentaron defectos refractivos que necesitaban corrección (ninguno era anisométrico). La mediana del equivalente esférico fue 0.94 ± 1.6 dioptrías. Seis pacientes presentaban estrabismo, seis hallazgos menores en el segmento anterior y anexos oculares. Por lo anterior, solo nueve pacientes (37.5%) tuvieron un examen oftalmológico normal.

DISCUSIÓN

Las anomalías oculares en individuos con discapacidad auditiva se han reportado en una frecuencia que oscila entre 19-75%;⁵ valor que se encuentra dentro de lo observado en este estudio que fue de 62.5%. En Florida, Estados Unidos de América (EUA) 60.6% presentaron anomalías oculares, incluyendo errores refractivos (44.4%), estrabismo (3.6%), telecanto (1.18%), retinopatía por rubeola (1.8%) y retinitis pigmentosa (1.8%).⁶ También en un programa de tamizaje visual para estudiantes con discapacidad auditiva en EUA se encontró una frecuencia de 48% de enfermedades oculares. Por lo cual los autores señalan que en los servicios de educación especial donde asisten personas con discapacidad auditiva deben reconocer la necesidad del cuidado visual.^{14,15}

En general, los errores refractivos son el problema ocular más frecuente en niños, con una prevalencia global estimada de 4.6 a 14.9%.^{16,17} Pero en niños con discapacidad auditiva puede ocurrir hasta en 60%,⁵ como lo observamos en este estudio que fue de 50%. El astigmatismo fue el error refractivo más

común (29.2%), seguido de miopía (16.7%), lo cual también es semejante a reportes previos (0.9-26% y 1.1-14.4%, respectivamente).^{6,18-20} Sin embargo, la hipermetropía se ha descrito que es el error refractivo más frecuente asociado a problemas auditivos, pero con variaciones importantes (1.9-31.5%);¹⁸⁻²⁰

Tabla 2: Frecuencia y definición de las anomalías oculares detectadas en niños con pérdida auditiva neurosensorial (N = 22).

Anomalía ocular	n (%)
Errores refractivos	
<i>Miopía</i> : los rayos de luz provenientes de un objeto en el infinito se enfocan delante de la retina. El poder de enfoque del ojo es "muy fuerte" y/o la longitud axial es "muy larga"	4 (16.7)
<i>Hipermetropía</i> : los rayos de luz provenientes de un objeto en el infinito se enfocan detrás de la retina. El poder de enfoque del ojo es "muy débil" y/o la longitud axial es "muy corta"	1 (4.7)
<i>Astigmatismo</i> : diferencia de poder de los dos meridianos principales del ojo por una curvatura tórica de la córnea y/o del cristalino resultando en inhabilidad para enfocar la luz en la retina	7 (29.2)
Hallazgos del segmento anterior y anexos oculares	
<i>Hendiduras palpebrales mongoloides</i> : hiperplasia de los huesos malares con hendiduras palpebrales orientadas hacia arriba	2 (8.3)
<i>Blefaritis</i> : desorden inflamatorio de los márgenes palpebrales que puede afectar los folículos de las pestañas o las glándulas de Meibomio	1 (4.7)
<i>Conjuntivitis alérgica</i> : enfermedad atópica en la cual hay inflamación conjuntival aguda en respuesta a alérgenos ambientales comunes	3 (12.5)
<i>Lipoma</i> : coristoma sólido compuesto de grasa que ocurre por desarrollo alterado del área cantal lateral y el epitelio bulbar lateral	1 (4.7)
<i>Embriotoxón posterior</i> : línea de Schwalbe prominente y desplazada anteriormente	1 (4.7)
<i>Chalazión</i> : reacción inflamatoria lipogranulomatosa de glándulas de Meibomio que resulta de la obstrucción del conducto de la glándula	1 (4.7)
Estrabismo	
Desalineamiento ocular causado por anomalías en la visión binocular o por anomalías de control neuromuscular de la motilidad ocular	
<i>Unilateral</i> : preferencia definitiva de fijación con un ojo	3 (12.5)
<i>Alternante</i> : alternancia espontánea de fijación de un ojo a otro	3 (12.5)
Nistagmo	
Oscilantes oculares rítmicas e involuntarias	1 (4.7)

en este estudio solamente se identificó en un solo paciente (4.2%).

Por otro lado, se ha informado que las anomalías del segmento anterior en niños con audición normal tienen una frecuencia muy variable, entre 6-76%,²¹⁻²⁴ donde se incluye la ptosis palpebral, obstrucción del conducto nasolagrimal, hemangiomas perioculares, coloboma del iris, ambliopía, estrabismo, queratoconjuntivitis vernal y blefarokeratoconjuntivitis. En niños con discapacidad auditiva, la frecuencia descrita también es muy amplia (1.2-34.8%),^{7,8,18,21-25} siendo blefaritis, cataratas congénitas, microcornea, hipertelorismo, heterocromía del iris, ptosis palpebral y conjuntivitis las más comunes. En esta serie nueve pacientes las presentaron (37.5%).

En 2019 Hashemi y colaboradores describen que la prevalencia mundial de estrabismo en sujetos < 20 años era 1.78%.²⁶ Las desviaciones oculares han sido más comunes en cohortes de sujetos con deficiencia auditiva que cuando hay audición normal. En 1985 Regenbogen y su grupo describen mayor frecuencia (4.6%) de estrabismo en el grupo con discapacidad auditiva al comparar con niños normales (1.8%).²⁷ En niños con discapacidad auditiva el estrabismo se describe entre 1-26.6%,^{9,15,18,25} lo cual es similar a 25% que se identificó en este estudio.

En niños con audición normal, las enfermedades retinianas y del nervio óptico tienen una frecuencia entre 0.2-3.4%,²⁰⁻²³ valores que son inferiores a los descritos cuando hay discapacidad auditiva (0.9-13.8%).^{6,18-20} En este estudio no se identificaron pacientes con alguno de estos trastornos, a diferencia de otros reportes que han identificado retinitis pigmentosa, atrofia del nervio óptico, desprendimiento de retina y distrofias retinianas.

En vista de que en todos los reportes se encuentra una alta frecuencia de alteraciones oftalmológicas, se han emitido recomendaciones y guías para su escrutinio. Por ejemplo, el *Joint Committee on Infant Hearing* (Comité Conjunto sobre Audición Infantil) señala que en el momento del diagnóstico de discapacidad auditiva, un oftalmólogo con experiencia debe realizar una evaluación completa.^{28,29} En Italia se ha implementado un programa de tamizaje de visión y audición en recién nacidos como un abordaje multidisciplinario para la discapacidad neurosensorial.³⁰ Las guías de *National Deaf Children's Society* en el Reino Unido recomiendan que niños con pérdida auditiva neurosensorial sean tamizados de manera rutinaria para la detección de problemas oftalmológicos.³¹ En el año de 1998 en Suecia, Konrádsson y colaboradores indican que cuando se detecta un paciente con déficit auditivo

profundo, es necesario realizar lo más tempranamente posible evaluación oftalmológica, recomendando una electroretinografía, ya que se puede evitar el riesgo de doble discapacidad.³²

CONCLUSIONES

En niños con discapacidad auditiva, la frecuencia de problemas oculares puede ser alta, por lo que se recomienda su evaluación oftalmológica lo más pronto posible. Lo anterior podrá ayudar a limitar las discapacidades de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Deafness and hearing loss. 2021 [Access March 15th, 2022]. Available in: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>
2. Stevens G, Flaxman S, Brunskill E, Mascarenhas M, Mathers CD, Finucane M; Global Burden of Disease Hearing Loss Expert Group. Global and regional hearing impairment prevalence: an analysis of 42 studies in 29 countries. *Eur J Public Health*. 2013; 23(1): 146-152.
3. Iniciativa de Ley 5128. Iniciativa que dispone aprobar ley de lengua de señas de Guatemala, LENSEGUA. Congreso de la República de Guatemala. 9 de agosto de 2016 [Accesado 31 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://conadi.gob.gt/web/wp-content/uploads/2017/06/LENSEGUA-registro5128.pdf>
4. Instituto Nacional de Estadística de Guatemala. Encuesta Nacional de Discapacidad, 2016 [Accesado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.unicef.org/guatemala/informes/ii-encuesta-nacional-de-discapacidad-en-guatemala>
5. Hollingsworth R, Ludlow A, Wilkins A, Calver R, Allen P. Visual performance and ocular abnormalities in deaf children and young adults: a literature review. *Acta Ophthalmol*. 2014; 92: 305-310.
6. Siatkowski R, Flynn J, Hodges A, Blakany T. Visual function in children with congenital sensorineural deafness. *Trans Am Ophthalmol*. 1993; 91: 309-318.
7. Guy R, Nicholson J, Pannu SS, Holden R. A clinical evaluation of ophthalmic assessment in children with sensori-neural deafness. *Child Care Health Dev*. 2003; 29(5): 377-384.
8. Hanioglu-Kargi S, Koksall M, Tomac S, Ugruba S, Alpay A. Ophthalmologic abnormalities in children from a Turkish school for the deaf. *Turk J Pediatr*. 2003; 45: 39-42.
9. Khorraminejad M, Akbari MR, Ranjbarpazooki M, Aghazadehamiri M, Askarizadeh F, Moieinitabar M et al. The prevalence of refractive errors and binocular anomalies in students of deaf boys schools in Tehran. *Iran J Ophthalmol*. 2014; 26: 183-188.
10. Nikolopoulos TP, Lioumi D, Stamataki S, O'Donoghue GM. Evidence-based overview of ophthalmic disorders in deaf children: a literature update. *Otol Neurotol*. 2006; 27(2 Suppl 1): S1-24, discussion S20.
11. Lambert S, Lyons CJ. *Taylor and Hoyt's pediatric ophthalmology and strabismus*. 5th edition. China: Elsevier Saunders; 2014.
12. Miraldi UV. *Appendix 1: prescribing practices for refractive errors in pediatric patients*. In: Traboulsi EI, Miraldi UV. *Practical management of pediatric ocular disorders and strabismus*. New York: Springer-Verlag; 2016.
13. American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course 2016-2107. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. file:///C:/Users/user/Downloads/Pediatric_book_rev2.pdf

14. Brinks MV, Murphey WH, Cardwell W, Otos M, Weleber RG. Ophthalmologic screening of deaf students in Oregon. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2001; 38(1): 11-15.
15. Bakshae M, Banaee T, Ghasemi M, Nourizadeh N, Shojae B, Shahriati S et al. Ophthalmic disturbances in children with sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009; 266: 823-825.
16. Hashemi H, Fotouhi A, Yekta A, Pakzad R, Ostadimoghaddam H, Khabazkhoob M. Global and regional estimates of prevalence of refractive errors: systematic review and meta-analysis. *J Curr Ophthalmol*. 2017; 30(1): 3-22.
17. Resnikoff S, Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP. Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. *Bull World Health Organ*. 2008; 86(1): 63-70.
18. Abah E, Oladigbolu K, Samaila E, Merali H, Ahmed AO, Abubakar TH. Ophthalmologic abnormalities among deaf students in Kaduna, Northern Nigeria. *Ann Afr Med*. 2011; 10: 29-33.
19. Mohindra I. Vision profile of deaf children. *Am J Optom Physiol Opt*. 1976; 53: 412-419.
20. Armitage IM, Burke JP, Buffin JT. Visual impairment in severe and profound sensorineural deafness. *Arch Dis Child*. 1995; 73(1): 53-56.
21. Nageswar G, Sabnam S, Pal S, Rizwan H, Thakur B, Pal A. Prevalence of ocular morbidity among children aged 17 years or younger in the eastern India. *Clin Ophthalmol*. 2018; 12: 1645-1652.
22. Okoye O, Umeh RE, Ezepue FU. Prevalence of eye diseases among school children in a rural south-eastern Nigerian community. *Rural Remote Health*. 2013; 13(3): 2357.
23. Araujo M, Pereira M, Cruvinel D, de Moura L, Nakanishi L, Jácomo L. Prevalence of eye diseases and refractive errors in children seen at a referral center for ophthalmology in the central-west region, Brazil. *Rev Bras Oftalmol*. 2014; 73(4): 225-229.
24. Gedar O, Kabadayi K, Ekizoglu N. Prevalence of childhood eye diseases. *Turkiye Klinikleri Pediatri*. 2018; 27(3): 111-117.
25. Gogate P, Rishikeshi N, Mehata R, Ranade S, Kharat J, Deshpande M. Visual impairment in the hearing impaired students. *Indian J Ophthalmol*. 2009; 57(6): 451-453.
26. Hashemi H, Pakzad R, Heydarian S, Yekta A, Aghamirsalim M, Shokrollahzadeh F et al. Global and regional prevalence of strabismus: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Strabismus*. 2019; 27(2): 54-65.
27. Regenbogen L, Godel V. Ocular deficiencies in deaf children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1985; 22(6): 231-233.
28. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007; 120(4): 898-921.
29. Al-Ani RM, Mohsin TM, Hassan ZM, Al-Dulaimy HI. Importance of ophthalmological examination in children with congenital sensorineural hearing loss. *Saudi Med J*. 2009; 30(9): 1197-201.
30. Bubbico L, Ferlito S, Antonelli G, Martini A, Pescosolido N. Hearing and vision screening program for newborns in Italy. *Ann Ig*. 2021; 33(5): 433-442.
31. West S, Hindocha M, Hogg C, Holder G, Moore A, Reddy M. Electroretinogram assessment of children with sensorineural hearing loss: implications for screening. *JAAPOS*. 2015; 19(5): 450-454.
32. Konrádsson K, Magnusson M, Andréasson S. Perform vestibular test among all small deaf children. Early detection of Usher syndrome improves the possibilities of communication in the event of later deaf-blindness. *Lakartidningen*. 1998; 95(5): 379-381.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.



Angiofibroma nasofaríngeo juvenil

Juvenile nasopharyngeal angiofibroma

Diego André Crisol-Deza,* Luis Ernesto Bendezú-Huwasquiche[‡]

* Estudiante de Medicina Humana. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Privada San Juan Bautista; Universidad Privada San Juan Bautista. Red de Eficacia Clínica y Sanitaria, Lima, Perú; [‡] Departamento de Emergencia, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.

RESUMEN

Introducción: el angiofibroma nasofaríngeo juvenil es un tumor benigno, pero puede condicionar morbilidad y mortalidad. Presentamos el caso de un paciente pediátrico con este tumor que tuvo una resolución exitosa mediante la resección quirúrgica. **Caso clínico:** masculino de 10 años, con obstrucción nasal unilateral de aproximadamente nueve meses de evolución, asociado a episodios de rinorrea, ronquera nocturna, respiración bucal, hiposmia y epistaxis recurrente. Por estudios de imagen se identificó un tumor de bordes irregulares a nivel de senos paranasales, en estadio IIb de la clasificación de Radkowski. Se procede a realizar embolización tumoral, y después de 24 horas se extirpa el tumor mediante cirugía endoscópica nasal. A un año tras la resección no se documentó recurrencia tumoral. **Conclusión:** los pacientes con angiofibroma nasofaríngeo juvenil habitualmente son varones, en la segunda década de la vida, y con epistaxis como la principal manifestación. El tratamiento es quirúrgico, con poca frecuencia de recidiva.

Palabras clave: angiofibroma, obstrucción nasal, epistaxis, adolescente.

ABSTRACT

Introduction: juvenile nasopharyngeal angiofibroma is a benign tumor but can cause morbidity and mortality. We present a pediatric patient who had a successful resolution by surgical resection. **Clinical case:** ten-year-old male, with a history of nine months of unilateral nasal obstruction of approximately, associated with episodes of rhinorrhea, nocturnal hoarseness, mouth breathing, hyposmia and recurrent epistaxis. Imaging studies identified a tumor with irregular borders at the paranasal sinuses, concluding that it was a nasopharyngeal angiofibroma in stage IIb of the Radkowski classification. Tumor embolization is performed, and after 24 hours the tumor is removed by nasal endoscopic surgery. One year after resection, no tumor recurrence was documented. **Conclusion:** patients with juvenile nasopharyngeal angiofibroma are usually male, in the second decade of life, and with epistaxis as the main manifestation. Its treatment is surgical, with infrequent recurrences.

Keywords: angiofibroma, nasal obstruction, epistaxis, adolescent.

INTRODUCCIÓN

El angiofibroma nasal juvenil es un tumor benigno poco común pero agresivo; su modo de crecimiento puede alterar las estructuras, especialmente el cerebro, lo cual se asocia con complicaciones y mortalidad.

Su incidencia varía entre 1:6,000 y 1:55,000.¹ Es más común en hombres entre las edades de 11 y 20 años, y se desconoce su etiología.²

El crecimiento de este tipo de tumor inicia por expansión local lenta y gradual, generalmente en la base del esfenoides y el foramen del ala esfenopalatina;

Correspondencia: Diego André Crisol-Deza, E-mail: dcrisoldeza@gmail.com

Citar como: Crisol-Deza DA, Bendezú-Huwasquiche LE. Angiofibroma nasofaríngeo juvenil. Rev Mex Pediatr. 2022; 89(2): 63-67. <https://dx.doi.org/10.35366/107500>

su expansión puede alcanzar la fosa infratemporal, a nivel del seno cavernoso. Dado la naturaleza del tumor, la irrigación vascular principalmente proviene de la arteria maxilar.³

Para la estadificación existen tres clasificaciones: Fisch, Chandler o Radkowski; esta última es la más estructurada y detallada, como se observa en la *Tabla 1*.⁴ El angiofibroma tiene un diagnóstico clínico con base en la triada característica de epistaxis (repetidas y de difícil control), obstrucción nasal y anemia. A lo anterior, se puede acompañar de rinorrea, presencia de masas en cavidad nasal u orbitaria, otitis media, rinolalia y, en estadios avanzados, se presenta deformidad facial.⁵

Las principales complicaciones son: hemorragia, anemia, otitis media, pérdida de audición conductiva unilateral o bilateral, infecciones oculares y de senos paranasales.⁶

En la actualidad, la endoscopía nasal, la tomografía computarizada (TAC) y la Imagen por Resonancia Magnética (IRM) son los métodos utilizados para el diagnóstico y estadificación del angiofibroma juvenil; además, sus resultados permiten planear el tratamiento quirúrgico.⁷ El diagnóstico diferencial debe realizarse con pólipos nasales, pólipos de Killian, teratomas, cráneo bífido, quiste dermoide, granulomas piógenos, papiloma invertido nasosinusal, rabdomiosarcoma y carcinoma epidermoide.⁸

El tratamiento es quirúrgico,^{9,10} sin embargo, puede haber recurrencia. La endoscopía nasal debe realizarse el quinto día después de la cirugía y dos a tres semanas después.⁸ Asimismo, se recomienda

mantener vigilancia con TAC o IRM a los tres meses, y posteriormente de manera anual durante, al menos, cuatro años.⁴

El objetivo del presente caso clínico es describir un paciente pediátrico con diagnóstico de angiofibroma nasofaríngeo juvenil, en quien hubo resolución exitosa de la tumoración por cirugía.

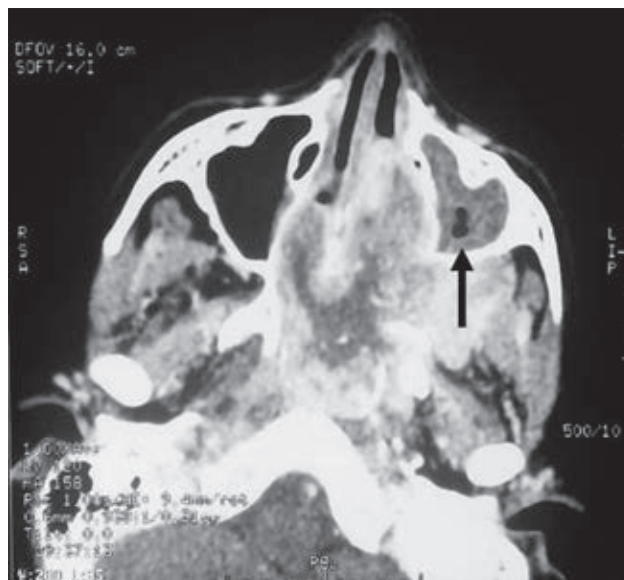


Figura 1: Tomografía de senos paranasales en corte axial: bordes irregulares de lesiones tumorales que involucran la fosa nasal izquierda y se extienden a nasofaringe y fosa nasal derecha, y los senos esfenoides izquierdo y derecho causan el *ostium* del seno maxilar izquierdo.

Tabla 1: Clasificación de Radkowski del nasoangiofibroma juvenil.

IA	IB	IIA	IIB	IIC	IIIB	IIIA
Limitado a la nariz o nasofaringe	Extensión al menos uno de los senos paranasales	Mínima extensión hacia el foramen esfenopalatino, incluye parte de la fosa pterigomaxilar media	Ocupación completa de la fosa pterigomaxilar con signo de Holman-Miller, desplazamiento lateral o anterior de ramas de la arteria maxilar, puede tener extensión superior con erosión del hueso orbital	Extensión a través de la fosa pterigomaxilar hacia la mejilla, fosa temporal o posterior a la pterigoides	Erosión de la base del cráneo con extensión intracraneal extensa e invasión del seno cavernoso	Erosión de la base del cráneo con mínima extensión intracraneal

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo masculino de 10 años, procedente de Huacho, provincia de Lima, Perú, sin antecedentes personales o familiares de importancia. Acude a emergencias el 09 de noviembre de 2019 al Hospital Nacional Arzobispo Loayza, de categoría III-1 nivel de



Figura 2: Resonancia magnética de senos paranasales: la expansión altera el drenaje del seno maxilar izquierdo y el seno etmoidal ipsilateral, y muestra un realce uniforme del medio de contraste.

complejidad, por presentar obstrucción de la cavidad nasal bilateral y epistaxis indolora, con pérdida de 50 a 60 mL de sangre. Su padecimiento era de aproximadamente nueve meses con obstrucción nasal unilateral (izquierda), que le ocasionaba ronquera nocturna, respiración bucal, hiposmia y epistaxis. Para parar el sangrado el paciente mantenía la cabeza en posición neutral, presionando las fosas nasales y/o colocando algodón o gasa en su interior.

Antes de su ingreso, tenía alrededor de tres meses sin epistaxis, pero continuaba con secreción nasal intermitente. Fue evaluado por el servicio de Otorrinolaringología. Al examen físico, el paciente se encontraba hemodinámicamente estable. Se realiza rinoscopia anterior, en la cual se observaron lesiones en la fosa nasal izquierda que ocluían completamente la cavidad; las lesiones eran violáceas, frágiles, extendiéndose hasta la nasofaringe. También se encontró rinorrea purulenta. El paladar se encontraba normal, lo mismo que orofaríngeo, pero se determinó que presentaba otitis media serosa crónica.

En TAC (*Figura 1*) y en IRM (*Figura 2*) se evidenció la tumoración, por lo que se decide someter al paciente a radiología intervencionista, para realizar embolización de la arteria esfenopalatina y sus ramas, con partículas de alcohol polivinílico (*Figura 3A*). Posterior al procedimiento, se obtuvieron nuevas imágenes en las cuales se mostró reducción del tamaño del tumor, además que el flujo sanguíneo se ocluyó por completo (*Figura 3B*).

A las 24 horas, el paciente se sometió a cirugía endoscópica nasal para la resección del tumor (*Figura 4*), el cual tuvo un tamaño de 16 mL aproximadamente

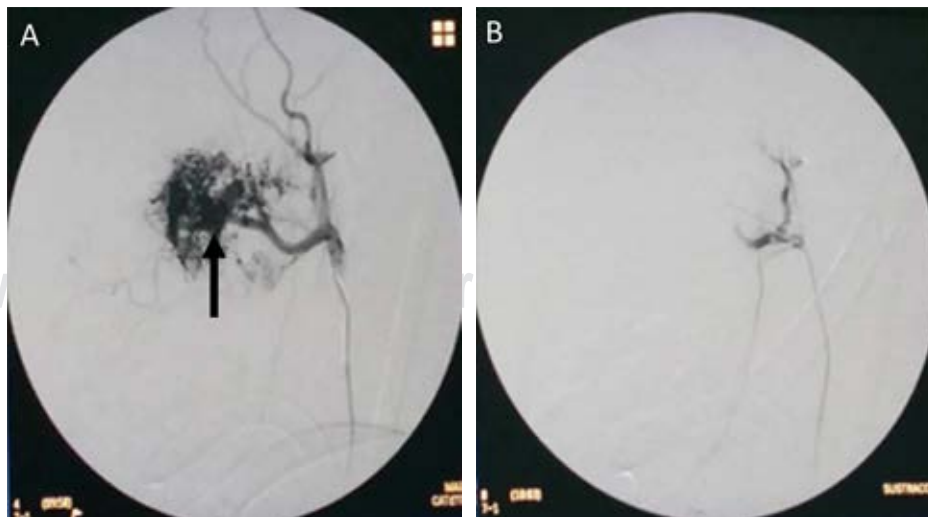


Figura 3:

A) Proyección lateral durante la embolización tumoral de la arteria esfenopalatina. **B)** Toma de control de la arteria esfenopalatina.

(Figura 5). El tiempo operatorio fue de 72 minutos. El paciente no presentó complicaciones. El diagnóstico de angiofibroma se confirmó por anatomía patológica.

En el posoperatorio, el paciente cursó con trombosis aguda de vena iliaca externa, femoral común y cayado de safena mayor izquierda, manejándose con enoxaparina por cinco días; se mantuvo hospitalizado por seis días, presentando una evolución favorable. A los 30 días y al año de la cirugía no se identificaron signos de recurrencia tumoral.

DISCUSIÓN

El angiofibroma nasofaríngeo se considera un tumor benigno, pero con un comportamiento localmente agresivo y destructivo, con origen en la fosa pterigoidea, con extensión frecuente a la región intracraneal, el cual afecta preferentemente a hombres entre 10 y 18 años de edad.¹¹

La presentación clínica se caracteriza por epistaxis de repetición, en ocasiones de difícil control, además de obstrucción nasal unilateral, lo anterior ocurre en más de 80% de los casos.³ Pero también puede ocurrir exoftalmos, tumefacción facial, otitis media, infección de senos paranasales y, en una etapa más avanzada, visión doble.¹² Nuestro paciente presentó las manifestaciones más frecuentes.

Los estudios de imagen son la herramienta fundamental para el diagnóstico y para determinar la extensión del tumor, con lo cual se clasifica a cada paciente y se planifica el abordaje quirúrgico.^{13,14}

Este tipo de tumor es difícil de diagnosticar en las etapas tempranas; suele diagnosticarse en el estadio



Figura 5: Pieza quirúrgica de la tumoración.

II o III de la clasificación de Radkowski (Tabla 1),^{4,14} lo cual coincide con nuestro paciente que se clasificó en estadio IIb, dado por la ocupación completa de la fosa pterigopalatina, sin erosión ósea orbitaria.

La realización de embolización en tumores vascularizados contribuye de manera significativa para la resección quirúrgica,^{8,9,15} ya que puede disminuir el tiempo y la dificultad de la cirugía, reduciendo la morbilidad y la mortalidad. Los autores indican que se debe realizar en un lapso de 24 a 48 horas antes de la cirugía,¹⁶ lo cual es muy similar a lo que ocurrió en el presente caso.

En la literatura se han descrito varias técnicas quirúrgicas: transpalatina, transcigomática, rinotomía lateral, o bien, mediante un abordaje nasal endoscópico que ha demostrado ser seguro y eficaz para el tratamiento del angiofibroma.¹⁷ Pero se debe considerar que la tasa de recurrencia varía entre 5 y 37%, especialmente para cuando los tumores invaden la estructura ósea en la base del cráneo, por lo que es muy importante realizar una resección meticulosa, vigilando la posible recurrencia con estudio de imagen durante varios años después de la cirugía.



Figura 4: Resección de tumor vía transnasal.

REFERENCIAS

1. Acharya S, Naik C, Panditray S, Dany SS. Angiofibroma nasofaríngeo juvenil: reporte de un caso. *J Clin Diagnóstico Res.* 2017; 11(4): MD03-MD04.
2. García EI, Jiménez GW, Thompson LJ et al. Nasoangiofibroma Nasal, Localización Infrecuente en un paciente adulto. *Invest Medicoquir.* 2015; 7(1): 163-172.
3. Cardenas DA. Estado actual del tratamiento del angiofibroma nasal juvenil. *Rev Med Hered.* 2018; 29: 52-57.

4. Herrero M, Leyva P, Kora S, Villegas D et al. Angiofibroma nasofaríngeo juvenil: a propósito de un caso. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*. 2015; 37(2): 119-121.
5. Pérez PL, Francisco AMF, Orlando GFO. Angiofibroma nasofaríngeo. A propósito de un caso. *MEDICIEGO*. 2015; 21 (1).
6. Ley-Mandujano SS, Campos-Navarro LA. Patrón histológico del nasoangiofibroma en pacientes del Centro Médico Nacional La Raza. *An Orl Mex*. 2014; 59: 165-170.
7. Ramírez-Merlano SA. Nasoangiofibroma juvenil vs hemangioma arteriovenoso, Reto diagnóstico. Reporte de caso. *Arch Med (Manizales)*. 2018; 8(1): 201-207.
8. Rahal EM, Sepúlveda SR, Gajardo OP et al. Fibroangioma nasofaríngeo juvenil. Experiencia de 15 años en el Hospital Barros Luco Trudeau. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2017; 77: 252-258.
9. Acevedo JFO, Caballero LM, Quiroga RJU. Tratamiento quirúrgico del angiofibroma nasofaríngeo juvenil en pacientes pediátricos. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2018; 70(5): 279-285.
10. Pereza-McLiberty RA, Cortés-Benavides MC, Guerrero-Avendaño ML et al. Manejo interdisciplinario del nasoangiofibroma juvenil: embolización prequirúrgica, abordaje quirúrgico y análisis de la literatura. *An Radiol México*. 2018; 17: 20-29.
11. Saavedra Leveau JL. *Sangrado intraoperatorio en angiofibroma nasofaríngeo juvenil hospital dos de mayo 2006-2015*. [Tesis Maestría]. Lima: Facultad de Medicina Humana, Universidad San Martín de Porres; 2016.
12. Azevedo MA, Freitas MR, Nunes AA, Pinheiro SD, Silveira MA, Silva VC. Angiofibroma extranasofaríngeo em mulher. *Rev Med UFC*. 2016; 56(2): 63-66.
13. Castillo QG, Benavides CY, Gonzales MC et al. Angiofibroma nasofaríngeo juvenil grado IV. *RCSEM*. 2017; 1(1): 52-56.
14. Castillo FF, Peldoza WM, De-Toro-Consuagra G. Angiofibroma nasoseptal: reporte de un caso y revisión. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2019; 79(4): 448-452.
15. Mena CC, Mena CF, Roig OJ. Nasoangiofibroma juvenil: revisión de casos de pacientes en edad Pediátrica. *Pediatría (Asunción)*. 2018; 36(2): 117-121.
16. Zada G., Lopes MBS, Mukundan S, Laws E. Angiofibroma nasofaríngeo juvenil (JNA). *Atlas of Sellar and Parasellar*. 2016, 387-390.
17. Wilson MN, Nuss DW, Zacharia BE et al. Surgical management of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019; 30(1): 22-29.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.



Hepatitis de células gigantes con anemia hemolítica autoinmune

Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia

Fabián Vásconez-Muñoz,* Pamela Hernandez-Almeida,* Gonzalo Sandoval-Carrión,‡
Andrea Vásconez-Montalvo,§ Karina Flores-Santy§

* Servicio de Gastroenterología Pediátrica Hospital Metropolitano; ‡ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad UTE; § Departamento de Pediatría Hospital Metropolitano. Quito, Ecuador.

RESUMEN

Introducción: la hepatitis de células gigantes con anemia hemolítica autoinmune (HCG-AHAI) es una condición rara y grave que se presenta por lo regular en el primer año de vida. No hay una prueba diagnóstica específica. Se caracteriza histológicamente por una transformación de los hepatocitos en células gigantes. **Presentación del caso:** paciente masculino que a la edad de 45 días de vida inicia con ictericia, palidez y hepatomegalia. Se evidenció leucocitosis, anemia normocítica con Coombs directo positivo, así como de elevación de bilirrubinas, lactato deshidrogenasa y transaminasas. Serología negativa para sífilis, toxoplasma, rubéola, citomegalovirus y herpes simple. El diagnóstico se estableció por hallazgos histopatológicos en biopsia hepática, más anemia hemolítica. El paciente fue tratado con esteroides y azatioprina. Hasta la edad de ocho años, se ha mantenido con evolución satisfactoria sin recaídas, y con mejoría del patrón histopatológico. **Conclusiones:** la HCG-AHAI es una enfermedad grave que debe sospecharse en lactantes con anemia hemolítica, más datos de hepatitis aguda después de descartar otras causas de hepatitis.

Palabras clave: hepatitis de células gigantes, anemia hemolítica autoinmune, azatioprina, corticoides, hiperbilirrubinemia.

ABSTRACT

Introduction: giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia (GCH-AIHA) is a rare and serious condition that usually occurs during the first year of life. There is no specific diagnostic test; it is histologically characterized by a transformation of hepatocytes into giant cells. **Case presentation:** male patient who at 45 days-old starts with jaundice, pallor, and hepatomegaly. Leukocytosis, normocytic anemia with positive direct Coombs, and elevation of bilirubin, lactate dehydrogenase and transaminases were found. Serology for syphilis, toxoplasma, rubella, cytomegalovirus, and herpes simplex were negative. Diagnosis was established by histopathological findings in liver biopsy, plus hemolytic anemia. The patient was treated with steroids and azathioprine, and has maintained a satisfactory evolution until the age of eight years, without relapses, and improvement of the histopathological pattern. **Conclusions:** GCH-AIHA is a serious disease, which should be suspected in infants with hemolytic anemia, plus evidence of acute hepatitis, after ruling out the main causes of hepatitis.

Keywords: giant cells hepatitis, autoimmune hemolytic anemia, azathioprine, corticosteroids, hyperbilirubinemia.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis de células gigantes con anemia hemolítica autoinmune (HCG-AHAI) es una enfermedad poco

frecuente de la infancia; fue reportada por primera vez en 1981 por Bernard y colaboradores.¹ Desde entonces, alrededor de 100 casos se han descrito alrededor del mundo.²

Correspondencia: Fabián Vásconez Muñoz, E-mail: favasconez13693@hotmail.com

Citar como: Vásconez-Muñoz F, Hernandez-Almeida P, Sandoval-Carrión G, Vásconez-Montalvo A, Flores-Santy K. Hepatitis de células gigantes con anemia hemolítica autoinmune. Rev Mex Pediatr. 2022; 89(2): 68-71. <https://dx.doi.org/10.35366/107501>

El diagnóstico de HCG-AHAI se confirma por la presencia de anemia hemolítica autoinmune con Coombs directo positivo y enfermedad hepática progresiva, con transformación de los hepatocitos en células gigantes.³ Se desconoce su fisiopatología, pero se considera que existe autoinmunidad mediada por las células B.⁴ Para el tratamiento, los inmunosupresores (prednisona y azatioprina) proporcionan una adecuada respuesta inicial en la mayoría de los pacientes; no obstante, pueden ocurrir recaídas.⁵ Sin embargo, se considera que esta entidad es grave, ya que los pacientes tienen una evolución posiblemente letal a pesar del diagnóstico y tratamiento oportuno;³ la tasa de mortalidad puede llegar hasta 30%.²

Presentamos el caso de un niño diagnosticado de HCG-AHAI a los dos meses de edad, quien presentó una adecuada respuesta al tratamiento inmunosupresor.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Lactante masculino, hijo de padres no consanguíneos, sin historia perinatal de importancia. Como antecedente personal importante, el paciente requirió fototerapia y exanguinotransfusión por hiperbilirrubinemia neonatal secundaria a incompatibilidad ABO, pero fue dado de alta tras su resolución.

El padecimiento se inició a los 45 días de vida, con la presencia de ictericia, pero sin coluria, por lo que en una unidad médica de primer nivel de atención se realiza ecografía de abdomen evidenciándose un hígado

de tamaño normal con vía biliar extrahepática normal, mientras que los exámenes de laboratorio mostraron: leucocitos de 11,380 cel/mL, plaquetas 410,000 cel/mL; hemoglobina 6.4 mg/dL; Coombs directo: positivo; bilirrubina total: 6.3 mg/dL; bilirrubina directa: 5.19 mg/dL; transaminasa glutámico-oxalacética 187 U/I; transaminasa glutámico-pirúvica oxalacética: 58 U/I; gamma-glutamil tranfensa: 217 U/I; fosfatasa alcalina: 701 UI/L; tiempo protrombina: 2^o; tiempo parcial de tromboplastina: 37^o, serología negativa para sífilis, toxoplasma, rubéola, citomegalovirus y herpes simple. Con estos hallazgos se sospechó de anemia hemolítica más colestasis intrahepática, por lo que recibió tratamiento con metilprednisolona a dosis bajas, ácido ursodesoxicólico y fenobarbital. Sin embargo, dado que no se observó una adecuada evolución, se decide enviarlo a Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito.

En su primera evaluación en este servicio, el paciente tenía un peso de 5,200 g y talla de 58 cm, asimismo se identificó ictericia, palidez generalizada, hepatomegalia de consistencia blanda a 4 cm del reborde costal, sin esplenomegalia.

Se solicitaron nuevos exámenes de laboratorio, y como se muestra en la *Tabla 1*, se encontró leucocitosis, sin trombocitosis, anemia normocítica y normocrómica, Coombs directo positivo, elevación de bilirrubina directa y de aminotransferasas.

En el análisis del caso se descartó colestasis de origen extrahepática así como hepatitis de etiología

Tabla 1: Evolución de los resultados de laboratorio durante los ocho años de seguimiento.

	2 meses	3 meses	9 meses	2 años	5 años	8 años
Leucocitos (cel/mL)	22,270	11,880	9,580	13,700	10,760	9,110
Neutrófilos (%)	29.7	29.7	37.5	24.5	32	27.7
Hemoglobina (g/dL)	9.7	14.8	12.4	13.8	12.7	14
VCM	93.5	93.8	91.2	84.2	85.1	92
Plaquetas (cel/mL)	309,000	284,000	364,000	344,000	311,000	236,000
AST/ALT (U/L)	1,575/322	192/74	36/17	26/11	25/7	27/8
Bilirrubina total (mg/dL)	19.28	4.16		0.94		
Bilirrubina directa (mg/dL)	15.75	3.7		0.3		
GGT (U/I)	100				11	
TP (s)	15.4	14.9	12	12	12	12.3
DHL (UI)	1,119	406				
Coombs directo	Positivo	Negativo				

VCM = volumen corpuscular medio. AST = aspartato-amino transaminasa. ALT = alanino-amino transaminasa. GGT = gamma-glutamil transferasa. TP = tiempo de protombina. DHL = lactato deshidrogenasa.

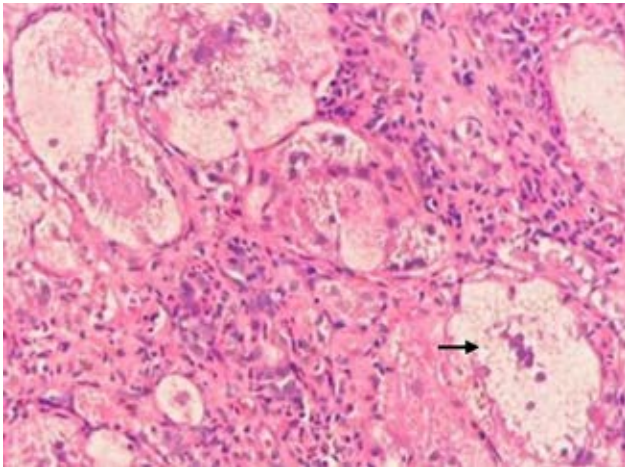


Figura 1: Microfotografía de alta resolución de biopsia hepática que muestra una transformación difusa de hepatocitos en células gigantes multinucleadas (flecha).

infecciosa, las cuales son las principales causas de colestasis en este grupo de edad, por lo que se procedió a realizar biopsia hepática percutánea. En el estudio histopatológico se reportó: transformación de hepatocitos a células gigantes multinucleadas, incremento de trama fibrosa con necrosis y formación de puentes (*Figura 1*). Con estos resultados, junto con los exámenes de laboratorio, se concluyó que se trataba de HCG-AHAI.

Se inició tratamiento con prednisona a 2 mg/kg/día y azatioprina a 2 mg/kg/día. En la *Tabla 1* también se describe la evolución de los exámenes de laboratorio hasta los dos años de edad. Como se muestra, aproximadamente al mes de iniciado el tratamiento, se evidenció mejoría tanto clínica como en los exámenes de laboratorio, por lo que se mantuvo este tratamiento. A los tres meses de edad, el Coombs directo fue negativo y la hemoglobina ya era normal, mientras que a los cuatro meses desapareció la ictericia, y para los seis meses ya no había hepatomegalia. A la edad de dos años, debido a que permanecía asintomático y con exámenes de laboratorio normales, se suspenden los corticoides.

A los cinco años seis meses se realizó control de biopsia hepática, cuyos hallazgos histopatológicos fueron: tejido conectivo-fibroso que amplía los tractos portales sin llegar a formar puentes, mínima fibrosis perivenular centrolobulillar y hepatocitos normales (*Figura 2*); mientras que a los ocho años, el paciente continúa con azatioprina, se mantiene asintomático y con exámenes de laboratorio normales. La elastogra-

fía hepática reportó fibrosis hepática mínima (escala METAVIR F1).

DISCUSIÓN

La HCG-AHAI es una patología grave, progresiva y poco frecuente que se presenta principalmente en lactantes. Se caracteriza por la asociación de una lesión hepática aguda con transformación difusa de los hepatocitos en células gigantes, más anemia hemolítica.⁶

Su fisiopatología se desconoce, aunque se ha propuesto que sea autoinmune, basado en su asociación con otras enfermedades autoinmunes y buena respuesta al tratamiento inmunosupresor.⁷ En cinco de los 16 pacientes reportados por Maggiore y colaboradores se documentaron antecedentes familiares de autoinmunidad;⁸ sin embargo, en nuestro paciente no hubo este antecedente.

La HCG-AHAI se presenta después del periodo neonatal, por lo regular entre el primer y cuarto año de vida, afectando por igual a ambos sexos.³ Suele iniciar de forma aguda con anemia, y en aproximadamente la mitad de los pacientes se asocia con datos clínicos de enfermedad hepática aguda. A menudo se inicia sólo como cuadro de AHAI aislada.⁹ El paciente que presentamos inició antes de los dos meses con anemia hemolítica (por Coombs positivo) junto con enfermedad hepática.

Similar a nuestro paciente, en los casos previos reportados se informa que en el laboratorio se observa

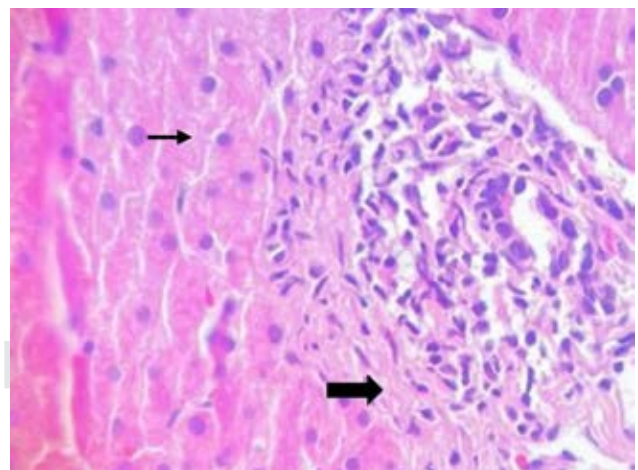


Figura 2: Microfotografía de alta resolución de biopsia hepática que muestra hepatocitos de morfología normal (flecha delgada) y mínima fibrosis perivenular centrolobulillar (flecha gruesa).

anemia normocítica, recuento alto de reticulocitos y prueba de Coombs directa positiva, además puede haber leucocitosis y trombocitosis leve o trombocitopenia; las aminotransferasas pueden elevarse hasta 200 veces, con gamma-glutamyl transferasa levemente elevada e hiperbilirrubinemia directa. Los niveles de gammaglobulinas pueden ser altos o normales.³ Los autoanticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, antimicrosomales frente a hígado/riñón sólo son identificables de manera ocasional.⁴

No se dispone de una prueba de laboratorio específica. El diagnóstico de HCG-AHAI se apoya en el patrón histopatológico caracterizado por transformación generalizada de los hepatocitos en células gigantes, inflamación leve portal y periportal, con infiltrado compuesto predominantemente por neutrófilos polimorfonucleares y macrófagos,³ hallazgos que se correlacionan con el presente caso.

La HCG-AHAI tiene una alta tasa de mortalidad incluso con tratamiento inmunosupresor agresivo. En la primera línea de manejo se incluye azatioprina más prednisona. No se ha establecido la duración de la terapia inmunosupresora, aunque se sugiere que se puede retirar luego de tres a cinco años de remisión persistente y estable, monitoreando las transaminasas séricas.³ En nuestro caso se obtuvo una buena respuesta clínica con tratamiento inmunosupresor de primera línea.

Cuando no hay una adecuada respuesta al tratamiento, se puede optar por ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, 6-mercaptopurina, tacrolimus, sirolimus, o inmunoglobulina intravenosa.^{3,10} Recientemente, parece ser que con el uso de terapia biológica con rituximab la mortalidad ha disminuido de 45 a 10%;⁶ con este tratamiento se evitan los efectos adversos del uso prolongado de esteroides, y se consigue remisión completa.^{2,11}

Se debe considerar que con el tratamiento existe mejoría significativa del componente hematológico, pero el problema hepático se resuelve en alrededor de 50% de los pacientes.⁶ Por esta razón, el pronóstico sigue siendo incierto, ya que puede haber falta de respuesta al tratamiento y recaídas.¹² Las principales causas de mortalidad son insuficiencia hepática, complicaciones del trasplante de hígado y sepsis.³

CONCLUSIONES

La HCG-AHAI es una enfermedad grave que debe sospecharse en lactantes con anemia hemolítica, más datos de hepatitis aguda, después de descartar otras

causas de hepatitis. El diagnóstico se confirma por histopatología con hallazgos de células gigantes multinucleadas en la biopsia hepática. El tratamiento es con terapia inmunosupresora, pero el pronóstico puede ser desfavorable y hasta mortal.

REFERENCIAS

1. Bernard O, Hadchouel M, Scotto J, Odièvre M, Alagille D. Severe giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood. *J Pediatr*. 1981; 99(5): 704-711.
2. Kim YH, Kim JW, Lee EJ, Kang GH, Kang HJ, Moon JS et al. Successful Treatment of a Korean Infant with Giant Cell Hepatitis with Autoimmune Hemolytic Anemia Using Rituximab. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020; 23(2): 180-187.
3. Nastasio S, Matarazzo L, Sciveres M, Maggiore G. Giant cell hepatitis associated with autoimmune hemolytic anemia: an update. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021; 6: 25.
4. Whittington PF, Vos MB, Bass LM, Melin-Aldana H, Romero R, Roy CC et al. Humoral immune mechanism of liver injury in giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58(1): 74-80.
5. Cho MH, Park HS, Han HS, Bae SH. Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in a Korean infant. *Pediatr Int*. 2016; 58(7): 628-631.
6. Poddighe D, Madiyeva A, Talipova D, Umirbekova B. Infantile giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia. *World J Hepatol*. 2021; 13(4): 411-420.
7. Nastasio S, Sciveres M, Maggiore G. Should Giant Cell Hepatitis With Autoimmune Hemolytic Anemia Be Considered a Pediatric Autoimmune Liver Disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66(5): e137.
8. Maggiore G, Sciveres M, Fabre M, Gori L, Pacifico L, Resti M et al. Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood: long-term outcome in 16 children. *J Pediatr*. 2011; 159(1): 127-132.e1.
9. Kashyap R, Sarangi JN, Choudhry VP. Autoimmune hemolytic anemia in an infant with giant cell hepatitis. *Am J Hematol*. 2006; 81(3): 199-201.
10. Marsalli G, Nastasio S, Sciveres M, Calvo PL, Ramenghi U, Gatti S et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia: A multicenter study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016; 40(1): 83-89.
11. Matarazzo L, Di Chio T, Nastasio S, Tommasini A, Ventura A, Maggiore G. B-cell depletion induces prolonged remission in patients with giant cell hepatitis and autoimmune hemolytic anemia. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020; 44(1): 66-72.
12. Bakula A, Socha P, Klaudel-Dreszler M, Karolczyk G, Wozniak M, Rutynowska-Pronicka O et al. Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in children: Proposal for therapeutic approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58(5): 669-673.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.



Rearreglo cromosómico complejo en preescolar con trastorno del neurodesarrollo, múltiples dismorfias y cardiopatía congénita

Complex chromosomal rearrangement in a preschool with neurodevelopmental disorder, multiple dysmorphias, and congenital heart disease

Blanca Rebeca Ibarra-Ibarra,* Dorian Karitina Olmos-Morfín[‡]

* Genética Clínica y Laboratorio de Medicina Traslacional, Unidad UNAM-INC, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México; [‡] Servicio de Genética, Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón Michoacán, Michoacán, México.

RESUMEN

Introducción: los rearreglos cromosómicos complejos (RCC) son alteraciones que involucran más de dos puntos de ruptura que modifican la estructura cromosómica, los cuales se pueden asociar a variantes en el número de copias; en estas últimas se incluye a duplicaciones, deleciones, inversiones y traslocaciones, localizadas en diferentes regiones genómicas.

Caso clínico: paciente femenino en quien desde las primeras etapas de su vida se identificó retraso en el neurodesarrollo y malformaciones congénitas, por lo que fue evaluada en diferentes hospitales. Para la edad de cinco años, se determina trastorno motor y del lenguaje, discapacidad intelectual, microcefalia, facies dismórficas, defecto septal atrial y atrofia córtico-subcortical. Por medio del servicio de genética se solicita cariotipo y microarreglo cromosómico, el cual detecta un RCC conformado por dos microduplicaciones subteloméricas localizadas en 7p22.3 y 17q25.3 aunadas a una microdelección subtelomérica localizada en 18p11.32-18p11.31.

Conclusiones: los pacientes con RCC pueden presentar diversas alteraciones congénitas, incluyendo retraso en el neurodesarrollo. Un enfoque integral, con la participación de diferentes especialistas como médicos de primer contacto y genetistas, puede ayudar a establecer diagnóstico y a brindar una atención personalizada.

Palabras clave: desórdenes cromosómicos, variantes en el número de copias, trastorno del neurodesarrollo, cardiopatía congénita, análisis citogenético, asesoramiento genético.

ABSTRACT

Introduction: complex chromosomal rearrangements (CCR) are alterations involving more than two breakpoints that modify the chromosomal structure, which can be associated with variants in the number of copies; the latter can be duplications, deletions, inversions, and translocations, located in different genomic. **Clinical case:** female patient who, from the early stages of her life, was identified with neurodevelopmental delay and congenital malformations, for which she was evaluated in different hospitals. At the age of five years, motor and language disorder, intellectual disability, microcephaly, dysmorphic facies, atrial septal defect and cortico-subcortical atrophy are identified. Genetics requested karyotype and chromosomal microarray, detecting a CCR made up of two subtelomeric microduplications located at 7p22.3 and 17q25.3 coupled with a subtelomeric microdeletion located at 18p11.32-18p11.31 **Conclusions:** patients with CCR can present various congenital abnormalities, including neurodevelopmental delay. A comprehensive approach, with the participation of different specialists, such as primary care physicians and geneticists, can help establish the diagnosis and provide personalized care.

Keywords: chromosome disorders, copy number variants, neurodevelopmental disorder, congenital heart disease, cytogenetics analysis, genetic counseling.

Correspondencia: Blanca Rebeca Ibarra-Ibarra, E-mail: drblancarebecaibarra@gmail.com

Citar como: Ibarra-Ibarra BR, Olmos-Morfín DK. Rearreglo cromosómico complejo en preescolar con trastorno del neurodesarrollo, múltiples dismorfias y cardiopatía congénita. Rev Mex Pediatr. 2022; 89(2): 72-80. <https://dx.doi.org/10.35366/107502>

INTRODUCCIÓN

Las variantes en el número de copia (CNV, por sus siglas en inglés) son alteraciones estructurales como duplicaciones, deleciones, inversiones y traslocaciones que se localizan en diferentes regiones genómicas. Se han identificado diferentes CNV en 14% de los pacientes con trastornos del neurodesarrollo¹ y en 3-25% de los pacientes con cardiopatías congénitas.² Aunque no todos los CNV son causantes de fenotipos patogénicos, los CNV contribuyen a un gran número de síndromes de microdelección y microduplicación con fenotipos heterogéneos. Con el uso de nuevas tecnologías diagnósticas como los microarreglos cromosómicos, la detección de CNV en distintas regiones genómicas está en aumento.³

Las CNV comúnmente se observan en los rearrreglos cromosómicos complejos (RCC). Los RCC son alteraciones que involucran más de dos puntos de ruptura que modifican la estructura cromosómica.⁴ Algunos autores han postulado que puede existir una alteración en la composición de más de dos cromosomas; sin embargo, otros autores han identificado casos de RCC que modifican de forma extrema la composición de un solo cromosoma.⁴ Los RCC pueden ser inserciones-traslocaciones, inversiones asociadas a CNV, traslocaciones con más de dos cromosomas, o bien, la combinación de cualquiera de las anteriores.⁴ Los RCC se pueden originar *de novo* o ser heredados en casos familiares.⁴ Sin embargo, no hay un consenso para clasificar a los RCC debido a su complejidad y a nuevos descubrimientos basados en el avance de la tecnología.^{4,5}

El fenotipo de los individuos con RCC es altamente variable, ya que depende del cromosoma afectado, la región, tamaño de la pérdida o ganancia de material, la

región genómica implicada y la coexistencia con otros CNV, por lo que cada caso es único.⁴

El objetivo es presentar un paciente con trastornos del neurodesarrollo, múltiples dismorfias y cardiopatía congénita causadas por un RCC.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenino de cinco años siete meses referida a la consulta del Servicio de Genética del Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón (CRIT) en Michoacán por trastornos en el neurodesarrollo y detección de malformaciones.

En cuanto a los antecedentes heredofamiliares (*Figura 1*): madre de 34 años con diagnóstico de epilepsia bajo tratamiento, y con dos abortos previos. Padre de 34 años, aparentemente sano. Medio hermano materno de 12 años con trastorno por déficit de atención e hiperactividad y epilepsia (pero sin valoración por el servicio de genética). Se negó consanguinidad y endogamia. Como antecedentes perinatales, la madre cursó con preeclampsia, se suspendieron antiepilépticos, y se negó exposición a otros teratógenos. Ecografías fetales sin alteraciones. La paciente nació por parto eutócico a las 37 semanas de gestación.

Al nacimiento se detectaron dismorfias faciales y un soplo cardiaco, por lo que fue referida a un hospital pediátrico. En dicho hospital se le realizó resonancia magnética de encéfalo que reveló una atrofia cortical. También se le solicitó un cariotipo, el cual fue reportado sin alteraciones (46, XX). Durante su hospitalización, se diagnosticó defecto septal atrial tipo *ostium secundum* por cardiología pediátrica. Fue referida a un hospital de tercer nivel, indicando terapia de estimulación temprana.

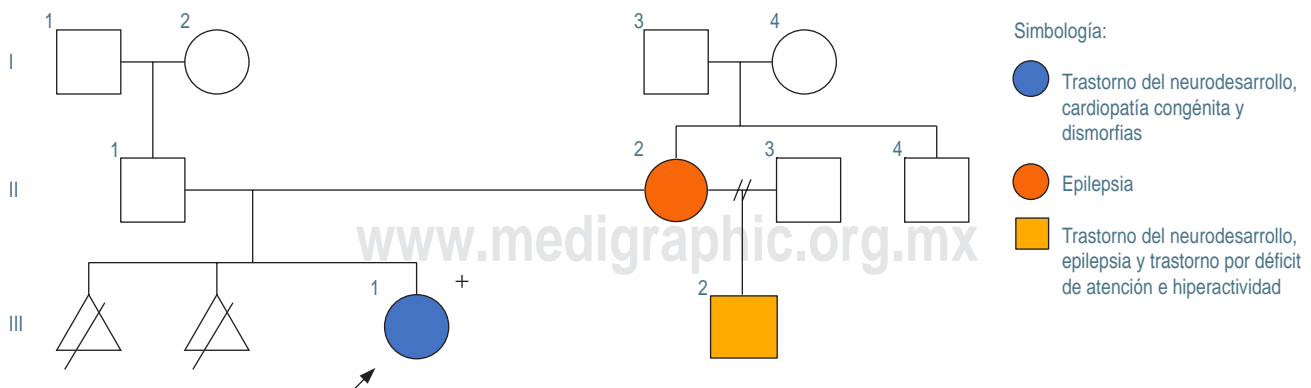


Figura 1: Genealogía. **Propósito III-1:** 46,XX,add(18)(p11.2); arr[GRCh37] 7p22.3(43360_705271)x3, 17q25.3 (78763768_81041938)x3, 18p11.32p11.31(136226_4642999)x1. **Padre II-1:** 46,XY; **Madre II-2:** 46,XX.

En servicio de neurología pediátrica del hospital de tercer nivel se dio seguimiento por retraso global del desarrollo, mientras que por cardiología se indicó tratamiento farmacológico cardiovascular. Hasta los dos años ocho meses la paciente continuó con terapia de estimulación temprana, que fue reemplazada por un programa con ejercicios de psicomotricidad.

A los tres años, en tomografía axial computarizada de cráneo se reveló atrofia córtico-subcortical, y se brindó tratamiento quirúrgico para corrección de estrabismo. En el servicio de genética se solicita nuevamente un cariotipo, en el cual se detectó material adicional en el brazo corto del cromosoma 18 (46, XX, add (18) (p11.2)), realizando cariotipo a los padres (46, XX y 46, XY).

Dado que la paciente continuaba con problemas de la marcha, aprendizaje y del lenguaje, los padres acuden al CRIT para iniciar rehabilitación, a la edad de cinco años siete meses. En el servicio de rehabilitación se identificó que la paciente presenta retraso en los hitos del desarrollo psicomotor: sostén cefálico (a los seis meses de edad), pinza gruesa (dos años) y fina (tres años), sedestación (dos años seis meses), gateo (tres años seis meses), marcha (cuatro años) y control de esfínteres (cinco años). Comunicación humana observó retraso alálico del lenguaje, mientras que por neurología pediátrica y paidopsiquiatría se diagnostica trastorno motor y del lenguaje, así como discapacidad intelectual leve.

En la consulta de genética se obtiene la siguiente información: peso 13.7 kg (z -3.1), talla 99 cm (z -2.9), perímetro cefálico de 47 cm (z -2.9), microcefalia, estrechamiento bitemporal, implantación del cabello anterior y posterior baja, frente amplia y prominente, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, epicanto bilateral, leve ptosis palpebral, cejas anchas y dispersas, puente nasal deprimido, base de la nariz ancha, *filtrum* largo y poco marcado, hipoplasia malar bilateral, pabellones auriculares de baja implantación, paladar alto, úvula con punta bífida, labio superior delgado, ruidos cardiacos rítmicos, soplo diastólico, escoliosis dorso-lumbar, tono motor disminuido, trofismo disminuido, lenguaje monosilábico y voz con timbre hiperrínico.

Al revisar el cariotipo tomado a los tres años, junto con los antecedentes familiares y datos clínicos, se solicita microarreglo cromosómico. El estudio se realizó por medio de un microarreglo CytoScan HD, en el cual se detectaron tres variantes estructurales patogénicas, dos amplificaciones de 662 kilobases (kb) arr[GRCh37] 7p22.3(43360_705271)x3 y 2.2 megabases (Mb) arr[GRCh37] 17q25.3(78763768_81041938)

x3 y una deleción de 4.5 Mb arr[GRCh37] 18p11.32p11.31(136226_4642999)x1 (*Figura 2*). Posterior a la obtención de los resultados se brindó asesoramiento genético a los padres.

Ya con el diagnóstico genético, se decide mantener manejo multidisciplinario con énfasis en las alteraciones neuroconductuales y cardiopatía congénita. El plan de rehabilitación incluyó apoyo pedagógico, terapia física, del lenguaje, ocupacional y pulmonar, además fue integrada a un programa de inclusión. La paciente logró marcha independiente, adquisición de lenguaje y una inclusión escolar. Sin embargo, la paciente fallece a los 10 años por complicaciones tras la corrección quirúrgica de la cardiopatía congénita.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de los pacientes con RCC puede resultar un desafío, principalmente porque la presentación clínica suele ser única e inespecífica, como en el caso que se expone. Pero es de resaltar que el trastorno del neurodesarrollo dio la pauta para buscar etiología cromosómica. A la paciente le fue realizado cariotipo en dos ocasiones, una de ellas sin alteraciones (al nacimiento) y otro mostrando solamente material adicional del brazo corto del cromosoma 18. Si bien hubo un reconocimiento temprano de una posible entidad sindrómica, el cariotipo resultó con limitaciones para un diagnóstico preciso. La gran mayoría de los casos con RCC no se detectan por citogenética convencional, en gran medida porque la resolución del cariotipo es insuficiente para detectar CNV menores de 5 Mb. En cambio, el microarreglo cromosómico fue de gran ayuda para identificar los cambios submicroscópicos no visibles por citogenética convencional.³

El microarreglo cromosómico tiene utilidad clínica; por ejemplo, en la actualidad sirve como primera línea para el diagnóstico de trastornos del neurodesarrollo y de otras anomalías congénitas. Pero se debe tomar en cuenta que en trastornos del neurodesarrollo, el rendimiento diagnóstico es variable alcanzando un máximo de 28%. Por lo que, en ocasiones, debe acompañarse de otros estudios diagnósticos o extender los estudios a los familiares para complementar el diagnóstico.³

La coexistencia de tres CNV patogénicas en la paciente (dos microduplicaciones subteloméricas [7p22.3 y 17q25.3] y una microdeleción subtelomérica [18p11.32-18p11.31]), detectadas por el microarreglo cromosómico, sugiere un RCC por una translocación no balanceada. No obstante, no fue posible realizar una mayor caracterización para determinar si la

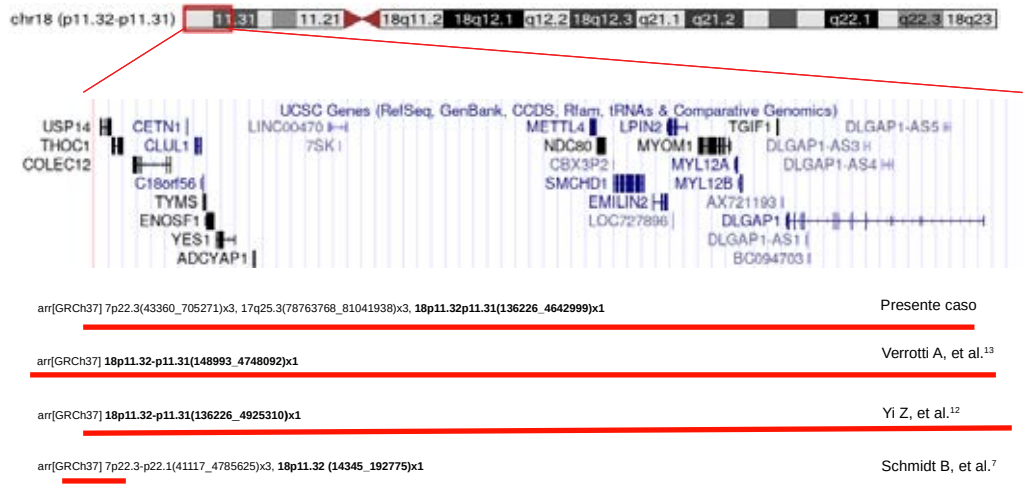
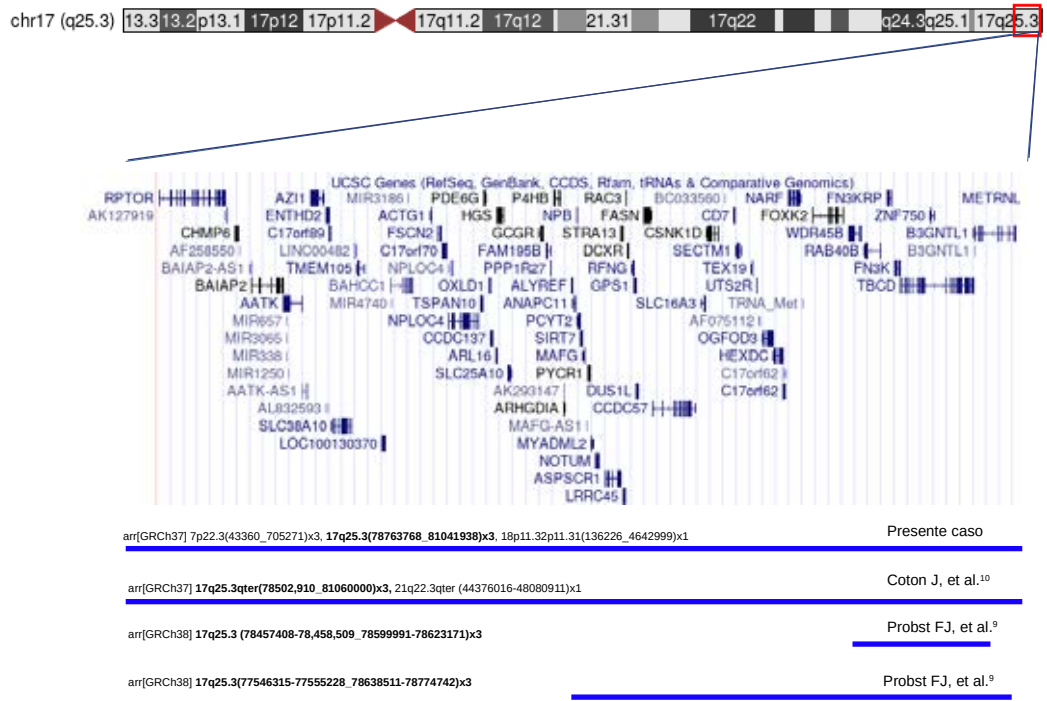
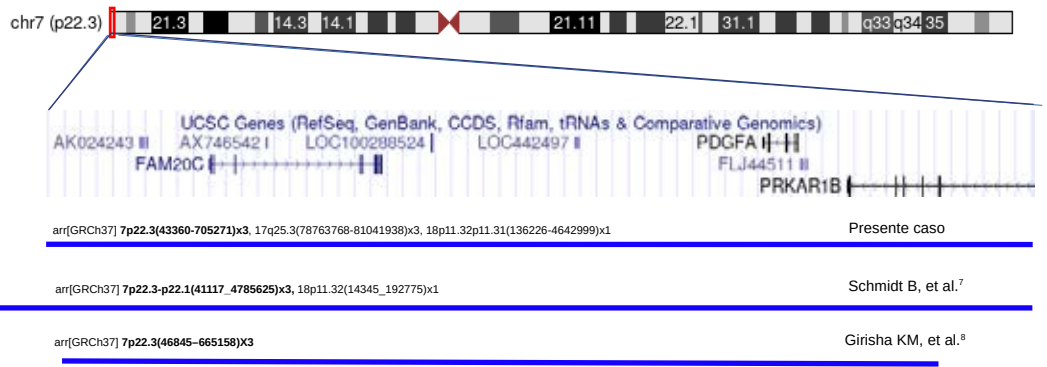


Figura 2:
 Mapa genético (genes codificantes y no codificantes) en las regiones genómicas de las citobandas 7p22.3, 17q25.3 y 18p11.32-p11.31. Las líneas azules corresponden a las regiones duplicadas y las líneas rojas corresponden a las regiones deletadas, reportadas en casos previos^{3-5,7,9,10} y en el presente caso. Imagen modificada de la herramienta UCSC Genome Browser Custom Tracks Tool (<https://genome.ucsc.edu>; Feb 2009 versión Feb. 2009 [GRCh37/hg19]).

traslocación involucra los tres CNV detectados en la paciente t(7; 17; 18), o si se trata de una traslocación t(17;18) más una microduplicación pura 7p22.3. Otro punto por analizar es que, para comprender el origen de un RCC y brindar un asesoramiento genético preciso, es necesario extender los estudios genéticos a los familiares. En el presente caso no se logró identificar alteraciones cromosómicas por medio de cariotipo en los padres; sin embargo, en la genealogía se observa una posible transmisión por rama materna de un fenotipo con alteraciones del neurodesarrollo. El antecedente materno de epilepsia, abortos recurrentes e hijo con fenotipo similar a la paciente sugieren que la madre podría ser portadora de un RCC. Para determinar el origen en estos casos se realizan estudios de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) con sondas subteloméricas o microarreglos cromosómicos en los familiares directos, lo cual no se realizó en la paciente que presentamos.

Los mecanismos en la génesis de un RCC en pacientes con anomalías congénitas son complejos.⁵ Se ha propuesto la cromosomogénesis, donde un solo evento catastrófico da lugar a rupturas cromosómicas, seguido de un reordenamiento caótico de los fragmentos cromosómicos, alterando la constitución normal de uno o más cromosomas, dando como resultado CNV y otras alteraciones estructurales.⁵ El término agrupa tres fenómenos distintos: cromotripsis, cromosomasíntesis y cromoplexia. Cada uno con características propias con relación al mecanismo de reparación de rupturas de doble cadena y firmas moleculares únicas.^{4,5}

Actualmente se está investigando si otros estudios podrían ayudar a comprender la formación, complejidad y mecanismos implicados en un RCC de forma más precisa, tales como la secuenciación de genoma completo y algoritmos bioinformáticos diseñados específicamente para detectar RCC, o bien, por medio de estudios de transcriptoma. Es posible que en el futuro estos métodos sustituyan a los microarreglos cromosómicos.⁶

Con respecto al análisis de los genes afectados con las características clínicas del paciente, es decir, la correlación genotipo-fenotipo en el presente caso, se sabe que las microduplicaciones subteloméricas del brazo corto del cromosoma 7 (7p)^{7,8} y brazo largo del cromosoma 17 (17q),^{2,9-11} así como las microdeleciones subteloméricas del brazo corto del cromosoma 18 (18p)^{7,12-14} son poco frecuentes de forma pura, pero la coexistencia de éstas en un mismo paciente se considera raro. En el caso que presentamos, a pesar de que los CNV se encuentran en regiones genómicas distintas, las características de la paciente (fenotipo) ya se han

relacionado con ciertos CNV como la discapacidad intelectual, talla baja, alteraciones en el sistema nervioso central (SNC), malformaciones cardíacas, dismorfias craneofaciales (microcefalia, ptosis, estrabismo, paladar alto, labios delgados, entre otras), y alteraciones musculoesqueléticas (*Tabla 1*).^{2,7-14} Los reportes en regiones genómicas similares a las detectadas en la paciente se han presentado como translocaciones no balanceadas y CNV puras (*Tabla 1 y Figura 2*).^{2,7-10,12,13} Al haber una coexistencia de CNV con fenotipos similares es difícil discernir cuál de ellos tuvo mayor representación. El fenotipo combinado también se ha observado en otros casos de translocación no balanceada que involucran CNV en regiones genómicas similares (*Tabla 1 y Figura 2*).^{7,10}

En el caso que nos ocupa, las regiones genómicas en los CNV, 7p22.3, 17q25.3 y 18p11.32-p11.31 comprenden ocho, 83 y 29 genes respectivamente, según *UCSC Genome Browser* (GRCh37/hg19) (*Figura 2*).¹⁵ Al analizar los casos previos y los genes implicados en los CNV de este caso, se considera que varios genes podrían relacionarse en la presentación del fenotipo (*Tabla 2*).^{2,7,9,12-14,16-20} Por ejemplo, los genes *TBCD* y *RAC3* (17q25.3)¹⁶ y el gen *USP14* (18p11.3)^{7,13} que se han asociado a trastornos del neurodesarrollo y alteraciones del SNC pueden estar afectando al fenotipo por medio de una ganancia de dosis génica (triplosensibilidad) y una pérdida de dosis génica (haplosuficiencia) respectivamente. En cambio, el gen *METRNL* (17q25.3),¹⁷ que tiene un papel en el desarrollo neuronal, podría contribuir por disrupción de la arquitectura genómica al encontrarse el punto de ruptura en la región promotora del gen. Cabe resaltar que los genes de la región 17q25.3 podrían contribuir a la afectación cardíaca. Pero también en modelos animales se ha observado que los genes *EMILIN2*,¹⁸ *TGIF1*^{12,14,16} y *MYOM1*¹⁹ podrían propiciar un desarrollo anormal del corazón en la región 18p11.32-p11.31;^{7,12} sin embargo, no hay reportes de defectos septales atriales como en este caso. En cambio, como en el presente caso, algunos autores han sugerido que la triplosensibilidad del gen *ARHGDI1* (17q25.3) podría contribuir en defectos septales atriales, lo cual se ha observado en modelos animales y en pacientes con duplicaciones puras 17q25.3.^{2,9}

Al tratarse de una paciente pediátrica, el asesoramiento genético fue dirigido a los padres, el cual se dirige a 1) comprender el diagnóstico y mecanismo patogénico, 2) conocer el pronóstico, 3) obtener información para la toma de decisiones médicas o de la vida, 4) conocer los riesgos de recurrencia, 5) extender pruebas genéticas a otros familiares con riesgo o sos-

Tabla 1: Fenotipo presente en casos clínicos previamente reportados de CNV en las regiones genómicas 7p22.3, 17q25.3 y 18p11.32-p11.31^{2,7-10,12,13} y presente caso.

	Duplicación pura			Delección pura			Traslocaciones no balanceadas		
	7p22.3 Girisha KM et al. ⁸	17q25.3 Probst FJ, et al. ⁹	17q25.3 Probst FJ, et al. ⁹	17q25.3 Monteiro RAC, et al. ²	18p11.32-p11.31 Verrotti A, et al. ¹³	18p11.32-p11.31 Yi Z, et al. ¹²	17q25.3 Schmidt B, et al. ⁷	17q25.3 Coton J, et al. ¹⁰	17q25.3 Presente caso
Trastorno del neurodesarrollo	-	+	+	-	-	-	-	-	+
Retraso global del desarrollo	-	-	+	-	-	-	+	-	+
Discapacidad intelectual	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Trastorno motor	-	-	-	-	+	-	+	-	+
Trastorno del lenguaje	-	-	-	-	+	-	+	+	+
Problemas del aprendizaje	-	-	-	-	-	-	-	+	-
TDAH	-	-	+	-	-	-	-	+	MH
Sistema nervioso central									
Epilepsia	-	-	-	-	+	-	-	-	M/MH
Alteraciones del cuerpo calloso	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Atrofia córtico- subcortical	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Holoprosencefalia	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Encefalomalacia	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Hipotonía	-	-	+	-	-	-	-	-	+
Alteraciones craneales									
Microcefalia	-	-	+	-	-	-	-	-	+
Sinostosis craneales	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Cardiopatía congénita									
Defectos septales atriales	-	-	-	+	-	-	-	-	+
Tetralogía de Fallot	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Hipoplasia del ventrículo izquierdo	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Interrupción del arco aórtico	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Estenosis de la válvula aórtica	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Arco aórtico pequeño	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Coartación aórtica	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Alteraciones óseas									
Escoliosis	+	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Pectus carinatum</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Alteraciones óseas en extremidades	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Contracturas	-	+	-	-	-	-	-	-	-

Continúa la Tabla 1: Fenotipo presente en casos clínicos previamente reportados de CNV en las regiones genómicas 7p22.3, 17q25.3 y 18p11.32-p11.31^{2,7-10,12,13} y presente caso.

	Duplicación pura			Delección pura			Traslocaciones no balanceadas			
	7p22.3	17q25.3	17q25.3	17q25.3	18p11.32-p11.31	18p11.32-p11.31	t(7;18)	t(17;18) dup(7p22.3) versus t(7;17;18)	Coton J, et al. ¹⁰	Presente caso
	Girisha KM et al. ⁸	Probst FJ, et al. ⁹	Probst FJ, et al. ⁹	Monteiro RAC, et al. ²	Verrotti A, et al. ¹³	Yi Z, et al. ¹²	Schmidt B, et al. ⁷			
Alteraciones oftalmológicas										
Estrabismo	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Ptosis palpebral	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Cataratas congénitas	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Facies										
Baja implantación de cabello posterior	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Pabellones auriculares de implantación baja	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Cejas anchas y escasas	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Fisuras palpebrales hacia arriba	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
Epicanto	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Hipoplasia malar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Base de la nariz ancha	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Filtrum largo	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Paladar alto	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
Labio y paladar hendidos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Otros	+	+	+	-	-	+	-	-	+	Úvula bifida
Otros										
Peso y talla bajos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Poliesplenía	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipogonadismo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

CNV = variantes en el número de copia; M = madre; MH = medio hermano; TDAH = trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Tabla 2: Correlación genotipo-fenotipo. Genes propuestos que contribuyen a los fenotipos: trastorno del desarrollo y alteraciones del SNC,^{7,13,14,16,17} cardiopatía congénita^{2,9,12,14,16,18,19} y estrabismo.²⁰

	Trastorno del neurodesarrollo y alteraciones del SNC	Cardiopatía congénita	Estrabismo
7p22.3 17q25.3	FAM20C (MIM: 611061) TBCD (MIM: 604649) WDR45B (MIM: 609226) RAC3 (MIM: 602050) PYCR1 (MIM: 179035) ACTG1 (MIM: 102560) NDUFAF8 (MIM: 618461) METRNL (MIM: 616241)	– ARHGDIA (MIM: 601925) CSNK1D (MIM: 600864) ACTG1 (MIM: 102560) P4HB (MIM: 176790) NPLOC4 (MIM: 606590) MRPL12 (MIM: 602375) DCXR (MIM: 608347) SLC16A3 (MIM: 603877) UTS2R (MIM: 600896) EMILIN2 (MIM: 608928) TGIF1 (MIM: 602630) MYOM1 (MIM: 603508) TYMS (MIM: 188350) MYL12A, MYL12B (MIM: 609211) LPIN2 (MIM: 605519)	– NPLOC4 (MIM: 606590) TSPAN10 PDE6G (MIM: 180073)
18p11.32-p31	TGIF1 (MIM: 602630) USP14 (MIM: 607274)	–	–

SNC = sistema nervioso central; MIM = número de identificación del gen en OMIM.¹⁶

pecha, 6) conocer alternativas reproductivas (como el diagnóstico preimplantacional).³ Cabe mencionar que los portadores de RCC tienen un riesgo elevado de tener descendencia con anomalías cromosómicas similares o a la formación de nuevos RCC.⁴

Por último, se debe destacar que esta paciente nos hace reflexionar sobre la necesidad del manejo multidisciplinario de pacientes similares, lo cual contribuye a mejorar su calidad de vida y a la de sus familias.

CONCLUSIONES

Los pacientes con RCC pueden presentar múltiples manifestaciones como trastornos del neurodesarrollo, dismorfias y malformaciones cardiacas; su presencia debería alertar sobre su reconocimiento temprano a fin de ofrecer manejo integral incluyendo expertos en genética, quienes elegirán la realización de estudios citogenómicos para llegar al diagnóstico definitivo, lo cual debería ayudar a disminuir la odisea diagnóstica que, con mucha frecuencia, estas familias padecen.

REFERENCIAS

- Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, Rosenfeld JA, Vu TH, Baker C et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet.* 2011; 43(9): 838-846.
- Monteiro RAC, de Freitas ML, Vianna GS, de Oliveira VT, Pietra RX, Ferreira LCA et al. Major contribution of genomic copy number variation in syndromic congenital heart disease: the use of MLPA as the first genetic test. *Mol Syndromol.* 2017; 8(5): 227-235.
- Savatt JM, Myers SM. Genetic testing in neurodevelopmental disorders. *Front Pediatr.* 2021; 9: 526779.
- Poot M, Haaf T. Mechanisms of origin, phenotypic effects and diagnostic implications of complex chromosome rearrangements. *Mol Syndromol.* 2015; 6(3): 110-134.
- Pellestor F. Chromoanagenesis: cataclysms behind complex chromosomal rearrangements. *Mol Cytogenet.* 2019; 12: 6.
- Eisfeldt J, Pettersson M, Vezzi F, Wincent J, Kaller M, Gruselius J et al. Comprehensive structural variation genome map of individuals carrying complex chromosomal rearrangements. *PLoS Genet.* 2019; 15(2): e1007858.
- Schmidt B, Udink ten Cate F, Weiss M, Koehler U. Cardiac malformation of partial trisomy 7p/monosomy 18p and partial trisomy 18p/monosomy 7p in siblings as a result of reciprocal unbalanced malsegregation--and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2012; 171(7): 1047-1053.
- Girisha KM, Abdollahpour H, Shah H, Bhavani GS, Graham JM Jr, Boggula VR et al. A syndrome of facial dysmorphism, cubital pterygium, short distal phalanges, swan neck deformity of fingers, and scoliosis. *Am J Med Genet A.* 2014; 164A(4): 1035-1040.
- Probst FJ, James RA, Burrage LC, Rosenfeld JA, Bohan TP, Ward Melder CH et al. De novo deletions and duplications of 17q25.3 cause susceptibility to cardiovascular malformations. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 75.
- Coton J, Labalme A, Till M, Bussy G, Krifi Papoz S, Lesca G et al. Characterization of two familial cases presenting with a syndromic specific learning disorder and carrying (17q;21q) unbalanced translocations. *Clin Case Rep.* 2018; 6(5): 827-834.

11. Upadia J, Philips JB 3rd, Robin NH, Lose EJ, Mikhail FM. A case report of chromosome 17q22-qter trisomy with distinct clinical presentation and review of the literature. *Clin Case Rep*. 2018; 6(4): 612-616.
12. Yi Z, Yingjun X, Yongzhen C, Liangying Z, Meijiao S, Baojiang C. Prenatal diagnosis of pure partial monosomy 18p associated with holoprosencephaly and congenital heart defects. *Gene*. 2014; 533(2): 565-569.
13. Verrotti A, Palka C, Prezioso G, Alfonsi M, Calabrese G, Palka G et al. Deletion 18p11.32p11.31 in a child with global developmental delay and atypical, drug-resistant absence seizures. *Cytogenet Genome Res*. 2015; 146(2): 115-119.
14. Hasi-Zogaj M, Sebold C, Heard P, Carter E, Soileau B, Hill A et al. A review of 18p deletions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015; 169(3): 251-264.
15. Kent WJ, Sugnet CW, Furey TS, Roskin KM, Pringle TH, Zahler AM et al. The human genome browser at UCSC. *Genome Res*. 2002; 12(6): 996-1006.
16. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Numbers: *FAM20C* (MIM:611061), *TBCD* (MIM:604649), *WDR45B* (MIM:609226), *RAC3* (MIM:602050), *PYCR1* (MIM:179035), *ACTG1* (MIM:102560), *NDUFAF8* (MIM:618461), *METRNL* (MIM:616241), *TGIF1* (MIM:602630), *USP14* (MIM:607274), *ARHGDI1* (MIM:601925), *CSNK1D* (MIM:600864), *P4HB* (MIM:176790), *NPLOC4* (MIM:606590), *MRPL12* (MIM:602375), *DCXR* (MIM:608347), *SLC16A3* (MIM:603877), *UTS2R* (MIM:600896), *EMILIN2* (MIM:608928), *MYOM1* (MIM:603508), *TYMS* (MIM:188350), *MYL12B* (MIM:609211), *LPIN2* (MIM:605519) y *PDE6G* (MIM:180073). 2022 [11 Mar 2022]. Available in: <https://omim.org/>
17. Nishino J, Yamashita K, Hashiguchi H, Fujii H, Shimazaki T, Hamada H. Meteorin: a secreted protein that regulates glial cell differentiation and promotes axonal extension. *EMBO J*. 2004; 23(9): 1998-2008.
18. Guggilam A, Sannaningaiah D, Gong Y, Grondolsky J, Huang M et al. Cardiac malformations in *EMILIN2* deficient mice. *Int J Cardiovasc Res*. 2016; 5: 5.
19. Auxerre-Plantié E, Nielsen T, Grunert M, Olejniczak O, Perrot A, Ozcelik C et al. Identification of *MYOM2* as a candidate gene in hypertrophic cardiomyopathy and tetralogy of Fallot, and its functional evaluation in the drosophila heart. *Dis Model Mech*. 2020; 13(12): dmm045377.
20. Plotnikov D, Shah RL, Rodrigues JN, Cumberland PM, Rahi JS, Hysi PG et al. A commonly occurring genetic variant within the *NPLOC4-TSPAN10-PDE6G* gene cluster is associated with the risk of strabismus. *Hum Genet*. 2019; 138(7): 723-737.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.



Síndrome de Joubert asociado a variantes patogénicas en el gen *TMEM67*

Joubert syndrome associated with pathogenic variants in the TMEM67 gene

Jesús Javier Martínez-García,* Sonia Corvera-Villaseñor,‡ Jesús Ernesto Dueñas-Arias,§
Rossela de Jesús Vega-Castro,¶ Rubén Beltrán-Rivas¶

* Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Pediátrico de Sinaloa “Dr. Rigoberto Aguilar Pico”, Centro de Investigación Aplicada a la Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa; ‡ Departamento de Oftalmología, Hospital Pediátrico de Sinaloa “Dr. Rigoberto Aguilar Pico”; § Departamento de Genética, Hospital Pediátrico de Sinaloa “Dr. Rigoberto Aguilar Pico”; ¶ Departamento de Neurología, Hospital Pediátrico de Sinaloa “Dr. Rigoberto Aguilar Pico”, Culiacán, Sinaloa, México.

RESUMEN

Introducción: el síndrome de Joubert (SJ) es una ciliopatía congénita autosómica recesiva que se ha asociado a mutación en el gen *TMEM67*. El SJ se caracteriza por retraso en desarrollo psicomotor, alteraciones oculares así como manifestaciones a nivel renal, esquelético y hepático. Por resonancia magnética (RM) se identifica la alteración patognomónica que es una malformación en cerebelo y en tronco encefálico, con imagen característica “signo del diente molar” (SDM). **Objetivo:** describir el cuadro clínico de un paciente con SJ en quien se identificó variantes en el gen *TMEM67*. **Caso clínico:** varón de tres años con retraso en el desarrollo psicomotor, hipotonía, ambliopía isométrica, ambliopía estrábica y nistagmo vertical hacia abajo. En la RM se observó el SDM, ya que los pedúnculos cerebelosos superiores se encontraron alargados. Desde el punto de vista genético, mediante secuenciación del exoma completo, se encontraron dos variantes en estado heterocigoto compuesto del gen *TMEM67*. **Conclusiones:** en niños con retraso en el desarrollo psicomotor y nistagmos deben someterse a una exploración exhaustiva ocular, de neuroimagen y genético a fin de determinar si se trata de SJ.

Palabras clave: síndrome de Joubert, imagen diente molar, nistagmos, estrabismo, gen *TMEM67*.

ABSTRACT

Introduction: Joubert syndrome (JS) is an autosomal recessive congenital ciliopathy, which has been associated with a mutation in the *TMEM67* gene. JS is characterized by delayed psychomotor development, ocular alterations, as well as renal, skeletal, and hepatic manifestations. Magnetic resonance imaging (MRI) identifies the pathognomonic alteration, which is a malformation in the cerebellum and brainstem, with a characteristic image of the “molar tooth sign” (MTS). **Objective:** to describe the clinical picture of a pediatric SJ patient in whom variants in the *TMEM67* gene were detected. **Case report:** three-year-old male with delayed psychomotor development, hypotonia, isometric amblyopia, strabismic amblyopia, and downward vertical nystagmus. In the MRI, the MTS was observed since the superior cerebellar peduncles were found to be elongated. By genetics, through whole exome sequencing, two variants in the heterozygous state of the *TMEM67* gene were found. **Conclusions:** children with delayed psychomotor development and nystagmus should undergo a comprehensive ocular, neuroimaging, and genetic examination to identify the diagnosis of JS.

Keywords: Joubert syndrome, molar tooth image, nystagmus, strabismus, *TMEM67* gene.

Correspondencia: Jesús Javier Martínez-García, E-mail: jjmtz64@hotmail.com

Citar como: Martínez-García JJ, Corvera-Villaseñor S, Dueñas-Arias JE, Vega-Castro RJ, Beltrán-Rivas R. Síndrome de Joubert asociado a variantes patogénicas en el gen *TMEM67*. Rev Mex Pediatr. 2022; 89(2): 81-85. <https://dx.doi.org/10.35366/107503>

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Joubert (SJ) es un grupo de trastornos clínica y genéticamente heterogéneos. Fue descrito por Marie Joubert en 1969. Tiene una prevalencia entre 1/80,000 y 1/100,000 nacidos vivos; pero en población judía Askenazi la prevalencia se incrementa hasta 1/34,000-1/40,000.¹⁻³

En el SJ clásico, las manifestaciones clínicas pueden observarse desde los primeros meses de vida, con hipotonía, movimientos oculares anormales como nistagmos, estrabismo o apraxia oculomotora; además de alteraciones respiratorias (taquipnea o episodios de apnea), discapacidad intelectual y ataxia. En imágenes de resonancia magnética (IRM) cerebrales, el signo del diente molar (SDM) es el hallazgo característico, y consiste en la coexistencia de hipoplasia o displasia del vermis cerebeloso y de las estructuras pontinas y medulares, así como la falta de decusación de los pedúnculos cerebelosos superiores y de los tractos piramidales.^{4,5}

El SJ puede combinarse con un amplio espectro de defectos orgánicos, por lo cual se conoce como “síndrome de Joubert y trastornos relacionados” (JSRD, por

sus siglas en inglés). En el JSRD se identifican ocho fenotipos o subtipos que se describen en la *Tabla 1*.^{6,7}

Se ha establecido una correlación entre el SJ y las variantes en el gen *TMEM67* (proteína transmembrana-67). Las variaciones de la secuencia bialélica de *TMEM67* causan una amplia gama de manifestaciones clínicas con compromiso multiorgánico como SJ (MIM 610688), síndrome de Meckel-Gruber (MIM 607361), síndrome COACH (MIM 216360) (hipoplasia de vermis cerebeloso, oligofrenia, ataxia, coloboma y fibrosis hepática), síndrome RHYNS (MIM 613550) (rinitis pigmentosa, hipopituitarismo, nefronoptosis, displasia esquelética); además, los pacientes con SJ con mutaciones en *TMEM67* tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepática.⁸

El objetivo de este estudio es presentar un caso de SJ clásico con dos variantes de *TMEM67*.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Niño de tres años, sin antecedentes familiares de enfermedades genéticas; padres no consanguíneos. Es producto de la gestación cuatro; nació por parto eutócico

Tabla 1: Características clínicas de los ocho subtipos síndrome de Joubert*.

Subtipos clínicos	Manifestaciones clínicas	Mutación en gen
SJ clásico	Hipotonía, nistagmos, estrabismo o apraxia oculomotora, taquipnea o episodios de apnea, retraso en el desarrollo neurológico y ataxia	<i>TMEM67</i>
SJ con enfermedad de retina	Retinopatía pigmentaria o distrofia de la retina, amaurosis congénita de Leber's. Retraso en el desarrollo neurológico	<i>AHI1</i> <i>ARL3</i> <i>CEP290</i>
SJ con defectos renales	Nefronoptosis, quistes renales	<i>CEP290</i> <i>RPGRIP1L</i> <i>ZNF423</i> <i>TMEM231</i> <i>TMEM237</i>
SJ con enfermedad ocular-renal	Retraso en el desarrollo neurológico. Nefronoptosis, quistes renales. Retinopatía pigmentaria o distrofia de la retina. Retraso en el desarrollo neurológico	<i>CEP290</i>
SJ con enfermedad hepática	Manifestaciones clínicas de SJ clásico. Fibrosis hepática congénita e hipertensión portal secundaria. Colobomas coriorretinianos o del nervio óptico y nefronoptosis	<i>TMEM67</i>
SJ con defectos orofaciocdigitales o tipo VI	Retraso en el desarrollo neurológico. Labio y paladar hendido, lengua lobulada, hamartomas de las encías o de la lengua y frenulas. Hipertelorismo y micrognatia o mandíbula. Polidactilia de manos y pies	<i>TMEM216</i>
SJ con defecto acrocallosos	Disgenesia de cuerpo calloso, síndrome acrocalloso con polidactilia e hidrocefalia	<i>KIF7</i>
SJ con distrofia torácica asfixiante de Jeune	Talla baja, tórax estrecho, acortamiento rizomélico de extremidades, braquidactilia y polidactilia	<i>TMEM216</i>

* En los ocho siempre está presente el signo del diente molar.



Figura 1: Hipotropía y estrabismo de ojo izquierdo. En tratamiento con lentes monofocales.



Figura 2: Estrabismo convergente por test de Hirschberg de ojo izquierdo sin lentes. No hay rasgos faciales dismórficos.

a las 40 semanas de edad, sin antecedente de hipoxia neonatal, peso 3,020 g y talla de 48 cm. A los 57 días de edad presentó tosferina (cultivo positivo para *Bordetella pertussis*), síndrome de dificultad respiratoria aguda, y paro cardiorrespiratorio por varios minutos, recibió ventilación mecánica por nueve días en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, permaneciendo 32 días hospitalizado.

Aproximadamente a los tres meses de edad, los padres observaron movimientos oculares anormales, ausencia de sostén cefálico, hipotonicidad generalizada, sonrisa social débil y falta de persecución visual.

A los cuatro meses fue evaluado por oftalmología por los movimientos anormales de los ojos, prescribiendo lentes monofocales (Figura 1). Sin embargo, a los ocho meses de edad nuevamente los padres lo llevan por inatención visual, estrabismo convergente con predominio del ojo izquierdo (con o sin lentes), y nistagmo vertical hacia abajo (Figura 2). En la exploración oftalmológica se encontró agudeza visual en ambos ojos de gradiente 0.25 ciclos por centímetro (CPCM), equivalente a 20/2000 Snellen, lo cual le permitía fijar, mantener y seguir objetos por segundos. Además, se describió endotropía de Hirschberg de 30° en ojo izquierdo con escasa alternancia, con y sin corrección óptica. Cuando le colocaron lentes monofocales con la siguiente gradua-

ción: + 6.00-0.00 × 180 en el ojo derecho y + 6.00-0.00 × 0 en el izquierdo, presentó un estrabismo convergente (Figura 2). También se detectó estrabismo vertical (hipotropía) ipsilateral con movimientos verticales involuntarios de gran frecuencia y amplitud, versiones y ducciones sin restricción. La anatomía de la cámara anterior se observó íntegra.

Se realizó estudio de fondo de ojo bajo midriasis medicamentosa (tropicamida y fenilefrina), además de oftalmoscopia indirecta. Se observó que en ambos ojos las papilas eran de forma, tamaño y coloración normales, con excavaciones de 0.3 × 0.3, simétricas; área macular normal, sin alteraciones pigmentarias en polo posterior ni en media periferia (Figura 3). Además, la refracción bajo ciclopejía (con ciclopentolato) fue en ojo derecho (OD) de + 7.25 = -1.50 × 160, y en ojo izquierdo (OI) de + 7.00 = -1.50 × 0. Asimismo, al medir las amplitudes acomodativas (retinoscopia dinámica por método de estimulación monocular (MEM) se detectó hipoacomodación, estableciendo el diagnóstico de endotropía acomodativa refractiva con hipoacomodación central, ambliopía estrábica y nistagmo vertical hacia abajo. Por lo anterior, se prescribieron lentes hiper-corregidos (Figura 4), con graduaciones en el OD: + 10.25-1.50 × 160 y OI: + 10.00-1.50 × 0. Posteriormente se dio vigilancia cada dos meses para evaluar el desarrollo visual, se observó mejoría tanto de la alineación ocular como de la atención visual, logrando alternancia y disminución de la dominancia ocular.

A los 18 meses de edad se observó una franca mejoría en su atención visual, presentó una agudeza visual de gradiente 8.0 CPCM (20/80 cartillas de Snellen) en ambos ojos. En movilidad ocular se mostró una ortopo-

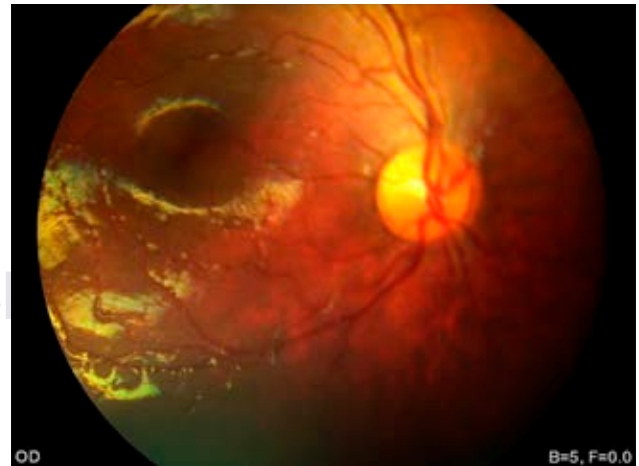


Figura 3: Fondo de ojo con estructuras normales.



Figura 4: Ortoposición mediante lentes hiperconvergentes.

sición (Figura 4), con persistencia del nistagmo vertical hacia abajo, pero con mayor control. Además, se detectó asimetría en el nistagmo optocinético, pero la presión intraocular (medido con tonómetro de iCare) del OD fue de 11 mmHg y en el OI de 12 mmHg.

Por otro lado, también a los ocho meses de edad se realizó RM de encéfalo, la cual mostró pedúnculos cerebelosos superiores alargados con configuración del SDM (Figura 5). De esta forma, al integrar las características clínicas del paciente, con hipotonía, nistagmo, retraso en el desarrollo psicomotor y la imagen SDM se llegó a la conclusión de que se trataba de un SJ clásico.

Para identificar la posible mutación, a la edad de tres años se realizó análisis molecular mediante secuenciación de siguiente generación, empleando el DNeasy Blood & Tissue Kit de QIAGEN. En preparación de la librería del ADN genómico se empleó el kit xGen Exome Research Panel v1.0. La secuenciación de todo el exoma fue con la plataforma Illumina NextSeq 550 System en una configuración 2X 159bp-extremo emparejado. Por último, se realizó análisis bioinformático. Con todo lo anterior, fue posible encontrar dos variantes en el gen *TMEM67*, c.1322G>T (p.Arg441Leu) del exón 13 y c.431T>G (p.Leu144Trp) del exón. De acuerdo con los tipos de software predictivos LTR, SIFT, PolyPhen y Mutation Taster se determinó que ambas variantes son probablemente patogénicas. Pero no se pudo determinar si estas variantes se encuentran en el mismo (*cis*) o en cromosomas opuestos (*trans*). Tampoco fue posible realizar el estudio genético a los padres, pero dadas las características clínicas del paciente, inferimos que ambas variantes se encuentran en estado de heterocigocidad compuesta.

Es necesario aclarar que durante todo el tiempo descrito en el presente reporte, el paciente ha recibido terapia física y de rehabilitación en virtud del retraso para la deambulacion, el habla y el lenguaje; además, la función renal y hepática se ha mantenido dentro de lo normal.

DISCUSIÓN

Las ciliopatías son un grupo de trastornos genéticos causados por la formación o función anormal de los cilios primarios celulares en diferentes órganos. Hasta la fecha, se sabe que más de 35 genes causan SJ, con herencia autosómica recesiva, mientras que solamente se ha identificado un gen ligado al cromosoma X; en conjunto, estos genes representan entre 62 y 94% de los casos de SJ.⁷⁻⁹

Las variantes en el gen *TMEM67* representan aproximadamente 80% de los pacientes con SJ con afectación hepática por fibrosis hepática congénita; ésta es la característica principal en este subtipo, y los pacientes tienen alto riesgo de desarrollar hipertensión portal en la segunda o tercera década de la vida.¹⁰ Brooks y colaboradores evaluaron las alteraciones oculares en 99 pacientes con SJ, y en 95.9% se identificó la causa molecular: 22.2% mostraron una variante en el gen *TMEM67*, de los cuales 50% presentaron enfermedad renal, 95% enfermedad hepática, 73% apraxia oculomotora, 59% nistagmo, 87% estrabismo, y ptosis en 36%.¹¹ A diferencia de ese reporte, nuestro paciente hasta la edad de tres años no ha presentado daño hepático o renal.

El gen *TMEM67* ha sido mapeado a 8q22.1, tiene 29 exones y codifica para una proteína de 995 aminoácidos denominada meckelina.¹² En estudios

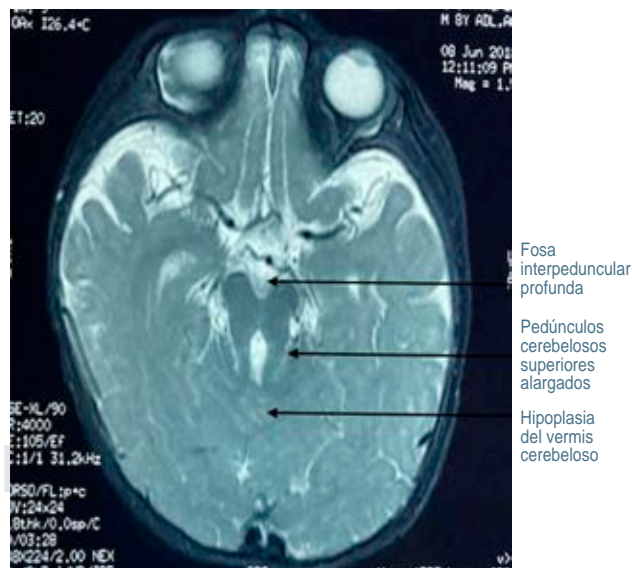


Figura 5: Corte coronal de resonancia magnética cerebral donde se observan pedúnculos cerebelosos superiores alargados con configuración del "signo del diente molar".

de hibridación *in situ* en embriones humanos se ha encontrado expresada la proteína meckelina en riñón, hígado, retina, romboencéfalo y línea media cerebral. Por inmunohistoquímica, en riñones fetales se ha encontrado expresión moderada de meckelina en el epitelio del túbulo renal proximal, pero no en el glomérulo. En hígado, estas proteínas también se expresan en el epitelio biliar de los conductos biliares, pero no en los hepatocitos.¹³ Estudios en modelos de ratón y en células de pacientes con ciliopatía semejante a MKS (*Meckel-Gruber syndrome*) y SJ sugieren que la proteína meckelina forma un complejo funcional con la proteína filamina A, que se interrumpe en pacientes con MKS y causa defectos en la migración neuronal y señalización de Wnt. Se sabe que la filamina A tiene un papel crucial en los procesos normales de ciliogénesis y posicionamiento basal del cuerpo. Simultáneamente con estos procesos, el eje de señalización de meckelina-filamina A puede ser un regulador clave para mantener niveles normales y correctos de señalización de Wnt.^{14,15} Wnt es una vía que regula aspectos del destino, migración y polaridad celular, así como del patrón neural y la organogénesis durante el desarrollo embrionario.¹⁵

Nuestro paciente presenta dos variantes probablemente patogénicas en el gen *TMEM67*, una es c.1322G>T (p.Arg441Leu) del exón 13, misma que ya ha sido descrita,¹⁰ y la otra c.431T>G (p.Leu144Trp) aún no descrita en la literatura ni en la base de datos ClinVar; sin embargo, por los tipos de software predictivos LTR, SIFT, PolyPhen y Mutation Tester, la variante es probablemente patogénica.

Dado que no se observa hasta el momento daño hepático ni renal, de acuerdo a pruebas bioquímicas en sangre y ecografía renal y hepáticas, sólo es posible clasificarla en el subtipo SJ puro o clásico; sin embargo, dada las proporciones arriba comentadas, que describen variantes en el gen *TMEM67*, sumado a la heterogeneidad clínica y genética del SJ nos hace suponer la alta probabilidad de que la enfermedad hepática, principalmente, se encuentre dentro del curso natural de la enfermedad en este paciente, por lo que de ocurrir a una edad mayor, correspondería al subtipo SJ con enfermedad hepática.

Es muy importante la asesoría genética ante un caso de SJ, por el riesgo de recurrencia de 25% en las formas hereditarias autosómica recesivas. La detección prenatal de SJ es posible mediante ecografía fetal a partir de la semana 11 a 12 de gestación, y de evaluación de la anatomía cerebelosa fetal con RM entre las 20 y 22 semanas de gestación.

El niño con nistagmo, déficit intelectual y ataxia debe ser sometido a un examen exhaustivo ocular y de neuroimagen. El tratamiento en el niño con SJ debe estar dirigido a estrategias de rehabilitación adecuadas, tratar el déficit motor, de lenguaje y visual. El pronóstico en el paciente depende del tipo JSRD y del número de lesiones orgánicas.¹⁶

AGRADECIMIENTOS

A los padres del paciente por autorizar la publicación.

REFERENCIAS

- Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP et al. Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. *Neurology*. 1969; 19: 813-825.
- Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 894-905.
- Edvardson S, Shaag A, Zenvirt S et al. Joubert syndrome 2 (JBTS2) in Ashkenazi Jews is associated with a *TMEM216* mutation. *Am J Hum Genet*. 2010; 86: 93-97.
- Parisi MA, Doherty D, Chance PF et al. Joubert syndrome (and related disorders) (OMIM 213300). *Eur J Hum Genet*. 2007; 15: 511-521.
- Kumar P, Dey A, Mittal K et al. Joubert syndrome: a classic case. *J Family Med Prim Care*. 2019; 8: 311-312.
- Devi ARR, Naushad SM, Lingappa L. Clinical and molecular diagnosis of Joubert syndrome and related disorders. *Pediatr Neurol*. 2020; 106: 43-49.
- Parisi MA. The molecular genetics of Joubert syndrome and related ciliopathies: the challenges of genetic and phenotypic heterogeneity. *Transl Sci Rare Dis*. 2019; 4: 25-49.
- Bachmann-Gagescu R, Dempsey JC, Phelps IG et al. Joubert syndrome: a model for untangling recessive disorders with extreme genetic heterogeneity. *J Med Genet*. 2015; 52: 514-522.
- Brancati F, Iannicelli M, Travaglini L et al. *MKS3/TMEM67* mutations are a major cause of COACH syndrome, a Joubert syndrome related disorder with liver involvement. *Hum Mutat*. 2009; 30: 432-442.
- Iannicelli M, Brancati F, Mougou-Zerelli S et al. Novel *TMEM67* mutations and genotype-phenotype correlates in meckelin-related ciliopathies. *Hum Mutat*. 2010; 31: E1319-E1331.
- Brooks BP, Zein WM, Thomson AH et al. Joubert syndrome: ophthalmological findings in correlation with genotype and hepatorenal disease in 99 patients prospectively evaluated at a single center. *Ophthalmology*. 2018; 125: 1937-1952.
- Dawe HR, Smith UM, Cullinane AR et al. The Meckel-Gruber syndrome proteins MKS1 and meckelin interact and are required for primary cilium formation. *Hum Mol Genet*. 2007; 16(2): 173-186.
- Smith UM, Consugar M, Tee LJ et al. The transmembrane protein meckelin (MKS3) is mutated in Meckel-Gruber syndrome and the wpk rat. *Nat Genet*. 2006; 38(2): 191-196.
- Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis*. 2008; 4(2): 68-75. doi: 10.4161/org.4.2.5851.
- Adams M, Simms RJ, Abdelhamed Z et al. A meckelin-filamin A interaction mediates ciliogenesis. *Hum Mol Genet*. 2012; 21(6): 1272-1286.
- Akhtar A, Hassan SA, Falah NU et al. Joubert syndrome: a rare radiological case. *Cureus*. 2019; 11: e6410.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.



La **Revista Mexicana de Pediatría** es el órgano oficial de la Sociedad Mexicana de Pediatría (SMP) y publica textos en español o en inglés de estudios, informes y trabajos en pediatría, puericultura y áreas del conocimiento de la salud de niños y adolescentes. Para la publicación de los manuscritos enviados, existe un proceso de evaluación por pares. Los manuscritos que se evalúan son: artículos originales, artículos de revisión, comunicaciones breves, informes de casos clínicos, imágenes en pediatría y cartas al editor. Las notas editoriales son por invitación directa del Editor y a propuesta del cuerpo editorial.

Los manuscritos deben ajustarse a los requerimientos del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas, disponible en: www.medigraphic.com/requisitos

Sólo serán considerados los manuscritos inéditos (trabajos aún no publicados en extenso), no sometidos a otra revista o medio de difusión durante el proceso de evaluación (desde su recepción hasta su dictamen). La propiedad de los manuscritos será transferida a la Sociedad Mexicana de Pediatría, por lo que no podrán ser publicados en otras fuentes (como revistas, libros o sitios de Internet), completos o en partes, sin previo consentimiento por escrito del Editor.

El Comité Editorial decidirá cuáles manuscritos serán evaluados por árbitros expertos en el tema pero sólo se admitirán los manuscritos presentados que sigan cabalmente los requerimientos que se solicitan más adelante. El dictamen del Comité para publicación es inapelable y podrá ser: Aceptado, Aceptado con modificaciones, No aceptado.

Los artículos deberán enviarse a la **Revista Mexicana de Pediatría**, a través del editor en línea disponible en <https://revision.medigraphic.com/RevisionPediatría>

En este sitio, el autor podrá informarse sobre el estado de su manuscrito durante fases del proceso: recepción, evaluación y dictamen.

1. Artículo original: Puede ser investigación básica o clínica y tiene las siguientes características:

- a) **Título:** Representativo de los hallazgos del estudio. Agregar un título corto para las páginas internas (es importante identificar si es un estudio aleatorizado o control).

- b) **Resumen estructurado:** Debe incluir introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones; en español y en inglés. Máximo 250 palabras. Al final agregar de 3 a 6 palabras clave y key words.
- c) **Introducción:** Describe los estudios, de manera sucinta, pertinentes para entender el objetivo del trabajo, mismo que se menciona al final de la introducción (no se escriben aparte los objetivos, la hipótesis ni los planteamientos).
- d) **Material y métodos:** Explicación a detalle sobre cómo se desarrolló la investigación, a fin que el estudio pueda ser reproducible. Deberá incluir el diseño del estudio, los criterios de inclusión y exclusión de los participantes, las variables en estudio, la forma en que se recolectaron los datos, así como una sección de análisis estadístico.
- e) **Resultados:** De acuerdo con el diseño del estudio, deben presentarse todos los resultados. Sin hacer comentarios. Si hay tablas de resultados o figuras (gráficas o imágenes), deben presentarse aparte, en las últimas páginas, con pie de figura. Tanto tablas como figuras deben estar comentadas en el cuerpo del manuscrito.
- f) **Discusión:** Apoyada en bibliografía actualizada y los resultados. Las conclusiones se mencionan al final de esta sección.
- g) **Bibliografía:** Deberá seguir las especificaciones descritas más adelante.
- h) **Reconocimientos:** En el caso de existir, los agradecimientos y detalles sobre apoyos, fármaco(s) y equipo(s) proporcionado(s) deben citarse antes de las referencias.
- i) **Número de páginas o cuartillas:** un máximo de 10. Figuras: 5-7 máximo.

2. Caso clínico o quirúrgico: (1-2 casos) o serie de casos (más de 3 casos clínicos):

- a) **Título:** Debe especificar si se trata de un caso clínico o una serie de casos.
- b) **Resumen estructurado:** Debe incluir objetivo de la presentación, descripción del caso y conclusiones; en español y en inglés, con palabras clave y key words.

- c) **Introducción:** Se trata la enfermedad o causa atribuible. Señalar el objetivo de la presentación del caso clínico.
 - d) **Presentación del (los) caso(s) clínico(s):** Descripción clínica, laboratorio y otros. Mencionar el tiempo en que se reunieron estos casos. Las figuras o cuadros van en hojas aparte.
 - e) **Discusión:** Se deberá hacer un análisis del caso(s) presentado(s), apoyado en bibliografía reciente, para entender la relevancia de su presentación.
 - f) **Número de cuartillas:** máximo 10. Figuras: 5-8.
- 3. Artículo de revisión:** Se admitirán para evaluación aquéllos que sean relevantes para la práctica pediátrica.
- a) **Título:** Especificar claramente el tema a tratar.
 - b) **Resumen:** en español y en inglés, con palabras clave y key words.
 - c) **Introducción:** Puede iniciarse con el tema a tratar sin divisiones. Si se considera necesario se puede agregar subtítulos.
 - d) **Bibliografía:** Reciente y necesaria para el texto, mínimo 15 citas y máximo 40.
 - e) **Número de cuartillas:** 6 máximo.
- 4. Imágenes en Pediatría y cartas al editor:** Esta sección no tiene un formato especial. Máximo 2 cuartillas con 5 referencias bibliográficas, como máximo.
- 5. Artículo de historia:** Al igual que en «carta al editor», el autor tiene la libertad de desarrollar un tema sobre la historia de la medicina. Se aceptan cinco imágenes como máximo.

Los requisitos se muestran en la lista de verificación. El formato se encuentra en la versión extensa de las instrucciones para los autores, disponible en www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-instr.pdf. Los autores deberán descargarla e ir marcando cada apartado una vez que éste haya sido cubierto durante la preparación del material para publicación. Se deberá enviar como un archivo independiente al manuscrito.



LISTA DE VERIFICACIÓN

Aspectos generales

- Los artículos deben enviarse a través del editor en línea disponible en: <https://revision.medigraphic.com/RevisionPediatria>
- El manuscrito debe escribirse con tipo arial tamaño 12 puntos, a doble espacio, en formato tamaño carta. La cuartilla estándar consiste en 30 renglones, de 60 caracteres cada renglón (1,800 caracteres por cuartilla). Las palabras en otro idioma deberán presentarse en letra itálica (cursiva).
- El texto debe presentarse como sigue:** 1) página del título, 2) resumen y palabras clave (en español e inglés), 3) introducción, 4) material y métodos, 5) resultados, 6) discusión, 7) agradecimientos, 8) referencias, 9) apéndices, 10) texto de las tablas y 11) pies de figura. Cada sección se iniciará en hoja diferente. El formato puede ser modificado en ar-

tículos de revisión y casos clínicos, si se considera necesario.

- En el editor en línea, el material debe insertarse en el formato correspondiente al tipo de artículo:** investigación, revisión, caso clínico, etcétera. Una vez seleccionado el tipo de artículo, deberá copiar y pegar el texto del trabajo de acuerdo a las secciones que le sean indicadas.

Título, autores y correspondencia

- Incluye:**
 - 1) **Título en español e inglés, de un máximo de 15 palabras y título corto de no más de 40 caracteres,**
 - 2) **Nombre(s) de los autores en el orden en que se publicarán, si se anotan los apellidos paterno y materno pueden aparecer enlazados con un guión corto,**

- 3) **Créditos de cada uno de los autores,**
- 4) **Institución o instituciones donde se realizó el trabajo.**
- 5) **Dirección para correspondencia:** domicilio completo, teléfono y dirección electrónica del autor responsable.

Resumen

- En español e inglés, con extensión máxima de 200 palabras.
- Estructurado conforme al orden de información en el texto:

- 1) **Introducción,**
- 2) **Objetivos,**
- 3) **Material y métodos,**
- 4) **Resultados y**
- 5) **Conclusiones.**

- Evite el uso de abreviaturas, pero si fuera indispensable su empleo, deberá especificarse lo que significan la primera vez que se citen. Los símbolos y abreviaturas de unidades de medidas de uso internacional no requieren especificación de su significado.
- Palabras clave en español e inglés, sin abreviaturas; mínimo tres y máximo seis.

Texto

- El manuscrito no debe exceder de 10 cuartillas (18,000 caracteres). Separado en secciones:** Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones.
- Deben omitirse los nombres, iniciales o números de expedientes de los pacientes estudiados.
- Se aceptan las abreviaturas, pero deben estar precedidas de lo que significan la primera vez que se citen. En el caso de las abreviaturas de unidades de medidas de uso internacional a las que está sujeto el gobierno mexicano no se requiere especificar su significado.
- Los fármacos, drogas y sustancias químicas deben denominarse por su nombre genérico; la posología

y vías de administración se indicarán conforme a la nomenclatura internacional.

- Al final de la sección de Material y métodos se deben describir los métodos estadísticos utilizados.

Reconocimientos

- En el caso de existir, los agradecimientos y detalles sobre apoyos, fármaco(s) y equipo(s) proporcionado(s) deben citarse antes de las referencias.

Referencias

- Incluir de 10 a 20. Se identifican en el texto con números arábigos y en orden progresivo de acuerdo a la secuencia en que aparecen en el texto.
- Las referencias que se citan solamente en los cuadros o pies de figura deberán ser numeradas de acuerdo con la secuencia en que aparezca, por primera vez, la identificación del cuadro o figura en el texto.
- Las comunicaciones personales y datos no publicados serán citados sin numerar a pie de página.
- El título de las revistas periódicas debe ser abreviado de acuerdo al **Catálogo de la National Library of Medicine (NLM)**: disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> (acceso el 21/Ago/2018). Se debe contar con información completa de cada referencia, que incluye: título del artículo, título de la revista abreviado, año, volumen y páginas inicial y final. Cuando se trate de más de seis autores, deben enlistarse los seis primeros y agregar la abreviatura *et al.*

Ejemplos, artículo de publicaciones periódicas, hasta con seis autores:

Zamarripa-Martínez KS, Mejía-Alba JA. Retraso en la eliminación de metotrexato en un paciente con leucemia linfoblástica aguda. Rev Mex Pediatr 2017; 84 (6) 245-247.

Siete o más autores:

Solórzano-Santos F, Piña-Flores LI, Priego-Hernández G, Sierra-Amor A, Zaidi-Jacobson M,

Frati-Munari AC et al. Actividad antibacteriana de la rifaximina y otros siete antimicrobianos contra bacterias enteropatógenas aisladas de niños con diarrea aguda. Rev Mex Pediatr 2018; 85 (2): 45-52.

Libros, anotar edición cuando no sea la primera:

Weiner GM, Zaichkin J, Kattwinkel J (eds). Reanimación neonatal. 7a ed. Elk Grove Village, IL, USA: Academia Americana de Pediatría; 2016.

Capítulos de libros:

Sawyer S, Telfer M, Grover S. Adolescent health. In: Gwee A, Rimer R, Marks M. Paediatric handbook. 9th ed. West Sussex, UK: Wiley Blackwell; 2015. p. 345-356.

Para más ejemplos de formatos de las referencias, los autores deben consultar:

https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/cit_format.html (accesado 21/Ago/2018).

Tablas

- La información que contengan no se repite en el texto o en las figuras. Como máximo se aceptan 50 por ciento más uno del total de hojas del texto.
- Estarán encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con su aparición en el texto.
- El título de cada tabla por sí solo explicará su contenido y permitirá correlacionarlo con el texto acotado.

Figuras

- Se considerarán como tales las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los dibujos deberán ser diseñados por profesionales. Como máximo se aceptan 50 por ciento más una del total de hojas del texto.
- La información que contienen no se repite en el texto o en las tablas.
- Se identifican en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con el orden de aparición en

el texto, recordar que la numeración progresiva incluye las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los títulos y explicaciones serán concisos y explícitos.

Fotografías

- Serán de excelente calidad, en color o blanco y negro. Las imágenes deberán estar en formato JPG (JPEG), sin compresión y en resolución mayor o igual a 300 dpi (ppp). Las dimensiones deben ser al menos las de tamaño postal (12.5 x 8.5 cm), (5.0 x 3.35 pulgadas). Deberán evitarse los contrastes excesivos.
- Las fotografías en las que aparecen pacientes identificables deberán acompañarse de permiso escrito para publicación otorgado por el paciente. De no ser posible contar con este permiso, una parte del rostro de los pacientes deberá ser tapado sobre la fotografía.
- Cada una estará numerada de acuerdo con el número que se le asignó en el texto del artículo.

Pies de figura

- Señalados con los números arábigos que, conforme a la secuencia global, les correspondan.

Aspectos éticos

- Los procedimientos en humanos deben ajustarse a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) y con lo establecido en las leyes del país donde se realicen [en México: Ley General de Salud (Título Quinto): <https://mexico.justia.com/federales/leyes/ley-general-de-salud/titulo-quinto/capitulo-unico/>], así como con las normas del Comité Científico y de Ética de la institución donde se efectúen.**
- Los experimentos en animales se ajustarán a las normas del *National Research Council* y a las de la institución donde se realicen.
- Cualquier otra situación que se considere de interés debe notificarse por escrito a los editores.

Como parte de los archivos a subir al sistema en línea, deberá elaborarse una Hoja de Transferencia de Derechos de Autor, siguiendo el texto que a continuación se señala:

Transferencia de derechos de autor

Título del artículo: _____

Autor (es): _____

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado corresponde a un trabajo original y que no ha sido previamente publicado. También manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en la **Revista Mexicana de Pediatría**, los derechos de autor son transferidos a la **Sociedad Mexicana de Pediatría**.

Nombre y firma de todos los autores:

Nombre

Nombre

Nombre

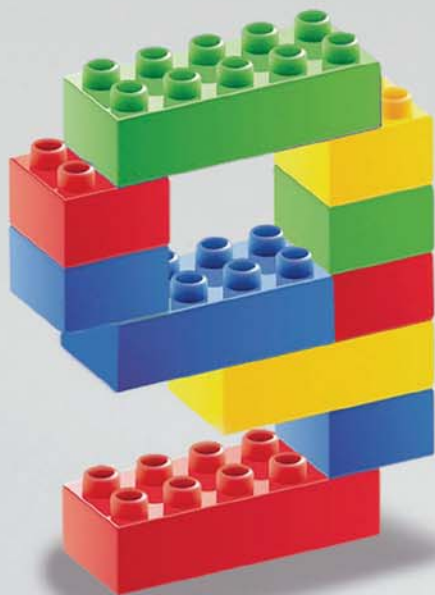
Nombre

Nombre

Nombre

Lugar y fecha: _____, a _____ de _____ de _____.

**EVENTO PRESENCIAL
Y CONFERENCIAS STREAMING**



a.
**Cumbre
Internacional
de Pediatría**

SOCIEDAD MEXICANA DE PEDIATRÍA

26 AL 28 DE OCTUBRE 2022



**Centro de Convenciones
Candiles Polanco**

Hospital Español
Av. Ejército Nacional Mexicano
613-Mezzanine, Granada,
Miguel Hidalgo, 11520
Ciudad de México, CDMX



INFORMES

SOCIEDAD MEXICANA DE PEDIATRÍA, A.C.
TELS. (55) 9243 2245 / (55) 5564 7739

socmexped.org.mx

Visítanos en:



@socmexped

Mucoflux[®]

Salbutamol + Ambroxol

Antiasmático Mucolítico ¹

Mejora la función mucociliar. ²

Efecto desinflamatorio,
expectorante y
broncodilatador. ^{1,3}

Seguro en pacientes
diabéticos. ^{1,4,5}

Pipeta y vaso
dosificador para
su mejor administración



¡Aire hasta el último alveolo!

BIBLIOGRAFÍA: 1. Mucoflux. Información para prescribir. Laboratorios Liomont, S.A. de C.V. 2. Baeza J, et al. Eficacia clínica de la combinación salbutamol-ambroxol loratadina en el tratamiento de hiperreactividad bronquial en pacientes pediátricos: Estudio prospectivo, abierto. Alergia, asma e inmunología pediátrica. 2006; Vol 15 (1). 3. Beeh KM, Beier J, Esperester A, Paul LD. Antiinflammatory properties of ambroxol [Propiedades antiinflamatorias del ambroxol]. Eur J Med Res. 2008 Dec 3;13(12):557-62. PMID: 19073395. 4. Postura de la Federación Mexicana de Diabetes A.C. ante el consumo de edulcorantes no calóricos: <https://fmdiabetes.org/postura-diabetes-edulcorantes/>. 5. Registro sanitario 521M2003 SSA IV. Permiso de publicidad No.213300C2021914

MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD.



LIOMONT
ÉTICA FARMACEÚTICA DESDE 1938

Levante®

Furoato de Mometasona

Destape
el alivio

Tratamiento de **1a línea** en pacientes con **RINITIS ALÉRGICA** ¹

EFICACIA Y TOLERABILIDAD ²

Alta potencia ²

Efecto rápido y efectivo ^{*2}

Menor riesgo de efectos adversos por su baja
concentración sistémica ²

Aprobado en niños a partir de los 2 años de edad ³



*Inicio del efecto de 12h a 3d



MACROZIT[®]

azitromicina

EL
ANTIBIÓTICO
CON EFECTO
POST
ANTIBIÓTICO¹

Otitis¹

Sinusitis¹

Faringitis
Amigdalitis¹

Bronquitis¹

de **3 a 5** días
de tratamiento^{1,3}

NIÑOS: dosis Ponderal
10 mg/kg/día¹

Caja con frasco con
polvo para 30 mL, envase
con diluyente y jeringa
graduada.
1200 mg.



Caja con frasco con
polvo para 15 mL,
envase con diluyente
y jeringa graduada.
600 mg.

REFERENCIAS: 1. Información para prescribir Macrozit[®] Suspensión 2. AHFS. Drug Information [Internet]. 2019. Available from: <https://www.medicinescomplete.com/#/content/ahfs/a300005>. 3. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):e88-102

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet: www.liomont.com.mx

Aviso de publicidad No. 203300202C3557

Reg. No.: 170M2002 SSA IV (Suspensión).

LIOMONT
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1938