

# Anales Médicos

Volumen 67, Número 2 / Abril-Junio 2022



Órgano Oficial de Comunicación Científica  
Asociación Médica del Centro Médico ABC





**“En el ABC cuentan con todas  
las especialidades médicas y con  
ese trato que me hace sentir bien”**



**la vida  
nos  
une**

# Asociación Médica del Centro Médico ABC



## Mesa Directiva 2021-2022

Dr. Gerardo Bermúdez Ochoa  
**Presidente**

Dr. Salomón Lupa Nasielsker  
**Vicepresidente**

Dr. Adiel Asch Rabinovich  
**Secretario**

Dr. Roberto Martín Richheimer Wohlmuth  
**Prosecretario**

Dr. Héctor Manuel Montiel Falcón  
**Tesorero**

Dr. Eduardo Fernández Campuzano  
**Protesorero**

**Anales Médicos** es el órgano oficial de comunicación científica de la Asociación Médica del Centro Médico ABC. Todos los trabajos que se publican son originales y su propiedad literaria pertenece a la revista. Las opiniones y conceptos expresados en **Anales Médicos** son responsabilidad exclusiva de los autores y no necesariamente reflejan la postura de la revista, de la Asociación o del Centro Médico ABC. El contenido de la publicidad es responsabilidad de las empresas e instituciones anunciantes. La reproducción parcial o total del contenido de la publicación puede hacerse, previa autorización escrita del Editor y citando a **Anales Médicos** como la fuente. Los derechos de traducción, características tipográficas y de reproducción están reservados conforme a la ley en los países signatarios de las Convenciones Panamericana e Internacional de Derechos de Autor. Todos los derechos reservados. Registro postal: porte pagado. Publicación trimestral PP09-0283 registrada conforme a la ley. Certificado de Reserva de Derecho al Uso Exclusivo núm. 04-2008-060312591000-102. Certificado de Licitud de Título núm. 4314. Certificado de Contenido núm. 3512. Toda correspondencia relacionada con esta publicación deberá ser dirigida al Editor en Jefe, Dr. Juan Manuel Fernández Vázquez, a la oficina editorial de **Anales Médicos**, sito en Av. Carlos Graef Fernández núm. 154, 1er Piso Colonia Tlaxala CP 05300, Alcaldía Cuajimalpa de Morelos, Ciudad de México. Teléfono: 55 1103-1600 extensiones 1380 y 1440. E-mail: [analesmedicos@gmail.com](mailto:analesmedicos@gmail.com)

Arte, diseño, composición tipográfica, prensa, impresión y distribución: Graphimedic, SA de CV. E-mail: [graphimedic@medgraphic.com](mailto:graphimedic@medgraphic.com)  
Director General: Dr. José Rosales Jiménez

# Anales Médicos

Órgano oficial de comunicación científica de la  
Asociación Médica del Centro Médico ABC

## Consejo Editorial

### Director

Dr. Gerardo Bermúdez Ochoa

*Presidente de la Asociación Médica del Centro Médico ABC*

### Editor en Jefe

Dr. Juan Manuel Fernández Vázquez, FACS

### Coeditores

Dr. Daniel Bross Soriano

Dra. Ana Luisa Hernández Pérez

### Editora Emérita

Dra. Raquel Gerson Cwilich

## Comité Editorial

Dra. Yuria Ablanedo Terrazas

Dr. Rodrigo Ayala Yáñez

Dr. Gilberto Camarena Alejo

Dra. Yazmin Chirino Barceló

Dr. Miguel Ángel Collado Corona

Dr. Manuel de la Llata Romero, FACP FACC

Dr. José Javier Elizalde González

Dr. Jaime Fernández Espinosa

Dr. José Halabe Cherem, FACP

Dr. Juan Lagarda Cuevas

Dr. Pedro López-Velarde Badager, FACP FCCP

Dra. Vanessa Mota Sanhua

Dr. Gil Mussan Chelminsky

Dr. Marco Antonio Montes de Oca Sandoval

Dr. Horacio Olivares Mendoza

Dr. Francisco Revilla Peñaloza

Dr. José Eduardo San Esteban Sosa

Dra. Janet Silvia Aguirre Sánchez

Dra. María Elena Soto López

Dr. Mario Alberto Taylor Martínez

Dr. Sergio Tenopala Villegas

Dra. Clara Aurora Zamorano Jiménez



[www.medgraphic.com/analesmedicos](http://www.medgraphic.com/analesmedicos)

## Editorial

- 86 *Medical education, what did the pandemic leave us?*  
Yazmín Chirino-Barceló

## Research works

- 89 *Implementation of a pediatric screening program for developmental dysplasia of the hip with an ultrasound method at the Brimex-Amistad Clinics of the American British Cowdry Medical Center*  
Michelle Vanegas-Medellín, Francisco Guillermo Castillo-Vázquez, Rodrigo Sánchez Rowold,  
Javier Camacho Galindo, Carlos Alberto Vidal Ruiz
- 94 *Videogames roll in skills acquisition in total laparoscopic hysterectomy on a virtual reality simulator*  
Alberto Felgueres Hermida, Mayra Padilla-Correa, Mariana Correa-Castillo,  
Camila Correa-Castillo, Lucía Daniela García Montes, Juan Gerardo Barroso Villa

## Review

- 100 *Controversies in the management of precocious puberty*  
Iñaki González Baqué, Ana Paola López López, Ana Paula González Mereles, Sletza Lissette Arguinzoniz Valenzuela
- 109 *External laryngeal trauma: presentation of a case treated at the ABC Medical Center and review of the literature*  
Jorge Carlos Mauricio Juárez Ferrer, Adelaida López Chavira, Moisés Albino Pacheco Ramírez,  
Gabriela del Rocío Pérez De los Reyes Barragán, Jorge Alberto Romo Magdaleno
- 119 *Metastatic triple negative breast carcinoma: clinical and therapeutic aspects*  
Juan Alberto Serrano Olvera, Diego Osorio Pérez, Alejandro Noguera Ramos, Raúl Gerardo Ramírez Medina,  
Adriana Jiménez Cantero, Luis Fernando Manríquez Cedillo de la Borbolla
- 131 *Nanomedicine and nanoparticles in a new oncologic era*  
Daniela Shveid Gerson, Jaime Shalkow Klincovstein

## Clinical cases

- 137 *Stevens Johnson Syndrome-toxic epidermal necrolysis*  
Dinora Desiré Chávez López, Delia Karina Maya Bautista, Rosa Edith Gálvez Martínez, Amaury González Molina
- 142 *Prune belly syndrome and nail aplasia*  
Eric Emilio Vázquez Camacho, Gregory Torres Palomino, Patricia Grether González, Montserrat Malfavón Farías
- 148 *Late-onset of hypertrophic piloric stenosis*  
Olivia Eloisa Ortiz Ramírez, Martha Aurora Sandoval García, Octavio Rodríguez Wyler López, Denisse Crespo Smith
- 152 *Post oocyte capture hemorrhage in a patient with hemophilia-b (Christmas disease)*  
José Manuel Muñoz de Cote Fraile, Regina Ruiz López, José Gabriel Chávez Sánchez, Rolando Álvarez Valero
- 156 *Sacrococcygeal teratoma: case report and radiological findings*  
Denisse Crespo Smith, José Manuel Septién Guevara,  
Jorge Arturo García-Rizk, Cristian Zalles Vidal

## History and philosophy of medicine

- 162 *Challenges of mexican pediatrics from its origins to teaching, clinical practice, and research*  
Clara Aurora Zamorano Jiménez, Yazmín Amelia Chirino-Barceló



## Editorial

- 86 **La educación médica, ¿qué nos dejó la pandemia?**  
Yazmín Chirino-Barceló

## Trabajos de investigación

- 89 **Implementación de un programa de tamizaje pediátrico para displasia del desarrollo de cadera con método ultrasonográfico en las Clínicas Brimex-Amistad del Centro Médico ABC**  
Michelle Vanegas-Medellín, Francisco Guillermo Castillo-Vázquez, Rodrigo Sánchez Rowold, Javier Camacho Galindo, Carlos Alberto Vidal Ruiz
- 94 **Papel de los videojuegos en la adquisición de destrezas en histerectomía total laparoscópica en simulador de realidad virtual**  
Alberto Felgueres Hermida, Mayra Padilla-Correa, Mariana Correa-Castillo, Camila Correa-Castillo, Lucía Daniela García Montes, Juan Gerardo Barroso Villa

## Trabajos de revisión

- 100 **Controversias en el manejo de la pubertad precoz**  
Iñaki González Baqué, Ana Paola López López, Ana Paula González Mereles, Sletza Lissette Arguinzoniz Valenzuela
- 109 **Trauma laríngeo externo: presentación de un caso atendido en el Centro Médico ABC y revisión de la literatura**  
Jorge Carlos Mauricio Juárez Ferrer, Adelaida López Chavira, Moisés Albino Pacheco Ramírez, Gabriela del Rocío Pérez De los Reyes Barragán, Jorge Alberto Romo Magdaleno
- 119 **Aspectos clínicos y terapéuticos del carcinoma de mama metastásico triple negativo**  
Juan Alberto Serrano Olvera, Diego Osorio Pérez, Alejandro Noguera Ramos, Raúl Gerardo Ramírez Medina, Adriana Jiménez Cantero, Luis Fernando Manríquez Cedillo de la Borbolla
- 131 **Nanomedicina y nanopartículas en una nueva era oncológica**  
Daniela Shveid Gerson, Jaime Shalkow Klincovstein

## Casos clínicos

- 137 **Síndrome de Stevens Johnson-necrólisis epidérmica tóxica**  
Dinora Desiré Chávez López, Delia Karina Maya Bautista, Rosa Edith Gálvez Martínez, Amaury González Molina
- 142 **Síndrome de Prune-Belly y aplasia ungueal**  
Eric Emilio Vázquez Camacho, Gregory Torres Palomino, Patricia Grether González, Montserrat Malfavón Farías
- 148 **Estenosis hipertrófica pilórica de presentación tardía**  
Olivia Eloísa Ortiz Ramírez, Martha Aurora Sandoval García, Octavio Rodríguez Wyler López, Denisse Crespo Smith
- 152 **Hemorragia postcaptura folicular en paciente con hemofilia B (enfermedad de Christmas)**  
José Manuel Muñoz de Cote Fraile, Regina Ruiz López, José Gabriel Chávez Sánchez, Rolando Álvarez Valero
- 156 **Teratoma sacrococcígeo: reporte de caso clínico y hallazgos imagenológicos**  
Dennise Crespo Smith, José Manuel Septién Guevara, Jorge Arturo García-Rizk, Cristian Zalles Vidal

## Historia y filosofía de la medicina

- 162 **Desafíos de la pediatría mexicana desde sus orígenes a la docencia, la clínica y la investigación**  
Clara Aurora Zamorano Jiménez, Yazmín Amelia Chirino-Barceló





# La educación médica, ¿qué nos dejó la pandemia?

*Medical education, what did the pandemic leave us?*

Yazmín Chirino-Barceló\*

**Citar como:** Chirino-Barceló Y. La educación médica, ¿qué nos dejó la pandemia? An Med ABC. 2022; 67 (2): 86-88. <https://dx.doi.org/10.35366/106022>

La educación médica es en la actualidad una tarea compleja que implica el dominio de diferentes áreas de la ciencia como las ciencias biomédicas, sociomédicas y humanísticas aplicadas a la clínica mediante técnicas didácticas adecuadas, que permiten al estudiante identificar y solucionar los problemas de salud de los pacientes y de las colectividades. La elección del modelo educativo para lograr el aprendizaje igualmente ha cambiado, ya que se requiere de una educación constructivista, donde el estudiante es el centro del proceso, que se lleva a cabo en forma contextualizada en interacción con sus pares, y el docente es un «mediador del aprendizaje».<sup>1,2</sup>

Hablando específicamente del docente en el proceso enseñanza aprendizaje, se destaca el «profesor como tutor», quien tiene una función centrada en resolver la problemática de índole escolar como es la reprobación, el rezago y la deserción, lo que podría disminuir mediante el seguimiento y acompañamiento de los estudiantes a lo largo de su trayectoria escolar coadyuvando en el desarrollo académico personal y profesional del alumno, lo que a su vez representa un poderoso medio para mejorar tanto la calidad, la pertinencia y la equidad del proceso educativo.<sup>3</sup>

Se sugiere un cambio pedagógico que incluya compromiso y conciencia social en relación con la pobreza y el individualismo para formar médicos con

capacidad crítica, basado en profesionalismo, excelencia, humanismo, rendición de cuentas y altruismo, en fomentar la comunicación, cuidados del paciente, autoaprendizaje y mejora continua, espacios de integración para situaciones de aprendizaje (integración subjetiva) y práctica para el desarrollo de competencias (creando situaciones que se han de resolver). El desarrollo de competencias y la integración de conocimientos implican el uso de metodologías participativas. La evaluación de las competencias que observen la resolución de situaciones concretas (buscando la respuesta de una forma holística) y la formación en competencias con un cambio en la cultura de los docentes. La actuación del docente/tutor debe estar centrada en la selección de situaciones y en la facilitación que ayuden al estudiante a desarrollar las competencias y el cambio en la cultura para lograr el cambio de actitud pasiva y dependiente a una activa en la que adquiere el protagonismo en su formación. Además de inculcar los principios éticos, bioéticos, deontológicos, valores, actitudes y responsabilidades que son propios de la profesión médica y que representan el mínimo común denominador en el desempeño profesional.<sup>4,5</sup>

La comunicación en el campo de las ciencias de la salud es una competencia nuclear para la adquisición de conocimiento, la transferencia del mismo, la relación interdisciplinaria y el desarrollo de habilidades en la relación médico-paciente, que le permite

\* Pediatra Neonatóloga. Coordinadora de Medicina en el Centro Médico ABC. Profesora titular de la asignatura de pediatría, UNAM/Centro Médico ABC. México.

Correspondencia:  
Dra. Yazmín Chirino-Barceló FAMS  
E-mail: yachirinob@abchospital.com



dilucidar los síntomas, problemas y preocupaciones del paciente y por ende, le facilita la promoción de la salud y el apego al tratamiento. Es una habilidad aprendida, compuesta por conductas verbales y no verbales que deberá ser desarrollada desde el primer año de la carrera hasta el postgrado.<sup>6</sup>

En respuesta a la implementación de la educación basada en competencias surge un modelo educativo para desarrollar actividades profesionales confiables (MEDAPROC). Es un proyecto multidisciplinario fundamentado en la epistemología interpretativa, el paradigma constructivista, las transformaciones del sistema nacional de salud y el contexto del ejercicio actual de la medicina. El objetivo es lograr la mejora de la educación médica y de las ciencias de la salud, con el firme propósito de generar un cambio positivo en la calidad de la atención a partir del entorno educativo. Tiene como meta favorecer la adquisición de conocimientos, habilidades y actitudes indispensables por parte del estudiante de medicina. Integra la tendencia internacional de las *entrustable professional activities* y las naturaliza como las actividades profesionales confiables (APROC). MEDAPROC propone que el desarrollo de las APROC involucra diversas fases y procesos de aprendizaje y enseñanza (planeación, didáctica, evaluación y realimentación) por medio de proyectos para implementar estrategias didácticas y recursos de evaluación con el apoyo de la formación docente, la investigación educativa y la tecnología.<sup>7</sup>

**¿Qué pasó durante la pandemia?** La pandemia se ha entendido como un fenómeno con impacto mundial y a todos niveles, y la educación médica no fue la excepción. Cuando el mundo entero solicitó permanecer en casa, los estudiantes perdieron la posibilidad del contacto con el paciente en forma directa, no se les permitió asistir a instituciones, ya que implicaba exponerlos a situaciones de riesgo, lo que implicaría comprometer a los médicos del futuro; entonces se potencializó el uso de tecnología para la información y comunicación (TIC) que en forma tradicional se define como «...un conjunto de aparatos, redes y servicios que se integran o se integrarán a la larga, en un sistema de información interconectado y complementario...».<sup>8</sup> El uso de las TIC se desarrolla en cuatro niveles: 1) La adquisición de conocimientos básicos de programas que capacitan al estudiante en procesos fisiopatológicos. 2) El adiestramiento clínico mediante el uso de simuladores que permiten al estudiante aplicar sus conocimientos en situaciones análogas a la vida real. 3) El desarrollo de prácticas de laboratorio, simulando

prácticas y experimentos repetidos, económicos y muy seguros para el estudiante. 4) El desarrollo de modelos educativos que permitan la estructuración del conocimiento mediante sistemas expertos. Todos los centros de enseñanza de la medicina implementaron la educación a distancia en plataformas cerradas (Zoom, Blackboard, E-educativa, Google Meet) o abiertas (Moodle), permitiendo el aprendizaje en los grupos previamente establecidos, incluyendo el aprendizaje basado en problemas y presentación de casos clínicos, etc.<sup>8,9</sup> Algunos centros llevaban a cabo paso de visita y consulta virtual, en la que el alumno era observador a distancia guiado por el tutor, quien iba dirigiendo la parte clínica en forma dinámica. Otra variedad fue la realización de videos clínicos hechos por los alumnos para evaluar las habilidades clínicas en familiares con los que convivían durante el confinamiento; entraron a sus domicilios vía virtual y ellos al nuestro. En nuestra institución se implementó la «telemedicina», en la que se capacitó al alumno para dar seguimiento y apoyo a pacientes enfermos y sus familiares vía telefónica, y bajo la guía de médicos experimentados se les acompañó a enfrentar la enfermedad y la muerte en pacientes, incluso en sus propios familiares. Vivimos realidades económicas y sociales inesperadas, y los teléfonos inteligentes, computadoras e internet fueron tan importantes como un estetoscopio para la actividad docente.

El regreso al aula ha sido un reto más, el inicio en forma híbrida (presencial y virtual) para posteriormente volver al modo presencial. Ahora nos enfrentamos a situaciones de ansiedad y depresión en los alumnos, quienes se encuentran manejando duelos.

La efectividad de la enseñanza tiene como beneficio final lograr la adquisición de competencias en el alumno a través de cambios en las actitudes y en las conductas y la generación de un plan de acción, y yo agregaría «la respuesta rápida a situaciones inesperadas».<sup>10</sup>

## REFERENCIAS

1. Martínez A, Morales S, Lozano JR, Sánchez Mendiola M. Educación por competencias: de estudiante a médico. Rev Fac Med UNAM. 2011; 54 (6): 42-50.
2. De la Cruz Flores G, Díaz-Barriga Arceo F, Abreu Hernández L. La labor tutorial en los estudios de posgrado. Rúbricas para guiar su desempeño y evaluación. Perfiles Educativos. 2010; 32 (130): 83-102. Disponible en: <https://doi.org/10.22201/iisue.24486167e.2010.130.20624>
3. De la Cruz Flores G, Chehaybar y Kury E, Abreu LF. Tutoría en educación superior: una revisión analítica de la literatura. Rev Educ Sup. 2011; 40 (157): 189-209.

4. Ruiz de Gauna P, González Moro V, Morán-Barrios J. Diez claves pedagógicas para promover buenas prácticas en la formación médica basada en competencias en el grado y en la especialización. *Educ Med.* 2015; 16 (1): 34-42.
5. Vera Carrasco O. La educación médica en principios éticos, bioéticos, deontológicos, valores y actitudes. *Cuad Hosp Clin.* 2017; 58 (2): 57-65.
6. Petra-Micu IM. La enseñanza de la comunicación en medicina. *Inv Ed Med.* 2012; 1 (4): 218-224.
7. Hamui-Sutton A, Durán-Pérez VD, García-Téllez SE, Vives-Varela T, Millán-Hernández M, Gutiérrez-Barreto SE. Advances of an educational model to develop entrustable professional activities (MEDAPROC). *Educación Médica.* 2018; 19 (5): 294-300.
8. Gómez C. *Nuevas tecnologías de comunicación.* Ciudad de México: Editorial Trillas; 1991.
9. Pérez Martinot M. Uso actual de las tecnologías de información y comunicación en la educación médica. *Rev Med Hered.* 2017; 28: 258-265.
10. Olascoaga-Mesía AC, Aphang-Lam M. Retroalimentación en docencia médica. *Rev Soc Peru Med Interna.* 2017; 30 (3): 172-175.



# Implementación de un programa de tamizaje pediátrico para displasia del desarrollo de cadera con método ultrasonográfico en las Clínicas Brimex-Amistad del Centro Médico ABC

*Implementation of a pediatric screening program for developmental dysplasia of the hip with an ultrasound method at the Brimex-Amistad Clinics of the American British Cowdray Medical Center*

Michelle Vanegas-Medellín,\* Francisco Guillermo Castillo-Vázquez,† Rodrigo Sánchez Rowold,\* Javier Camacho Galindo,§ Carlos Alberto Vidal Ruiz†

**Citar como:** Vanegas-Medellín M, Castillo-Vázquez FG, Sánchez RR, Camacho GJ, Vidal RCA. Implementación de un programa de tamizaje pediátrico para displasia del desarrollo de cadera con método ultrasonográfico en las Clínicas Brimex-Amistad del Centro Médico ABC. An Med ABC. 2022; 67 (2): 89-93. <https://dx.doi.org/10.35366/106023>

## RESUMEN

**Introducción:** La displasia del desarrollo de cadera es el trastorno ortopédico más frecuente en recién nacidos; este diagnóstico puede condicionar inestabilidad de la cadera pediátrica así como una serie de complicaciones con repercusión en la vida adulta. **Objetivo:** Establecer un programa de tamizaje que permita realizar el diagnóstico temprano de displasia del desarrollo de cadera en la población pediátrica del Centro Medico ABC. **Material y métodos:** Este es un estudio descriptivo sobre la implementación de un nuevo programa de tamizaje ultrasonográfico universal en nuestro hospital. Se realizará el estudio de tamizaje por medio de ultrasonografía a los pacientes menores de cuatro meses de edad; en pacientes mayores de cuatro meses se solicitará radiografía anteroposterior de pelvis como método diagnóstico. **Resultados:** Se han realizado 102 ultrasonidos en 51 pacientes y siete radiografías anteroposteriores de pelvis en siete pacientes, generando un total de 58 pacientes dentro del programa en un

## ABSTRACT

**Introduction:** Developmental dysplasia of the hip is the most common orthopedic disorder in newborns, this diagnosis can lead to instability of the pediatric hip, as well as a series of complications with repercussions in adult life. **Objective:** To establish a universal screening program that allows an early diagnosis of developmental dysplasia of the hip in the pediatric population of our hospital. **Material and methods:** This is a descriptive paper about the implementation of a novel screening universal program for developmental dysplasia of the hip with ultrasonography in our hospital. Ultrasonography will be used as primary diagnostic tool in patients younger than 4 months and pelvis X-ray in patients older than 4 months. **Results:** 102 ultrasounds have been performed in 51 patients and 7 pelvic X-rays have been analyzed in 7 patients, conforming a total of 58 patients who received care in this program for one year. 100% of the patients who underwent ultrasound have been classified as Graf type 1, which translates as healthy hips. The radiographs

\* Médico residente de traumatología y ortopedia.

† Médico de Staff, traumatología y ortopedia.

§ Traumatología y ortopedia, cirugía de cadera

† Traumatología y ortopedia, ortopedia pediátrica.

Correspondencia:

Dra. Michelle Vanegas-Medellín

E-mail: vanegasmедин@gmail.com



periodo de un año. Cien por ciento de los pacientes a los que se les realizó ultrasonido, se han clasificado como Graf tipo 1, lo que se traduce como caderas sanas. Las radiografías realizadas en siete pacientes presentan mediciones normales, por lo que también se han catalogado como sanas. **Conclusiones:** El método ultrasonográfico de Graf es el método diagnóstico más sensible y específico para la detección temprana de displasia del desarrollo de cadera en población pediátrica.

**Palabras clave:** Cadera, displasia, tamizaje, ultrasonido.

**Nivel de evidencia:** III

## INTRODUCCIÓN

El término displasia del desarrollo de cadera (DDC) corresponde a un grupo de alteraciones en la relación anatómica entre el acetábulo y la cabeza femoral que pueden condicionar inestabilidad de la cadera pediátrica.<sup>1</sup> Es una causa de incapacidad durante la niñez y la causa de 9% de todas las artroplastias primarias de cadera y de 29% en personas menores de 60 años.<sup>2</sup> En México se reportan dos casos de displasia por cada 1,000 nacidos vivos, de los cuales únicamente se diagnostica 17% antes de los seis meses de edad.<sup>3-5</sup> Esta patología se asocia a múltiples factores de riesgo como presentación pélvica, género femenino, restricción del movimiento intrauterino, antecedente familiar de DDC y laxitud articular.<sup>6-8</sup> Tradicionalmente el diagnóstico se basaba en las maniobras de Barlow y Ortolani. La maniobra de Barlow señala la presencia de una cadera luxable y la de Ortolani, una cadera reductible. Estas maniobras son útiles sólo dentro de los primeros tres meses de vida<sup>5</sup> y no son suficientes para el diagnóstico, ya que en manos expertas tienen una sensibilidad de 67% y una especificidad de 95%, condicionando un alto número de falsos negativos y bajas tasas de detección.<sup>9</sup> Entre los estudios de imagenología disponibles para el diagnóstico, el que más se utiliza, pero que cuenta con menor capacidad diagnóstica, es la radiografía AP de pelvis.<sup>10,11</sup> Las medidas e índices obtenidos en esta radiografía cuentan con una sensibilidad no mayor de 67%.<sup>5,12</sup> El ultrasonido (USG) de cadera es capaz de visualizar la anatomía cartilaginosa de la cabeza femoral y el acetábulo, detectando osificación de las estructuras de seis a ocho semanas antes que la radiografía.<sup>10</sup> Ofrece además la posibilidad de realizar un estudio estático y dinámico<sup>3</sup> aumentando el valor diagnóstico a un rango de 95%.<sup>4</sup> Otra ventaja que nos brinda el USG, es poder realizar un diagnóstico libre de radiación. El diagnóstico de displasia del desarrollo de

performed in 7 patients showed normal measurements, so they have also been classified as healthy. **Conclusiones:** Graf ultrasonography technique is the most sensitive and specific tool available for early diagnosis of developmental dysplasia of the hip in pediatric population.

**Keywords:** Hip, dysplasia, screening, ultrasound.

**Level of evidence:** III

cadera otorga al paciente 2.8 veces mayor riesgo de presentar osteoartrosis a los 50 años<sup>12</sup> con un riesgo relativo de 2.6 de ser sometido a artroplastia total de cadera si no recibe tratamiento.<sup>13</sup> Las secuelas asociadas a este padecimiento son evitables al realizar un diagnóstico y tratamiento temprano.

Hasta donde sabemos, no existen estudios en población mexicana que realicen un análisis económico tomando en cuenta el ultrasonido como tamizaje universal para DDC en la población mexicana. El único estudio realizado en nuestra población es el de Cymet-Ramírez en 2011, quien hace un análisis tomando en cuenta el tamizaje con una radiografía AP de pelvis a los tres meses de edad. En instituciones públicas el costo estimado por paciente por realizar una radiografía AP de pelvis a los tres meses de edad es de \$311; en caso de efectuarse el diagnóstico, el tratamiento con arnés de Pavlik tiene un costo estimado entre \$525 y \$1,500, generando un costo total promedio máximo de \$1,811. En caso de no lograr resolución con el arnés y requerir una reducción cerrada o abierta, el costo por hospitalización se eleva a \$23,244 en promedio. Si el diagnóstico se realiza de forma tardía, o no se realiza y el paciente debe someterse a una ATC, el costo estimado por paciente es de \$110,622.50.<sup>7</sup> Estos son costos estimados en 2011, los cuales no son comparables con los costos reales en 2021, pero permiten plantear un panorama donde la diferencia en costos generados por un tratamiento temprano versus el tratamiento de las secuelas por medio de una artroplastia, puede generar un impacto importante en la salud pública. La Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2013, como parte de la prevención y control de los defectos al nacimiento, establece que se debe realizar tamizaje y diagnóstico de DDC en todos los niños nacidos en territorio mexicano con una radiografía AP de pelvis en posición neutra y de rana junto con la exploración física intencionada.<sup>14,15</sup> Con la evidencia que se ha

presentado durante estos años, existiría un claro beneficio poblacional al realizar diagnóstico temprano con ultrasonido, dictado por una nueva Norma Oficial Mexicana, en todos los niños mexicanos.<sup>16</sup>

**Objetivo:** Establecer un programa de tamizaje universal que nos permita realizar el diagnóstico temprano de displasia del desarrollo de cadera en la población pediátrica de las clínicas Brimex-Amistad del Centro Médico ABC y con esto, evitar las secuelas y/o probable discapacidad asociada a un diagnóstico tardío o ausencia del mismo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio descriptivo sobre la implementación de un nuevo programa de tamizaje universal para DDC en nuestro hospital. Nuestra clínica se conforma por un ortopedista subespecializado en ortopedia pediátrica, certificado en el método ultrasongráfico de Graf y una médica residente de ortopedia de cuarto año.

Criterios de selección: pacientes derechohabientes de la clínica Brimex-Amistad del Centro Médico ABC que nacieron en este hospital a partir de la implementación del programa o el último año previo a la implementación.

Obtención de datos: todos los pacientes menores de cuatro meses se someten a exploración física con maniobras de Barlow, Ortolani, signo de Galeazzi, rango de abducción de caderas y asimetría de pliegues. Posteriormente se realiza el USG, el cual es efectuado en todos los casos por los mismos cirujanos con el método de Graf como parámetro de medición. Como el método indica, realizamos primero la identificación de ocho estructuras anatómicas que validan el plano, en el cual se hace la medición: 1. Reborde osteocondral de la cabeza femoral, 2. Cabeza femoral, 3. Pliegue sinovial, 4. Cápsula articular, 5. Labrum, 6. Porción cartilaginosa del techo acetabular, 7. Porción ósea del techo acetabular, 8. *Turning point*. Posteriormente se completa una segunda lista de verificación que nos permite saber si nos encontramos en el punto adecuado de visión, esto con la finalidad de que todos los estudios sean comparables usando tres puntos de referencia: 1. *Lower limb*, 2. Labrum y 3. Una línea recta formada por el hueso ilíaco. A partir de esto, se genera la medición del ángulo alfa, que se refiere al desarrollo del techo óseo y el ángulo beta, que indica la cobertura del techo cartilaginoso. En pacientes mayores de cuatro meses en quienes se realice radiografía AP de pelvis, tomamos en cuenta las siguientes referen-

cias: 1. Línea de Hilgenreiner, 2. Línea de Perkins 3. Arco de Shenton 4. Índice acetabular.

Seguimiento de pacientes: en los pacientes de cero a seis meses con ángulo alfa < 60° y caderas subluxables se inicia tratamiento con arnés de Pavlik con seguimiento por ultrasonido en las semanas uno y seis posterior a su colocación; si presenta adecuada respuesta al tratamiento, se retira el arnés sin periodo de destete. Si en el primer USG posterior a la colocación del arnés de Pavlik la cadera persiste subluxable, se continúa el uso de arnés por seis semanas más del tiempo que tome lograr que la cadera se encuentre estable y el ángulo alfa sea > 60°. En pacientes en el mismo rango de edad, pero con caderas luxadas o luxables, realizamos reducción de las mismas con el arnés de Pavlik con seguimiento ultrasongráfico durante la primera y segunda semana posterior a la colocación. Si presenta adecuada evolución con el segundo USG de control, continúa el uso de arnés por seis semanas más del tiempo que tome lograr que la cadera se encuentre estable a la exploración y el ángulo alfa sea > 60°. En caso de que sea inestable, se continúa seguimiento con USG semanal y uso del arnés por seis semanas más del tiempo que tome lograr que la cadera se encuentre estable a la exploración y el ángulo alfa sea > 60°, además se solicitan radiografías de control a los seis y 12 meses posterior al retiro. Si en el segundo USG de control las caderas no se encuentran en una adecuada posición dentro del acetáculo, se realiza una reducción cerrada con colocación de espica de fibra de vidrio, la cual se mantiene por 12 semanas. Si posterior a las 12 semanas de espica la cadera permanece luxada, se considera hacer un segundo intento de reducción cerrada contra una reducción abierta. En pacientes de seis a 24 meses con ángulo alfa < 60° o índice acetabular > 20° se realiza reducción cerrada con o sin miotomía de aductores. Si la cadera es reductible y permanece estable dentro del rango de seguridad, se coloca espica durante 12 semanas. Si la cadera no es reductible, no permanece estable en el rango de seguridad o cuenta con un *pool* medial > 7 mm por atrofia, se programará una reducción abierta con colocación de espica.

## RESULTADOS

Al momento de escribir este artículo descriptivo, se han realizado 102 ultrasonidos en 51 pacientes y se han analizado siete radiografías AP de pelvis en siete pacientes, generando un total de 58 pacientes dentro del programa de tamizaje universal para DDC en

las clínicas de Brimex-Amistad del Centro Médico ABC en un periodo un año. Cien por ciento de los pacientes a los que se les realizó ultrasonido, se han clasificado como Graf tipo 1, con un ángulo alfa mayor de 60°, lo que se traduce como caderas maduras y centradas que no necesitan recibir ningún tipo de tratamiento o seguimiento.

Las radiografías realizadas en siete pacientes presentaron índices acetabulares < 20°, líneas de Shenton armónicas y la posición de la cabeza femoral en el cuadrante inferomedial, por lo que también se han catalogado como sanas.

No ha sido necesario realizar ultrasonidos ni radiografías de seguimiento en ninguno de los pacientes durante el primer año de funcionamiento de la clínica.

Ninguno de los 51 pacientes ha presentado datos anormales a la exploración física.

## DISCUSIÓN

La displasia del desarrollo de cadera es un padecimiento con alta prevalencia en México con una tasa importante de subdiagnóstico, lo que impacta directamente en la salud pública del país al momento de tratar las secuelas y complicaciones asociadas a la misma, como lo reporta Cymet-Ramírez en el único estudio al respecto realizado en población mexicana. En este reporte se evidencia que en nuestra población el tratamiento de las complicaciones, que consiste en artroplastia total de cadera, es de \$108,811.00 más caro que el diagnóstico con radiografía AP de pelvis y el estándar de oro de tratamiento temprano, que es el arnés de Pavlik.<sup>7,14</sup>

Los métodos de diagnóstico clásicos, como la exploración física y la radiografía AP de pelvis, han demostrado deficiencias importantes en sensibilidad y especificidad, aun combinadas, contribuyendo al alto número de falsos negativos y bajas tasas de detección, por lo que se vuelve obligatorio agregar a la valoración estudios de imagen como el USG de cadera para descartar la presencia de esta patología así como su estadificación diagnóstica.<sup>9</sup>

El método de Graf como método de tamizaje nos permite estandarizar las mediciones, y al ser realizado por los mismos cirujanos disminuye el sesgo interobservador.<sup>11</sup> Existe suficiente evidencia para replantear la necesidad de tamizaje universal por método ultrasonográfico al contar con mayor sensibilidad y menos efectos deletéreos que la radiografía AP de pelvis. El beneficio brindado al realizar un diagnóstico y tratamiento temprano, en caso de ser

necesario, puede generar una diferencia radical en la vida del paciente al evitar las secuelas y/o probable discapacidad asociada a un diagnóstico tardío o ausencia del mismo.<sup>17,18</sup>

La crítica más importante en la literatura en contra del uso del ultrasonido como método diagnóstico de tamizaje es que al ser una valoración dinámica su realización e interpretación es operador dependiente;<sup>5</sup> sin embargo, toda prueba diagnóstica en el ámbito médico es dependiente de operador. Cabe señalar que los estudios radiográficos son pruebas doble operador dependiente (personal ejecutor y personal observador/interpretador) aumentando el sesgo interobservador e intraobservador.<sup>11</sup> Otra ventaja que nos brinda el USG, es el poder realizar un diagnóstico libre de radiación. Aunque la dosis relacionada a la radiografía AP de pelvis es mínima, el USG la elimina por completo.<sup>9</sup>

## CONCLUSIONES

Con la implementación de este programa de tamizaje universal, nuestro objetivo no es prevenir la DDC, sino evitar las secuelas y probable discapacidad asociada a un diagnóstico tardío. La infraestructura de nuestro centro hospitalario también nos permite brindar tratamiento especializado, según sea necesario, en cada caso y grupo de edad al momento de realizar el diagnóstico de displasia del desarrollo de cadera. Consideramos que la implementación de esta clínica cuenta además con el potencial de desarrollar diversas líneas de investigación, pues hasta el momento no existen descripciones epidemiológicas sobre la incidencia de DDC en población mexicana detectada por ultrasonido ni comparación de esos datos con la necesidad de una artroplastia total de cadera en pacientes adultos jóvenes de la misma población.

Todos los niños tienen derecho a disfrutar del más alto nivel posible de salud; es nuestra responsabilidad capacitarnos y modernizarnos para aprovechar de mejor forma las herramientas diagnósticas que tenemos a nuestro alcance.

## REFERENCIAS

1. Seringe R. Luxación congénita de cadera. Encycl Méd Chir. 1999; 1 (3): 1-5.
2. Storer S, Skaggs DL. Developmental dysplasia of the hip. Am Fam Physician. 2006; 74 (8): 1310-1316.
3. Furnes O, Lie SA, Espehaug B, Vollset SE, Engesaeter LB, Havelin LI. Hip disease and the prognosis of total hip replacements. J Bone Joint Surg Br. 2001; 83 (4): 579-586.
4. Cymet-Ramírez J, Álvarez-Martínez MM, García-Pinto G, Frías-Austria R, Meza-Vernis A, Rosales-Muñoz ME, et al. El diagnóstico

- oportuno de la displasia de cadera. Enfermedad discapacitante de por vida. Consenso del Colegio Mexicano de Ortopedia y Traumatología. *Acta Ortop Mex.* 2011; 25 (5): 313-322.
- 5. Loder RT, Skopelja EN. The epidemiology and demographics of hip dysplasia. *ISRN Orthop.* 2011; 2011: 238607.
  - 6. Stephen K, Storer M, DiMaggio J. Developmental dysplasia of the hip. *Am Fam Physician.* 2006; 74 (8): 1310-1316.
  - 7. Rosendahl K, Toma P. Ultrasound in the diagnosis of developmental dysplasia of the hip in newborns. The European approach. A review of methods, accuracy and clinical validity. *Eur Radiol.* 2007; 17 (8): 1960-1967.
  - 8. Wright J, Eastwood D. Clinical surveillance, selective or universal ultrasound screening in developmental dysplasia of the hip. *Paediatric Orthopaedics.* 2016; 19-25.
  - 9. Shipman S, Helfand M, Moyer V, Yawn B. Screening for developmental dysplasia of the hip: a systematic literature review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics.* 2006; 117 (3): 557-576.
  - 10. Sulaiman A, Yusof Z, Munajat I, Lee N, Zaki N. Developmental dysplasia of hip screening using ortolani and barlow testing on breech delivered neonates. *Malays Orthop J.* 2011; 5 (3): 13-16.
  - 11. Graf R. Hip sonography: 20 years' experience and results. *Hip Int.* 2007; 17 (5): 8-14.
  - 12. Legorreta-Cuevas J. Mediciones básicas en displasia del desarrollo de la cadera. *Rev Mex Ortop Ped.* 2013; 15(1): 53-56.
  - 13. Ziegler J, Thielemann F, Mayer-Athenstaedt C, Gunther KP. Natürlicher Verlauf von Hüftreifungsstörungen und Hüftdysplasie. *Der Orthopade.* 2008; 37 (6): 515-524.
  - 14. Olsen SF, Blom HC, Rosendahl K. Introducing universal ultrasound screening for developmental dysplasia of the hip doubled the treatment rate. *Acta Paediatr.* 2018; 107 (2): 255-261.
  - 15. Engesaeter IO, Lie S, Lehmann T, Furnes O, Emil S, Engesaeter L. Neonatal hip instability and risk of total hip replacement in young adulthood. *Acta Orthop.* 2008; 79 (3): 321-326.
  - 16. Dudkiewicz I, Salai M, Ganel A, Blankstein A, Chechik A. Total hip arthroplasty in patients younger than 30 years of age following developmental dysplasia of hip (DDH) in infancy. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2002; 122 (3): 139-142.
  - 17. Kahana Ady. Antropometría de cadera pediátrica valorada por ultrasonido. (Tesis de posgrado). Universidad Nacional Autónoma de México. 2018.
  - 18. SEGOB. Para la prevención y control de los defectos al nacimiento. 2014. 02/01/2021. Disponible en: [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5349816&fecha=24/06/2014](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5349816&fecha=24/06/2014)



# Papel de los videojuegos en la adquisición de destrezas en histerectomía total laparoscópica en simulador de realidad virtual

## *Videogames roll in skills acquisition in total laparoscopic hysterectomy on a virtual reality simulator*

Alberto Felgueres Hermida,<sup>\*,†</sup> Mayra Padilla-Correa,<sup>§</sup> Mariana Correa-Castillo,<sup>§</sup>  
Camila Correa-Castillo,<sup>§</sup> Lucía Daniela García Montes,<sup>‡,¶</sup> Juan Gerardo Barroso Villa<sup>‡,¶</sup>

**Citar como:** Felgueres HA, Padilla-Correa M, Correa-Castillo M, Correa-Castillo C, García MLD, Barroso VJG. Papel de los videojuegos en la adquisición de destrezas en histerectomía total laparoscópica en simulador de realidad virtual. An Med ABC. 2022; 67 (2): 94-99. <https://dx.doi.org/10.35366/106024>

### RESUMEN

**Introducción:** La tecnología médica impulsa nuevas herramientas como la realidad virtual y facilita el entrenamiento médico procurando que sea lo más acercado a la realidad para disminuir el margen de error al realizar procedimientos en pacientes por primera vez. **Objetivo:** Evaluar el papel de los videojuegos en la adquisición de destrezas en histerectomía total laparoscópica en un simulador de realidad virtual, comparando especialistas versus residentes. **Material y métodos:** Estudio prospectivo, descriptivo, observacional en un centro de ginecología y obstetricia del sector privado, incluyendo médicos distribuidos en dos grupos (A; especialistas, n = 15 y B; residentes, n = 12). En un inicio todos realizaron dos ejercicios básicos de calentamiento y posteriormente una sola práctica de histerectomía total laparoscópica en el simulador LAP Mentor 3D SYSTEMS (Simbionix, USA). Variables analizadas: precisión de colpotomía, tiempo quirúrgico, número de movimientos, longitud de trayectoria del instrumento, respeto por tejidos, uso apropiado de cámara y experiencia con uso de videojuegos. Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión. **Resultados:** Se demostró una diferencia significativa en el número de movimientos efectuados

### ABSTRACT

**Introduction:** Medical technology promotes new tools such as virtual reality, facilitating medical training and trying to be as close to reality as possible to reduce the margin of error when performing procedures on patients for the first time. **Objective:** To evaluate the role of videogames in the acquisition of skills in laparoscopic total hysterectomy in a virtual reality simulator, comparing specialists vs. residents. **Material and methods:** Prospective, descriptive, observational study in a private sector gynecology and obstetrics center, including doctors divided into two groups (A; specialists, n = 15 and B; residents, n = 12). Initially, they all performed two basic warm-up exercises and later a single laparoscopic total hysterectomy practice in the LAP Mentor 3D SYSTEMS simulator (Symbionix, USA). Variables that were analyzed: colpotomy precision, surgical time, number of movements, length of trajectory of the instrument, respect for tissues, appropriate use of camera and experience with use of videogames. Descriptive statistics were performed with measures of central tendency and dispersion. **Results:** A significant difference was demonstrated in the number of movements performed with the dominant hand (643 vs 426.5, p = 0.041); the rest of the variables did not show

\* Hospital H+ Querétaro, Querétaro, México.

† Departamento de Ginecología y Obstetricia, Centro Médico ABC, México.

§ Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac Querétaro, Santiago de Querétaro, México.

¶ Departamento de Ginecología y Obstetricia, Instituto de salud reproductiva e infertilidad, NASCERE, CDMX, México.

Correspondencia:

Alberto Felgueres Hermida

E-mail: alberto@drfelgueres.com

Recibido: 21/09/2021. Aceptado: 09/03/2022.



con la mano dominante (643 versus 426.5,  $p = 0.041$ ); el resto de las variables no mostraron diferencias estadísticamente significativas. **Conclusiones:** El antecedente de uso de videojuegos en médicos residentes facilita la adquisición de habilidades quirúrgicas laparoscópicas y reduce el número de movimientos de la mano dominante, además de igualar el desempeño en el procedimiento con médicos especialistas previamente experimentados.

**Palabras clave:** Histerectomía, laparoscopia, simulación.

**Nivel de evidencia:** III

#### Abreviaturas:

ACOG = American College of Obstetricians and Gynecologists.  
AAGL = Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide.

## INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años, el concepto de la cirugía tradicional ha sido reemplazado por el uso de la tecnología de mínima invasión. La histerectomía es uno de los procedimientos quirúrgicos que con más frecuencia se practican,<sup>1</sup> lo que exige que los ginecoobstetras tengan un buen aprendizaje y que durante la residencia perfeccionen su técnica.

El uso de técnicas laparoscópicas en el mundo va en aumento, por ejemplo, en Corea, la histerectomía total por laparoscopia aumentó de 43.1 a 52% de 2009 a 2017 respectivamente, demostrando un aumento estadísticamente significativo en la tasa de histerectomías.<sup>2</sup> De hecho, se han generado pronunciamientos por parte de sociedades científicas de alta credibilidad como el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) y la *American Association of Gynaecologists Laparoscopists* (AAGL) a favor de que la vía abierta sea la última opción de abordaje. Asimismo, su uso es cada vez más frecuente en el tratamiento de otras patologías ginecológicas, sobre todo en aquéllas donde la fertilidad subsecuente se encuentra altamente comprometida. Hoy en día es poco aceptado realizar procedimientos quirúrgicos por vía abierta; no obstante, la seguridad en los procedimientos por técnicas laparoscópicas ha sido cuestionada, principalmente en médicos recién egresados.

En la historia de la enseñanza quirúrgica el modelo Halstediano continúa vigente en la mayoría de los hospitales escuela del país.<sup>3</sup> Este modelo de enseñanza tradicional debe cambiar con el objetivo de que los médicos en formación adquieran las habilidades y destrezas necesarias para realizar cirugía en pacientes reales de una manera segura y eficaz.

statistically significant differences. **Conclusiones:** The history of videogame use in medical residents facilitates the acquisition of laparoscopic surgical skills and reduces the number of movements of the dominant hand; in addition to matching the performance of the procedure with previously experienced medical specialists.

**Keywords:** Hysterectomy, laparoscopy, simulation.

**Level of evidence:** III

Tres puntos fundamentales justifican el cambio en el paradigma de la enseñanza médica-quirúrgica: I) la dificultad de los procedimientos quirúrgicos que en manos de aprendices no brinda seguridad al paciente ni garantiza la calidad de la cirugía; II) la falta de programas validados en formación laparoscópica en las residencias médicas, y III) el aumento en demandas médico-legales, que se traduce en la limitación de residentes en procedimientos quirúrgicos por parte de médicos tratantes.<sup>3</sup>

El propósito principal de la simulación de la realidad virtual es mejorar la curva de aprendizaje mediante el incremento progresivo de la habilidad quirúrgica, de la capacidad de resolver distintos grados de dificultad, la reducción de tiempo quirúrgico y la posibilidad de repetir una misma técnica de manera segura tanto para el paciente como para el cirujano.<sup>4</sup> Con la llegada de las técnicas laparoscópicas, el modelo tradicional de Halsted se sustituyó por la simulación, la cual pretende evitar la práctica en el paciente para así asegurar su bienestar.

Con la simulación se ha logrado aumentar el interés de los médicos en formación por estudiar y al mismo tiempo mejorar la percepción de lo estudiado. Según Pantoja-Garrido, la curva de aprendizaje es de 45 intervenciones para dominar la técnica con estándares de seguridad.<sup>5</sup> Asimismo, la teoría de Ericsson menciona influencia de práctica propia en el desarrollo de habilidades.<sup>6</sup> El siglo de la era digital ofrece ventajas significativas en el aprendizaje quirúrgico gracias a la tecnología que ha permitido elaborar planes y programas de enseñanza que tienen como finalidad el desarrollo de competencias y habilidades quirúrgicas. También ofrece la enseñanza en situaciones controladas en las que no existen riesgos ni efectos adversos para una persona.<sup>7</sup>

**Objetivo.** Evaluar el papel del uso previo de videojuegos en la adquisición de habilidades laparoscópicas.

cópicas en médicos en formación; asimismo, evaluar si el adiestramiento con simuladores de realidad virtual mejora la curva de aprendizaje en médicos residentes comparados con médicos especialistas experimentados en la cirugía laparoscópica, según sus antecedentes del uso de videojuegos, para que el uso de simuladores de realidad virtual pueda implementarse en los programas de enseñanza quirúrgica en la formación de médicos residentes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y observacional en el Centro Médico ABC IAP (Institución de Asistencia Privada) de Ginecología y Obstetricia del sector privado durante el periodo de junio 2017 a mayo 2018. Se incluyeron médicos pertenecientes al departamento de ginecología y obstetricia, los cuales fueron distribuidos en dos grupos (A; especialistas y B; residentes). Se invitó al estudio a 15 residentes (cuatro de primer año, cuatro de segundo año, cuatro de tercer año y tres de cuarto año) y 45 médicos especialistas.

Los criterios de inclusión se confirmaron por médicos residentes y especialistas pertenecientes al departamento de ginecología y obstetricia que aceptaron participar en el presente estudio firmando el consentimiento informado y se excluyeron los médicos que no firmaron dicho consentimiento. Asimismo, los médicos que por razones externas al estudio decidieron interrumpir su participación fueron eliminados. En el grupo de médicos especialistas se hizo una encuesta para conocer si contaban con formación laparoscópica formal, si realizaban o no más de 50 procedimientos quirúrgicos de histerectomía total al año y la vía de abordaje de su preferencia.

El tamaño de la muestra fue de 30 personas con un poder estadístico de 99%. (Los parámetros incluidos son: proporción esperada = 70%, proporción nula = 30%, alfa a dos colas = 0.05, arroja muestra de al menos  $n=30$  con un poder de 99%).

Las variables cualitativas que se evaluaron en el protocolo fueron precisión de la colpotomía, respeto por tejidos, uso apropiado de cámara y experiencia con el uso de videojuegos y dentro de las variables cuantitativas: tiempo quirúrgico, número de movimientos, longitud de trayectoria del instrumento.

Como parte del protocolo se realizaron dos ejercicios básicos de calentamiento con el objetivo de que los participantes se adaptaran con el simulador previo a la realización de la prueba: «manipulación de cámara cero grados» y «maniobra de dos manos».

El primer ejercicio consiste en seguir el movimiento de una pelota por toda la pantalla, el software de manera automática finaliza cada pelota después de seguirla de manera adecuada durante tres segundos (con 10 pelotas). El ejercicio de «maniobra de dos manos» consiste en extraer 10 pelotas, una por una, de un medio semisólido y colocarlas en un recipiente; en este ejercicio es necesario utilizar ambas manos. No se documentaron ni se utilizaron los valores arrojados de los ejercicios de calentamiento.

Posteriormente se realizó una histerectomía total laparoscópica sin cierre de cúpula vaginal en el simulador de realidad virtual LAP Mentor 3D SYSTEMS (Simbionix, USA). Se analizaron las siguientes variables: precisión de colpotomía, tiempo quirúrgico, número de movimientos, longitud de trayectoria del instrumento, respeto por tejidos y uso de cámara apropiada.

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión. Las variables lineales fueron expresadas con mediana y desviación estándar, mientras que las variables cualitativas como frecuencias absolutas y relativas. Para todas las pruebas de hipótesis con un error alfa ajustado a dos colas menor de 5% ( $p < 0.05$ ) fue considerado significativo. El análisis fue realizado en la paquetería estadística IBM SPSS v 21.0.

## RESULTADOS

Se incluyó en el estudio un total de 27 médicos conformado por 15 médicos especialistas (grupo A) y 12 médicos residentes (grupo B). El análisis de características demográficas y generales demostró que en el grupo A se diferenció del grupo B sólo por tener una

**Tabla 1:** Características demográficas y generales entre médicos especialistas y residentes.

Variable	Especialistas n (%)	Residentes n (%)	p
Edad*	41 (26-56)	29 (21-36)	< 0.001
Sexo			
Femenino	5 (33.3)	9 (75.0)	0.054
Masculino	10 (66.7)	3 (25.0)	
Mano dominante derecha	13 (86.7)	10 (83.3)	0.611
Ha jugado videojuegos	11 (73.3)	12 (100.0)	0.078
Juega videojuegos actualmente	5 (33.3)	4 (33.3)	0.657

\* El valor se describe como mediana y rango intercuartílico.

mayor mediana y rango de edad [41 (26-56) versus 29 (21-36),  $p < 0.001$ ]. Las variables de género no presentaron diferencias estadísticamente significativas; sin embargo, hubo una tendencia a encontrar mayor número de mujeres en el grupo B (05/15 versus 09/12,  $p = 0.054$ ), además de contar con una mayor proporción de médicos con el antecedente de jugar videojuegos (11/15 versus 12/12,  $p = 0.078$ ). El resto de las características demográficas y generales no mostraron diferencias significativas (*Tabla 1*).

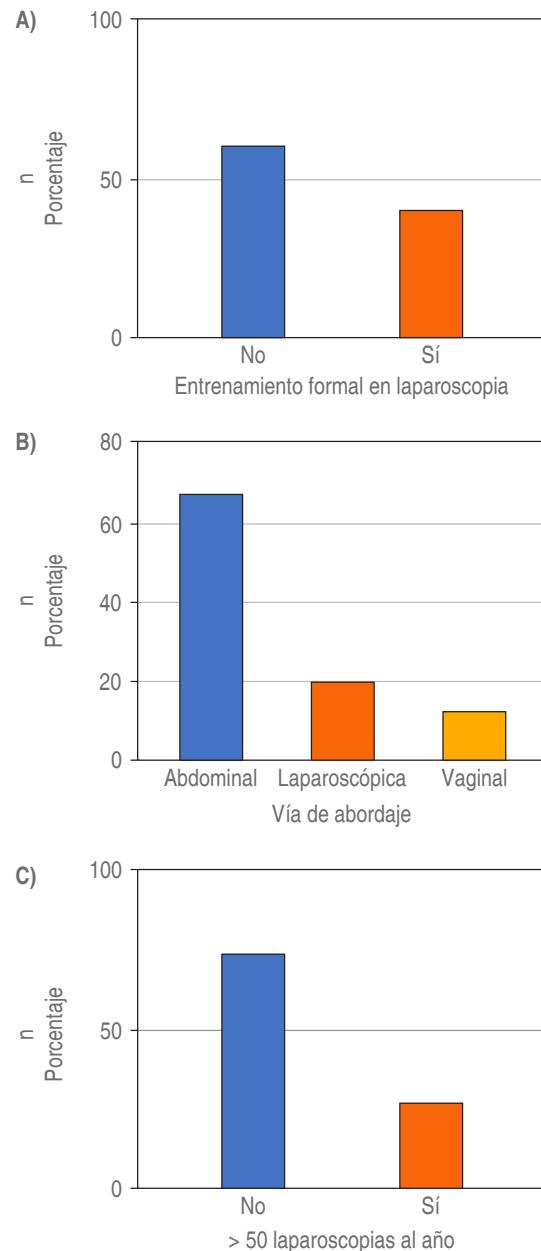
Con respecto al grupo A, 40% contaba con entrenamiento formal en laparoscopia y 27% de los médicos especialistas seleccionados realizan más de 50 laparoscopias al año, la vía quirúrgica de abordaje más común es la abdominal 67%, seguida de laparoscopia con 20% y vaginal con 13%, los resultados se muestran en la *Figura 1 A-C*.

Al comparar el grupo de médicos especialistas (grupo A) con el de médicos residentes (grupo B) el resultado arrojó diferencias estadísticamente significativas en el número de movimientos con instrumento derecho [643 (1,012) versus 426 (313),  $p = 0.041$ ], el resto de las variables no mostró diferencias estadísticamente significativas (*Tabla 2*).

## DISCUSIÓN

Con el surgimiento de la cirugía laparoscópica convencional ampliamente utilizada en ginecología, que consiste en la utilización de instrumentos de gran tamaño y lentes intraabdominales que proporcionan un sistema de visión en 2D, se han generado múltiples cambios en la técnica quirúrgica; no obstante, sus complicaciones han sido tema de debate. Por tal motivo, se ha sugerido la introducción de entrenamiento mediante simuladores de realidad virtual para las técnicas de cirugía laparoscópica durante la residencia médica, que permitan disminuir los errores y posibles complicaciones en las pacientes al realizar el entrenamiento directamente en ellas.

A principios de la década de 1990, Satava (1992), publicó *Nintendo surgery*, donde mencionó que a partir de la tecnología, los videojuegos, las computadoras y la miniaturización llegaría la nueva generación de cirujanos que estaría conformada por todos los que tenían experiencia previa con los videojuegos.<sup>8</sup> Grantcharov (2003) informó por primera vez la relación positiva que existe entre jugar videojuegos y el desempeño en simuladores de realidad virtual.<sup>9</sup> Desde entonces, se han mantenido las investigaciones y el interés por comprobar la utilidad de los simuladores de realidad virtual como entrenamiento



**Figura 1:** Comparación de entrenamiento en laparoscopia entre médicos especialistas. **A)** Comparación entre médicos especialistas con entrenamiento formal en laparoscopia. **B)** Comparación de la frecuencia entre las vías de abordaje en histerectomía. **C)** Comparación de la frecuencia de entrenamiento de > 50 laparoscopias al año.

formal para médicos residentes. Nuestros resultados infieren que quienes tienen antecedentes de uso de videojuegos tendrían más habilidades quirúrgicas en laparoscopia, independientemente de su experiencia con pacientes reales. Por último, dentro de todas las variables evaluadas se obtuvo diferencia estadística-

mente significativa en el número de movimientos con el instrumento derecho. Los residentes finalizaron el ejercicio con resultados sin diferencia en comparación con los médicos especialistas en el desempeño del procedimiento, pero con diferencia estadísticamente significativa con menor número de movimientos con la mano derecha (dominante). Cabe mencionar que, a pesar de sólo obtener una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, existieron diferencias con tendencia a la significancia estadística en diferentes variables mencionadas con anterioridad como número de movimientos con instrumento izquierdo, tiempo inactivo, longitud total de la trayectoria del instrumento derecho.

El antecedente de haber jugado videojuegos, observado principalmente en el grupo B (residentes), se relacionó con el número de movimientos significativamente menor, comparado con el de los médicos especialistas, lo que demuestra que las habilidades adquiridas en videojuegos y simuladores podrían llegar a ser un mejor predictor de las habilidades laparoscópicas que los años de experiencia en laparoscopia, ya que muchos de estos procedimientos no requieren todo el conjunto de habilidades evaluadas por los simuladores.<sup>10</sup>

En la mayoría de los médicos especialistas, la principal vía de abordaje de la histerectomía total fue la abdominal (10/15), sólo 03/15 mencionaron la vía laparoscópica como principal abordaje quirúrgico de este procedimiento, lo que demuestra la falta de actualización en la aplicación de las técnicas quirúrgicas vigentes; además, sólo seis de 15 médicos especialistas contaban con entrenamiento formal laparoscópico y sólo cuatro de ellos realizan más de 50 procedimientos al año (histerotomía total inde-

pendientemente de la vía de abordaje quirúrgico). La posible explicación es la mala respuesta al cambio tecnológico de los ginecólogos o la falta de interés por adiestrarse en competencias de mínima invasión.<sup>10</sup>

La mejora en el desempeño y el rendimiento en los procedimientos laparoscópicos en médicos con antecedente de haber practicado en simuladores de realidad virtual, como lo demostraron Chen y colaboradores, justifica y debe despertar interés por parte de los hospitales escuela en implementar el calentamiento con simuladores de realidad virtual en los médicos residentes y especialistas previo a realizar una cirugía laparoscópica.<sup>11</sup> Nuevos modelos educativos son necesarios para enfrentar los desafíos del siglo XXI y garantizar la formación de cirujanos profesionales, capaces, competentes y adaptables.

Existen dos razones que han terminado con la tradicional enseñanza quirúrgica en nuestro país y el mundo. Primero, la visión postmoderna en la que el paciente demanda un trato competente, eficiente, seguro y de calidad y en segundo lugar, el respeto al derecho de los pacientes que limita el aprendizaje o práctica en ellos.<sup>12</sup> Partiendo de estas premisas, los simuladores de realidad virtual representan hoy en día una herramienta fundamental para el modelo de enseñanza quirúrgica que se debe implementar y formalizar en las residencias médicas.

Con el uso de simuladores de realidad virtual conseguimos el máximo beneficio para el paciente como la reducción de las lesiones urinarias en el caso de la histerectomía. Diversos estudios mencionan que la mayor incidencia de estas lesiones sucede durante el periodo de la curva de aprendizaje de los cirujanos y los primeros años de realización de la histerectomía laparoscópica; también se observa que la mayor inci-

**Tabla 2:** Comparación de las variables cualitativas y cuantitativas entre médicos especialistas y residentes.

Variable	Especialistas (N = 15)	Residente (N = 12)	p
Precisión de la colpotomía	84 (97)	92 (97)	0.755
Colpotomía completa n (%)	14 (93.3)	12 (100.0)	1.000
Tiempo total de procedimientos	17:18 (22:35)	11:28 (05:08)	0.167
Número de movimientos con instrumento derecho	643 (1,012)	426.5 (313)	0.041
Número de movimientos con instrumento izquierdo	573 (732)	409 (363)	0.183
Longitud de trayectoria de instrumento derecho	966.2 (1,655)	553.7 (442)	0.067
Longitud de trayectoria de instrumento izquierdo	596 (954)	551.1 (475)	0.236
Tiempo inactivo	5:19 (04:24)	3:35 (01:38)	0.083
Respeto por tejidos	18 (25)	7 (17)	0.053
Cámara apropiada	81.3 (23)	90.2 (27)	0.053

Las variables cuantitativas se describieron mediante mediana.

dencia de lesiones se relaciona directamente con los cirujanos con menor número de procedimientos efectuados en comparación con quienes han acumulado más experiencia.<sup>11,13,14</sup>

La simulación es una modalidad de enseñanza de habilidades técnicas y procedimientos que se acercan a la realidad. Este tipo de entrenamiento ofrece la práctica de habilidades cognitivas y diferentes escenarios de un procedimiento quirúrgico, además, tiene la capacidad de reproducir los casos inusuales o de alta complejidad, con la ventaja de señalar los errores y otorgar una calificación estandarizada, mejorando los resultados y reduciendo las complicaciones ante un paciente real.

## CONCLUSIONES

El antecedente de haber jugado videojuegos en médicos residentes facilita la adquisición de nuevas habilidades quirúrgicas en laparoscopia y reduce el número de movimientos de la mano dominante, además de igualar el desempeño en el procedimiento quirúrgico comparado con médicos especialistas con experiencia en cirugía laparoscópica.

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Octavio Ruiz Speare, director del Centro de Educación Médica Continua por Simuladores del Centro Medico ABC, por su apoyo y colaboración en el proyecto.

## REFERENCIAS

- Matterson K, Butss S. Committee Opinion No 701: Choosing the Route of Hysterectomy for Benign Disease. The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017; 129(6): 155-159.
- Polavarapu HV, Kulaylat AN, Sun S, Hamed OH. 100 years of surgical education: the past, present, and future. Bull Am Coll Surg. 2013; 98 (7): 22-27.
- Kneebone R, Fry H. The environment of surgical training and education. Surgical Education: Springer; 2011, 3-17.
- Larsen CR, Grantcharov T, Aggarwal R, Tully A, Sorensen JL, Dalsgaard T, et al. Objective assessment of gynecologic laparoscopic skills using the LapSimGyn virtual reality simulator. Surg Endosc. 2006; 20 (9): 1460-1466.
- Pantoja-Garrido M, Frías-Sánchez Z, Vilar-Sánchez Á, León-del Pino R, Vico-de Miguel FJ, Pantoja-Rosso FJ. Learning curve of laparoscopic hysterectomy. How many interventions are required to consider the technique dominated with safety standards? Ginecol Obstet Méx. 2018; 86 (01): 37-46.
- Sadiqueen H, Alvand A, Saadeddin M, Kneebone R. Surgical experts: born or made? Int J Surg. 2013; 11 (9): 773-778.
- García-Perdomo HA, de la Hoz, Gustavo Elías. Efectividad del uso de estrategias pedagógicas basadas en las tecnologías de la información y comunicación para el aprendizaje significativo de los conceptos urológicos de los estudiantes de Medicina. Urología Colombiana. 2016; 25 (2): 88-94.
- Satava RM. Nintendo surgery. JAMA. 1992; 267 (17): 2329-2330.
- Grantcharov TP, Bardram L, Funch-Jensen P, Rosenberg J. Impact of hand dominance, gender, and experience with computer games on performance in virtual reality laparoscopy. Surg Endosc. 2003; 17 (7): 1082-1085.
- Rosser JC, Lynch PJ, Cuddihy L, Gentile DA, Klonsky J, Merrell R. The impact of video games on training surgeons in the 21st century. Arch Surg. 2007; 142 (2): 181-186.
- Chen CCG, Green IC, Colbert-Getz JM, Steele K, Chou B, Lawson SM et al. Warm-up on a simulator improves residents' performance in laparoscopic surgery: a randomized trial. Int Urogynecol J. 2013; 24 (10): 1615-1622.
- Noguera-Sánchez MF, Briones-Garduño JC, Rabadán-Martínez CE, Antonio-Sánchez P, Bautista-Gómez EJ, Ceja-Sánchez JM. La histerectomía laparoscópica como procedimiento de primera línea en el tratamiento de mujeres con patología benigna del útero. Ginecol Obstet Mex. 2013; 81 (8): 448-453.
- Cipullo L, De Paoli S, Fasolino L, Fasolino A. Laparoscopic supracervical hysterectomy compared to total hysterectomy. JSLS. 2009; 13 (3): 370.
- Janssen PF, Brolmann H, Huirne J. Recommendations to prevent urinary tract injuries during laparoscopic hysterectomy: a systematic Delphi procedure among experts. J Minim Invasive Gynecol. 2011; 18 (3): 314-321.



# Controversias en el manejo de la pubertad precoz

## *Controversies in the management of precocious puberty*

Iñaki González Baqué,<sup>\*,‡</sup> Ana Paola López López,<sup>‡</sup> Ana Paula González Mereles,<sup>‡</sup> Sletza Lissette Arguinzoniz Valenzuela<sup>‡</sup>

**Citar como:** González BI, López LAP, González MAP, Arguinzoniz VSL. Controversias en el manejo de la pubertad precoz. An Med ABC. 2022; 67 (2): 100-108. <https://dx.doi.org/10.35366/106025>

### RESUMEN

Los análogos de hormona liberadora de gonadotropinas son el tratamiento de elección para pubertad precoz central desde hace muchos años. Sus objetivos principales son recuperar el potencial de crecimiento comprometido por la fusión prematura de los cartílagos de crecimiento y evitar secuelas psicosociales derivadas de una pubertad temprana. Por lo general son eficaces, seguros y bien tolerados. Sin embargo, muchos de los estudios que reportan sus beneficios son inconsistentes. Asimismo, existen ciertas controversias sobre los posibles efectos negativos de los análogos en el peso y el perfil metabólico, la densidad mineral ósea y la función reproductiva en la vida adulta. El objetivo de esta revisión es analizar los efectos positivos y negativos de la hormona liberadora de gonadotropinas a largo plazo en talla, composición corporal, densidad mineral ósea y función reproductiva en pacientes con pubertad precoz central.

**Palabras clave:** Pubertad precoz, análogos de hormona liberadora de gonadotropina, talla final, composición corporal, fertilidad.

### ABSTRACT

Gonadotropin-releasing hormone analogs have been the treatment of choice for central precocious puberty for many years. Its main objectives are to recover the growth potential compromised by the premature fusion of the growth plates and to avoid psychosocial sequelae derived from early puberty. They are generally effective, safe, and well tolerated. However, many of the studies reporting its benefits are inconsistent. In addition, there are also some controversies about the potential negative effects of analogs on weight and metabolic profile, bone mineral density and reproductive function in adult life. The objective of this review was to analyze the long-term positive and negative effects of gonadotropin-releasing hormone analogs, body composition, bone mineral density and reproductive function in patients with central precocious puberty.

**Keywords:** Precocious puberty, gonadotropin-releasing hormone analogs, final height, body composition, fertility.

### Abreviaturas:

GnRHa = Análogos de hormona liberadora de gonadotropina.

DMO = Densidad mineral ósea.

EO = Edad ósea.

HHG = Eje hipotálamo-hipófisis-gónada.

PP = Pubertad precoz.

PPC = Pubertad precoz central.

\* Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital Ángeles Lomas.

‡ Departamento de Endocrinología Pediátrica, Centro Médico ABC Campus Santa Fe, The American British Cowdray Medical Center.

Correspondencia:

Iñaki González Baqué

E-mail: drinakigb@gmail.com

Recibido: 07/09/2020. Aceptado: 15/04/2021.



## INTRODUCCIÓN

La pubertad es sin duda la transformación más dramática y sensible de la vida postnatal.<sup>1,2</sup> Durante esta etapa se adquieren las características sexuales secundarias y de manera progresiva se logra la maduración sexual y la capacidad reproductiva.<sup>3</sup>

La pubertad no es un evento aislado, sino la culminación de una serie de pasos madurativos que inician en el útero y continúan durante el periodo neonatal;<sup>4,5</sup> durante los primeros meses de vida el lactante experimenta una activación transitoria del eje hipotálamo-hipófisis-gónada (HHG) conocida como «minipubertad».<sup>6</sup> Subsecuentemente, el eje HHG se mantiene inactivo hasta el inicio de la pubertad.<sup>7,8</sup>

La pubertad se caracteriza por un aumento en la amplitud y frecuencia de los pulsos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés), que a su vez promueve la secreción hipofisaria de hormona folículo estimulante y hormona luteinizante (FSH y LH, por sus siglas en inglés), provocando la activación de la función gonadal.<sup>9</sup>

Clínicamente la pubertad se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios: presencia de botón mamario en las niñas e incremento de volumen testicular  $\geq 4$  mL en los niños. El tiempo en el que se desarrolla normalmente la pubertad varía enormemente. De manera clásica, empieza entre los ocho y 13 años en las niñas y entre los nueve y 14 años en los niños.<sup>1,10</sup> Se considera pubertad precoz (PP) cuando la aparición de los caracteres sexuales secundarios ocurre antes de los ocho años en las niñas o de los nueve años en los niños (-2.5 desviaciones estándar por debajo de la media poblacional).<sup>11-13</sup> Aun así, según algunos estudios y dependiendo de la población estudiada, el desarrollo de la pubertad puede comenzar a los 7.6 años en las niñas y 7.7 años en los niños.<sup>14</sup>

La PP incluye todo un espectro de trastornos que pueden manifestarse, ya sea con el desarrollo progresivo de caracteres sexuales secundarios (PP progresiva o completa) u ocasionalmente como formas incompletas (telarca, adrenarca o menarca prematuras aisladas).<sup>15</sup> Aunque aún no hay un consenso claro, a la telarca en niñas entre siete y ocho años se le conoce como «zona gris» y clínicamente es referida como «pubertad acelerada, pubertad normal temprana o variante rápidamente progresiva de telarca».<sup>14</sup> La pubertad rápidamente progresiva es aquella en la que transcurren menos de seis meses entre un estadio de Tanner y otro.<sup>16</sup>

La pubertad precoz central (PPC), debida a una activación temprana del eje HHG, es la forma más

frecuente de la PP.<sup>12</sup> Ocurre en aproximadamente 1:5,000 a 10,000 niños, con una ratio mujer-hombre de 3:1 a 23:1.<sup>13</sup> Está reportado que la incidencia es más alta en niños adoptados.<sup>17</sup>

Las niñas típicamente presentan formas idiopáticas, mientras que los niños desarrollan PPC debido a lesiones orgánicas (malformaciones congénitas, tumores, infecciones, entre otros).<sup>18</sup> Se sospecha que factores genéticos (mutaciones en *KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3* y *DLK1*),<sup>18,19</sup> patrón secular, etnia, estado nutricional y cambios ambientales están involucrados en la patogénesis de la PPC,<sup>12,13,20</sup> aunque el mecanismo de acción específico aún se desconoce.<sup>8</sup>

El diagnóstico de PPC en la infancia es complicado y debe ser confirmado con un incremento en los niveles, basales y/o estimulados (*Tabla 1*), de gonadotropinas y esteroides sexuales, un crecimiento acelerado y una edad ósea adelantada.<sup>14,15</sup> En todas las niñas y niños menores de seis años se debe hacer una resonancia magnética cerebral y de hipófisis con contraste para descartar lesiones orgánicas.<sup>21,22</sup> Los hallazgos de un ultrasonido abdominopélvico no son criterios diagnósticos para PPC; sin embargo, un volumen ovárico  $> 2$  mL es consistente con estimulación por gonadotropinas; mientras que un tamaño uterino  $> 3.5-4$  cm y la relación cuerpo-cuello uterino  $>$  uno reflejan acción estrogénica.<sup>23-25</sup>

Si la PPC no es diagnosticada y tratada en etapas tempranas puede adelantar la maduración esquelética, comprometer la talla final y causar incongruencia entre el desarrollo psicológico y físico.<sup>14,27</sup> Además, el desarrollo de caracteres sexuales de manera prematura está relacionado a un incremento en la ocurrencia de síndrome metabólico, dislipidemia, disglucemia, eventos cardiovasculares, hiperandrogenismo y realización de conductas de riesgo (inicio de vida sexual a edades tempranas, alcoholismo, tabaquismo y toxicomanías).<sup>12,13,16,28,29</sup> Se sabe que la menarca temprana es un factor de riesgo de desarrollar cáncer de mama.<sup>30</sup>

Los análogos de GnRH (GnRHa) son el tratamiento médico de elección para la PPC progresiva.<sup>12,13</sup> Los análogos derivan de la sustitución bioquímica de los aminoácidos 6 y 10 de la molécula nativa de GnRH, lo que incrementa su resistencia a la degradación enzimática y la afinidad por el receptor hipofisario de GnRH, provocando la desensibilización del receptor y finalmente la inhibición de la secreción de LH y en menor medida de FSH.<sup>31</sup> Existen diferentes principios activos y formulaciones disponibles: mensuales, trimestrales y semestrales (*Tabla 2*). Aunque se prefieren los análogos de depósito debido a que favore-

**Tabla 1:** Valores diagnósticos de hormona luteinizante para pubertad precoz.<sup>26</sup>

Prueba	Etapa	Valores (UI/L)	Método	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
LH basal	Prepuberal	< 0.3	ICMA	93	100
	Puberal	> 0.3			
		Gris 0.3-0.83 Definitivo > 0.83	ICMA	77	100
GnRHa	Puberal	> 4.9	ICMA	78	79
Pico de LH	Puberal	> 6.7	ECLIA	94	100
Leuprolide (20 µg/kg)	Puberal	(30 minutos) > 9.2	ICMA	NA	NA
LH estimulada		(2 horas) > 5	ICMA	78	100
Leuprolide (20 µg/kg) + estradiol estimulado	Puberal	(24 horas) 50 pg/mL	ICMA	100	100
Leuprolide (500 µg/kg)	Puberal	(3 horas) > 5.5	ECLIA	93	100
LH estimulada		(60 minutos) > 6	ICMA	89	91
Triptorelin (0.1 mg)	Puberal	(3 horas) > 8	ECLIA	76	100
LH estimulada		(24 horas) > 80 pg/mL	ECLIA	94	100
Triptorelin (0.1 mg/m <sup>2</sup> )	Puberal				
+ estradiol estimulado					

LH = hormona luteinizante (por sus siglas en inglés), ICMA = quimioinmunolumiscencia, GnRHa = análogos de hormona liberadora de gonadotropina, ECLIA = Electroquimioluminiscencia.

cen el apego, la elección farmacológica depende de la experiencia del médico, las necesidades del paciente y las regulaciones gubernamentales. No hay estudios que demuestren la superioridad de un medicamento sobre otro.<sup>16,32</sup>

El tratamiento con GnRHa se ha usado desde hace más de 30 años.<sup>33</sup> Los análogos son generalmente seguros y bien tolerados. Reacciones locales como hematomas, dolor, reacción en el sitio de inyección y abscesos estériles son los efectos adversos más comunes, seguidos de síntomas menores de tipo menopáusico (sensación de calor, dolor de cabeza y náusea),<sup>16</sup> la anafilaxia es extremadamente rara.<sup>34</sup>

En la última década, el uso global de los GnRHa ha demostrado que son medicamentos eficaces.<sup>8</sup> Sin embargo, los estudios reportados son inconsistentes debido a la cantidad y tipo de variables, incluyendo la talla genética, las características puberales iniciales y objetivos de respuesta al tratamiento; además, no existen ensayos clínicos controlados.<sup>8,27</sup> Asimismo, existen ciertas controversias sobre los posibles efectos negativos de los análogos en el peso y el perfil metabólico, la densidad mineral ósea y la función reproductiva en la vida adulta.<sup>12,13,35</sup>

El objetivo de esta revisión es analizar los efectos de los GnRHa a largo plazo en talla, composición corporal, DMO y función reproductiva en pacientes con PPC.

**Tabla 2:** Formulaciones de análogos de hormona liberadora de gonadotropina disponibles (varían según el país).<sup>26</sup>

GnRHa	Intervalo	Dosis, mg
Acetato de leuprolide		3.75
	Mensual	7.50
		11.25
Trimestral		15.00
		11.25
Triptorelin pamoate		30.00
	Mensual	3.75
Acetato de histerelina		11.25
	Semestral	22.50
	Anual	50 (65 µg/día)

GnRHa = análogos de hormona liberadora de gonadotropina

## TALLA FINAL

A pesar de que el tratamiento con GnRHa se ha usado de manera extensa desde 1980, no existen ensayos clínicos controlados que evalúen su efectividad en la talla final.<sup>36</sup> La gran mayoría de los estudios indican que existe algún beneficio en la estatura; sin embargo, muchos de ellos se ven limitados porque el

efecto de los GnRHa se analiza comparando la talla alcanzada con la predicción de talla antes del inicio del tratamiento o con cohortes históricas de pacientes no tratados.<sup>8</sup>

La valoración de la edad ósea (EO) es esencial en el manejo de pacientes con PPC, pues identifica las formas rápidamente progresivas con compromiso en la talla adulta que requieren tratamiento y ayuda a monitorizar su eficacia (la desaceleración de la EO es un efecto deseable del uso de los GnRHa).<sup>8</sup> Además, es de suma importancia para definir el tiempo adecuado para descontinuar el tratamiento, pues aunque la edad de interrupción de los GnRHa no está claramente definida en ninguna guía internacional, los mejores resultados en talla final se obtienen cuando el tratamiento se suspende alrededor de los 12-12.5 años en las niñas y de 13.5 años en los niños.<sup>8,37</sup> Sin embargo, aunque la EO es muy útil en el diagnóstico y manejo de la PP, no podemos olvidar que su interpretación puede estar comprometida por la variación interobservador e intraobservador y que las tablas de Bayley-Pinneau para predicción de talla basadas en la misma fueron desarrolladas para estimar la talla en una población sana.<sup>37</sup> De hecho, en los pacientes con PPC, la predicción de talla basada en las tablas de EO promedio y/o EO avanzada es poco fidedigna, pues ambas (especialmente la de EO avanzada) sobreestiman la talla final (3.7-5.9 cm en niñas, e incluso más en niños en cohortes históricas).<sup>12,13</sup>

Por otro lado, la comparación de la talla adulta de pacientes tratados con PPC con la de casos históricos tiene un valor limitado, pues esos datos son extrapolados de un reducido número de pacientes, que habitualmente son los casos más severos, y que no toman en cuenta el patrón secular del crecimiento humano a lo largo del tiempo.<sup>8</sup> Además, los estudios suelen ser heterogéneos en la selección de pacientes y las características del tratamiento (edad cronológica y EO al diagnóstico y al inicio de tratamiento, y formas idiopáticas versus orgánicas de PPC).<sup>12,13</sup>

Los predictores de la respuesta al tratamiento también son muy debatidos. La eficacia de los GnRHa parece depender principalmente de la edad de inicio de la PPC (teniendo los mejores resultados en niñas que son diagnosticadas y tratadas antes de los seis años). Sin embargo, la intensidad del adelanto de la EO, el tiempo entre el inicio de sintomatología y el inicio de tratamiento (idealmente menor de dos años), la duración del tratamiento, la talla inicial y el potencial genético (talla blanco familiar) también

son considerados predictores de la talla final, aunque no hay conclusiones definitivas sobre su eficacia.<sup>8</sup>

Para aclarar el impacto de los GnRH en el crecimiento, Guaraldi y colaboradores realizaron una revisión de la literatura publicada hasta 2016 y encontraron que existía una diferencia significativa entre la talla de pacientes con PPC tratados y no tratados (diferencia promedio de 8.3 cm en niñas y 13.7 cm en niños)<sup>8,12</sup> y controles sanos (diferencia promedio de 2.2 a 8.9 cm).<sup>8,12,38-40</sup> La gran mayoría de los pacientes tratados alcanzaron una talla final similar a la talla diana,<sup>38-50</sup> una minoría no la alcanzaron,<sup>44,51</sup> y sólo una pequeña porción persistió con una talla más baja que la predicha antes del tratamiento.<sup>41,52</sup> En general la ganancia de talla fue muy variable entre los estudios analizados, pues los criterios de selección eran muy diversos y sólo algunos incluían la velocidad de progresión de pubertad.<sup>42,47,49,52-54</sup>

La eficacia reportada de los distintos GnRHa en términos de ganancia de talla parece similar,<sup>49,52,55</sup> sólo un estudio<sup>56</sup> ha demostrado que se obtienen tallas más altas en pacientes tratados con leuprolide que en los que reciben triptorelina.

A pesar de que el uso conjunto de GnRHa y hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) no está estandarizado y es controvertido, la doble terapia es una práctica común de manera internacional. El uso de ambos medicamentos suele recomendarse cuando hay diminución en la velocidad de crecimiento (por debajo del percentil 25) o si la edad ósea está muy avanzada (mayor de 11 años). De acuerdo a un metaanálisis de 14 estudios realizado por Wang y colaboradores, en comparación con el uso de GnRHa simple, la terapia combinada obtiene tallas significativamente más altas. Según la predicción de talla, la diferencia en estatura entre ambas terapias es de 3.56 cm (2.54-4.67 cm); la ganancia de talla con la doble terapia es de 9.06 cm (6.41-11.7 cm). No existe evidencia de aumento de efectos adversos al usar ambas hormonas.<sup>57,58</sup>

El uso de oxandrolona (esteroide anabólico no aromatizable) o letrozol (inhibidor de la aromatasa) ha demostrado también un efecto en la placa de crecimiento; sin embargo, el análisis de su eficacia escapa el propósito de esta revisión.

## ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) Y COMPOSICIÓN CORPORAL

Uno de los puntos más controvertidos en el uso de análogos de GnRH es su repercusión en el IMC. La mayoría de los estudios sobre pubertad precoz o tem-

prana concluyen que existe una relación importante entre estas patologías y el exceso de peso, sugiriendo que existen factores ambientales, genéticos y bioquímicos que afectan a ambos.<sup>20,59,60</sup> Sin embargo, todavía no es claro si un IMC elevado provoca pubertad precoz o si lo último ocasiona lo primero.<sup>60,61</sup> En general, se acepta que el sobrepeso y la obesidad resultan en la aparición de la pubertad hasta seis meses antes que en la población general debido a un aumento en los niveles de leptina (proporcionales a la cantidad de grasa) y a una activación prematura del eje GnRH-LH/FSH.

Cuando se comenzaron a utilizar análogos de GnRH para el tratamiento de pubertad precoz, algunos investigadores encontraron que existía una elevación del IMC de manera global. Posteriormente, primero se encontró que esta elevación sólo ocurría al principio; y finalmente se demostró que no existe una variabilidad significativa en la puntuación z del IMC en ningún momento.<sup>8,62-64</sup> Los estudios iniciales eran transversales y sólo analizaban a los pacientes durante el tratamiento; a largo plazo no hay mayor prevalencia de exceso de peso en pacientes tratados con análogos de GnRH.

Es importante mencionar que se observen o no cambios en el IMC. Son escasos los estudios que en realidad analicen la composición corporal *per se*. En 2002 Van Der Sluis y colaboradores, mediante un estudio longitudinal de 47 pacientes de ambos sexos, compararon la composición corporal a través de DEXA antes y un año después del uso de análogos de GnRH y concluyeron que los pacientes presentaban una disminución en la cantidad de masa magra y una elevación en el porcentaje de masa grasa. Sin embargo, también encontraron que ambos porcentajes regresaban a su estado inicial una vez suspendido el tratamiento.<sup>65</sup>

Los datos más contundentes en cuanto a los cambios en la composición corporal son los aportados por un reciente metaanálisis llevado a cabo en Taiwán en 2019, donde se comparó el IMC de sujetos tratados con análogos de GnRH, análogos de GnRH + hormona de crecimiento (GH) y vigilancia sin medicamentos. Los resultados no demostraron que existiera un incremento del IMC en ninguno de los tres grupos.<sup>66</sup>

Los estudios actuales no han demostrado alteraciones en el IMC ni riesgo de dislipidemia, diabetes o síndrome metabólico tras el tratamiento con análogos de GnRH; sin embargo, el seguimiento estrecho de sobrepeso, obesidad y sus complicaciones sigue siendo una recomendación universal en los pacientes con pubertad precoz y temprana

debido al riesgo basal de estas patologías en dichas poblaciones.<sup>67</sup>

## DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Aproximadamente 30% de la acreción ósea total se adquiere durante la pubertad, es por eso que es de suma importancia valorar el impacto de los GnRHa en la DMO. Se ha observado que durante el tratamiento, y sobre todo los primeros meses, hay una disminución de la DMO a nivel del esqueleto trabecular (vertebral) y que existe un ligero aumento de esta misma a nivel cortical. Sin embargo, estos hallazgos se revierten en el momento del cese del tratamiento y se logra la acreción ósea esperada.

Pocos estudios han valorado *per se* la DMO en pacientes con PPC durante el tratamiento de GnRHa, los que lo han hecho han mostrado cambios nulos o menores en los parámetros de DMO.<sup>68-70</sup> Boot y colaboradores encontraron una DMO normal para la edad cronológica, pero disminuida para la EO a los dos años postratamiento.<sup>68</sup> Pasquino y su equipo reportaron que tanto la DMO de columna lumbar como la DMO volumétrica de columna al término del tratamiento eran significativamente menores en las pacientes con PPC tratadas en comparación con controles no tratados.<sup>39</sup> Sin embargo, tras la reactivación de la actividad gonadal, ambas incrementaban a niveles similares a los detectados en controles. Magiakou y colegas mostraron que los valores de DMO ajustados a la talla no eran diferentes entre pacientes tratados con GnRHa o no.<sup>71</sup> Por su parte, Heger y colaboradores describieron una DMO normal para la edad en mujeres postratadas con GnRHa, con una prevalencia de osteopenia de 17%.<sup>47</sup> La prevalencia más alta de osteopenia (45%) fue observada por Tung en un grupo pequeño de mujeres taiwanesas, pero los autores no dieron una explicación plausible de este hallazgo.<sup>72</sup> Bertelloni y colaboradores mostraron que las DMO de mujeres tratadas con GnRHa son similares a las de sus madres.<sup>52</sup>

En pacientes varones, evaluados con talla adulta, la DMO es similar a la de hombres sanos con un desarrollo puberal normal.<sup>73</sup>

## FUNCIÓN REPRODUCTIVA

Uno de los puntos más inquietantes del tratamiento con análogos es la repercusión que tiene en el futuro sexual y reproductivo de los pacientes con PPC. La ocurrencia de menarca, o en algunos casos la reaparición de menstruaciones regulares, después de des-

continuar el tratamiento con GnRHa ha sido investigada en varios estudios de seguimiento de adolescentes y mujeres hasta los 56 años de edad.<sup>8</sup> La mayoría de los estudios reportan una ocurrencia de menarca en 100% de los casos, con algunas excepciones principalmente debido a PPC secundaria a lesiones orgánicas como hamartomas hipotalámicos.<sup>74</sup>

La menstruación espontánea ocurre entre cero y 62 meses después de la suspensión de tratamiento (promedio  $1.1 \pm 0.4$  años); la duración media del tratamiento varía enormemente, según los estudios analizados de uno a 14 años.<sup>8</sup> Se ha sugerido que un tiempo de aparición de la menarca más tardío puede estar relacionado a un tratamiento prolongado y/o iniciado a edades más tempranas,<sup>74</sup> pero esta hipótesis no ha podido ser comprobada por todos los autores.<sup>75</sup> La edad de cese del análogo, EO, el estadio de Tanner mamario o el tamaño uterino al final del tratamiento y la frecuencia de inyecciones necesarias para suprimir el eje HHG son también posibles predictores del intervalo de la aparición de la menarca, pero no existe consistencia científica entre los diferentes estudios.<sup>8</sup> Es interesante observar que las niñas que presentan menarca previa al uso de GnRHa, tienen un intervalo significativamente menor entre la última inyección y la reaparición de la menstruación (25 versus 63 meses en las que nunca han presentado menarca).<sup>44</sup>

Existe una gran variabilidad en la ocurrencia de ciclos menstruales regulares en pacientes tratadas por PPC (44-96%), probablemente debido a la heterogeneidad de muestras, tipo y duración de tratamiento y seguimiento.<sup>8</sup> La prevalencia más alta de ciclos menstruales regulares (96%) fue observada en 87 pacientes tratadas por PPC idiopática durante un periodo de seguimiento de siete años posterior a la descontinuación del tratamiento.<sup>39</sup> Jay y colaboradores describieron que la periodicidad de los ciclos menstruales se vuelve más regular con el paso del tiempo, de 41% en el primer año postmenarca a 65% a los tres o más años postmenarca.<sup>76,77</sup>

La fertilidad en niñas con PPC tratadas con GnRHa se reporta normal; de más de 100 embarazos referidos en la literatura, 97 transcurrieron sin complicaciones y resultaron en productos sanos, cinco fueron abortos electivos, y 11 abortos espontáneos.<sup>8</sup> Un reciente estudio de Lazar y colaboradores mostró que el resultado reproductivo de mujeres entre la tercera y quinta década de la vida que habían sido tratadas por PPC era similar al de la población previamente sana. Ese mismo artículo demostró que la cantidad de embarazos espontáneos es equiparable entre pa-

cientes con PPC tratadas con GnRHa y controles, mientras que el porcentaje de mujeres que requiere inducción de ovulación o fertilización *in vitro* es mayor en el grupo de personas con PPC no tratadas (33 versus 12.6% en controles y 11.1% en pacientes con PPC tratadas). De acuerdo con estos autores, estos hallazgos sugieren que la supresión de gonadotropinas tiene un efecto protector en la fertilidad de mujeres con PPC.<sup>78</sup>

Existen muy pocos datos sobre el futuro reproductivo de pacientes masculinos tratados por PPC.<sup>8</sup> Hay tres estudios pequeños que demuestran que hay una buena función reproductiva en adolescentes entre 15-18 años.<sup>44,73,74</sup> Feuillan y colaboradores describieron un incremento progresivo del volumen testicular parecido al de controles después de dos años postratamiento, con niveles normales de gonadotropinas y testosterona normales después de un año de descontinuar GnRHa.<sup>74</sup> Bertolloni y su equipo confirmaron una función testicular normal en varones posterior al cese de análogos con un desarrollo puberal total, volumen testicular normal y niveles de gonadotropinas, testosterona e inhibina B en rangos de adulto. Aunque las tasas de paternidad no han sido estudiadas, se reporta que la espermatogénesis ocurre de 0.7 a tres años después de descontinuar los GnRHa.<sup>73</sup>

## REFERENCIAS

1. Chan YM, Feld A, Jonsdottir-Lewis E. Effects of the timing of sex-steroid exposure in adolescence on adult health outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104 (10): 4578-4586.
2. Farello G, Altieri C, Cutini M, Pozzobon G, Verrotti A. Review of the literature on current changes in the timing of pubertal development and the incomplete forms of early puberty. *Front Pediatr.* 2019; 7: 147.
3. Delemarre-van de Waal HA. Regulation of puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002; 16 (1): 1-12.
4. Forest MG, Cathiard AM, Bertrand JA. Evidence of testicular activity in early infancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973; 37: 148-151.
5. Kuiri-Hanninen T, Kallio S, Seuri R, Tyrvainen E, Liakka A, Tapanainen J et al. Postnatal developmental changes in the pituitary- ovarian axis in preterm and term infant girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (11): 3432-3439.
6. Kirivanta P, Kuiri-Hanninen T, Saari A, Lamidi ML, Dunkel L, Sankilampi U. Transient postnatal gonadal activation and growth velocity in infancy. *Pediatrics.* 2016; 138: e20153561.
7. Sultan C, Gaspari S, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 48: 62-89.
8. Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174: R79-R87.
9. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev.* 2001; 22 (1): 111-151.

10. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics*. 2009; 123: 84-88.
11. Mul D, Fredriks AM, van Buuren S, Oostdijk W, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Pubertal development in The Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res*. 2001; 50: 479-486.
12. Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2366-2377.
13. Dixon J, Ahmed S. Precocious puberty. *Paediatrics and Child Health*. 2007; 17: 343-348.
14. Berberoglu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009; 1 (4): 164-174.
15. Kumar M, Mukhopadhyay S, Dutta. Challenges and controversies in diagnosis and management of gonadotropin dependent precocious puberty: an Indian perspective. *Indian J Endocr Metab*. 2015; 19 (2): 228-235.
16. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update*. 2004; 10 (2): 135-147.
17. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol*. 2002; 56: 129-148.
18. Bulcao Macedo D, Nahime Brito V, Latronico AC. New causes of central precocious puberty: the role of genetic factors. *Neuroendocrinology*. 2014; 100: 1-8.
19. Schneider Aguirre R, Eugster E. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018; 32 (4): 343-354.
20. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, Pinney SM, Teitelbaum S, Windham GC, Deardorff J, Herrick RL, Succop PA, Hiatt RA et al. Onset of breast development in a longitudinal cohort. *Pediatrics*. 2013; 132: 1019-1027.
21. Christoforidis A, Stanhope R. Girls with gonadotrophin-dependent precocious puberty: do they all deserve neuroimaging. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005; 18 (9): 843-844.
22. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sorensen K, Main KM, Gideon P et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One*. 2012; 7 (1): e29829.
23. De Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154 (6): 891-898.
24. Sathasivam A, Rosenberg HK, Shapiro S, Wang H, Rapaport R. Pelvic ultrasonography in the evaluation of central precocious puberty: comparison with leuprolide stimulation test. *J Pediatr*. 2011; 159 (3): 490-495.
25. Binay C, Simsek E, Bal C. The correlation between GnRH stimulation testing and obstetric ultrasonographic parameters in precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014; 27 (11-12): 1193-1199.
26. Krishna KB, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, Charmandari E, Lee PA. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children: update by an international consortium. *Horm Res Paediatr*. 2019; 91 (6): 357-372.
27. Kim EY. Long-term effects of gonadotropin-releasing hormone analogs in girls with central precocious puberty. *Korean J Pediatr*. 2015; 58 (1): 1-7.
28. Soliman AT, De Sanctis V. An approach to constitutional delay of growth and puberty. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16 (5): 698-705.
29. Willemse RH, Elleri D, Williams RM, Ong KK, Dunger DB. Pros and cons of GnRHa treatment for early puberty in girls. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10: 352-363.
30. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012; 13 (11): 1141-1151.
31. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000; 13 (Suppl 1): 723-737.
32. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos GP et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009; 123: e752-e762.
33. Crowley WF Jr, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting LHRH agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981; 52 (2): 370-372.
34. Fujisaki A, Kondo Y, Goto K, Morita T. Life-threatening anaphylaxis to leuprorelin acetate depot: case report and review of the literature. *Int J Urol*. 2012; 19 (1): 81-84.
35. Bertelloni S, Mul D. Treatment of central precocious puberty by GnRH analogs: long-term outcome in men. *Asian J Androl*. 2008; 10 (4): 525-534.
36. Mul D, Hughes HI. The use of GnRH agonists in precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: S3-S8.
37. Lazar L, Phillip M. Pubertal disorders and bone maturation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012; 41 (4): 805-825.
38. Adan L, Chemaitilly W, Trivin C, Brauner R. Factors predicting adult height in girls with idiopathic central precocious puberty: implications for treatment. *Clin Endocrinol*. 2002; 56 (3): 297-302.
39. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93 (1): 190-195.
40. Poomthavorn P, Suphasit R, Mahachoklertwattana P. Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2011; 27 (8): 524-528.
41. Galluzzi F, Salti R, Bindi G, Pasquini E, La Cauza C. Adult height comparison between boys and girls with precocious puberty after long-term gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy. *Acta Paediatr*. 1998; 87 (5): 521-527.
42. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (9): 3483-3489.
43. Mul D, Bertelloni S, Carel JC, Saggese G, Chaussain JL, Oostdijk W. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty: final height results. *Horm Res*. 2002; 58 (19): 1-7.
44. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, Satoh M, Kugu K. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group

- on Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (3): 1371-1376.
45. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F, Borrelli P, Crisafulli G, Wasniewska M, De Luca F. Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 1999; 141 (2): 140-144.
46. Bajpai A, Sharma J, Kabra M, Gupta AK, Menon PS. Long-acting GnRH analogue triptorelin therapy in central isosexual precocious puberty. *Indian Pediatr.* 2002; 39 (7): 633-639.
47. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 4583-4590.
48. Jung MK, Song KC, Kwon AR, Chae HW, Kim DH, Kim HS. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone agonist with or without growth hormone. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014; 19: 214-219.
49. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB Jr. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (10): 4711-4716.
50. Liang Y, Wei H, Li J, Hou L, Zhang J, Wu W, Ying Y, Luo X. Effect of GnRHa 3.75 mg subcutaneously every 6 weeks on adult height in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015; 28: 839-846.
51. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzelan A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. *Horm Res.* 1997; 47: 54-61.
52. Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G, Saggese G. Effect of central precocious puberty and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females. *Eur J Pediatr.* 1998; 157: 363-367.
53. Leger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr.* 2000; 137: 819-825.
54. Nabhan ZM, Feezle LK, Kuselman AR, Johnson NB, Lee PA. Normal adult height among girls treated for central precocious puberty with gonadotropin-releasing hormone analog therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009; 22: 309-316.
55. Gillis D, Karavani G, Hirsch HJ, Strich D. Time to menarche and final height after histrelin implant treatment for central precocious puberty. *J Pediatr.* 2013; 163: 532-536.
56. Brito VN, Latronico AC, Cukier P, Teles MG, Silveira LF, Arnhold IJ, Mendonca BB. Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (7): 2662-2669.
57. Wang M, Zhang Y, Lan D, Hill JH. The efficacy of GnRH Alone or in Combination with rhGH for treatment of chinese children with central precocious puberty. *Nature-Scientific Reports.* 2016; 6: 24259.
58. Massart F, Federico G, Harrell JC, Saggese G. Growth outcome during GnRH agonist treatments for slowly progressive central precocious puberty. *Neuroendocrinology.* 2009; 90: 307-314.
59. Aguiar AL, Couto-Silva AC, Vicente EJ, Freitas IC, Cruz T, Adan L. Weight evolution in girls treated for idiopathic central precocious puberty with GnRH analogues. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006; 19 (11): 1327-1334.
60. Wagner S IV, Abin MA, Pfaffle RW, Hiemisch A, Sergeyev E, Korner A, Kiess W. Effects of obesity on human sexual development. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8: 246-254.
61. Lazar L, Lebenthal Y, Yackobovitch-Gavan M, Shalitin S, de Vries L, Phillip M, Meyerovitch J. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: BMI evolution, metabolic outcome, and general health between third and fifth decades. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (4): 1445-1451.
62. Lee SJ, Yang EM, Seo JY, Kim CJ. Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and height in girls with central precocious puberty. *Chonnam Med J.* 2012; 48 (1): 27-31.
63. Yang WJ, Ko KH, Lee KH, Hwang IT, Oh YJ. The different effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and growth between normal-weight and overweight girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017; 22 (1): 49-54.
64. Yoon JW, Park HA, Lee J, Kim JH. The influence of gonadotropin releasing hormone agonist on anthropometric change in girls with central precocious puberty. *Korean J Pediatr.* 2017; 60 (12): 395-402.
65. Van der Sluis et al. Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (2): 506-512.
66. Gu Q, Luo Y, Ye J, Shen X et al. Comparative efficacy and safety of three current clinical treatments for girls with central precocious puberty: a network metaanalysis. *Endocrine Practice.* 2019; 25 (7): 717-728.
67. Faienza MF, Brunetti G, Acquafredda A, Delvecchio M, Lonero A, Gaeta A et al. Metabolic outcomes, bone health, and risk of polycystic ovary syndrome in girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues. *Horm Res Paediatr.* 2017; 87 (3): 162-169.
68. Boot AM, De Muinck Keizer-Schrama S, Pols HA, Krenning EP, Drop SL. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83 (2): 370-373.
69. Park HK, Lee HS, Ko JH, Hwang IT, Lim JS, Hwang JS. The effect of gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment over 3 years on bone mineral density and body composition in girls with central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77: 743-748.
70. Assa A, Weiss M, Aharoni D, Mor A, Rachmiel M, Bistritzer T. Evaluation of bone density in girls with precocious and early puberty during treatment with GnRH agonist. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011; 24 (7-8): 505-510.
71. Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakis D, Levidou G, Vakaki M, Papaefstathiou A, Lalioti N, Kanaka-Gantenbein C, Piaditis G et al. The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 109-117.
72. Tung YC, Lee JS, Tsai WY, Hsiao PH. The effects of gonadotropin releasing hormone analogue therapy on girls with gonadotropin-dependent precocious puberty. *J Formos Med Assoc.* 2007; 106 (10): 826-831.
73. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Menchini-Fabris F, Saggese G. Final height, gonadal function and bone mineral density of adolescent males with central precocious

- puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone analogues. *Eur J Pediatr.* 2000; 159 (5): 369-374.
74. Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler GB Jr. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84 (1): 44-49.
75. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol.* 2004; 61: 626-634.
76. Silverman LA, Neely EK, Kletter GB, Lewis K, Chitra S, Terleckyj O, Eugster EA. Long-term continuous suppression with once yearly histrelin subcutaneous implants for the treatment of central precocious puberty: a final report of a phase 3 multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (6): 2354-2363.
77. Jay N, Mansfield MJ, Blizzard RM, Crowley WF Jr, Schoenfeld D, Rhubin L, Boepple PA. Ovulation and menstrual function of adolescent girls with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75 (3): 890-894.
78. Lazar L, Meyerovitch J, de Vries L, Phillip M, Lebenthal Y. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 80 (4): 570-576.



# Trauma laríngeo externo: presentación de un caso atendido en el Centro Médico ABC y revisión de la literatura

## *External laryngeal trauma: presentation of a case treated at the ABC Medical Center and review of the literature*

Jorge Carlos Mauricio Juárez Ferrer,\* Adelaido López Chavira,\* Moisés Albino Pacheco Ramírez,\* Gabriela del Rocío Pérez De los Reyes Barragán,† Jorge Alberto Romo Magdaleno\*

**Citar como:** Juárez FJCM, López CA, Pacheco RMA, Pérez De los Reyes BGR, Romo MJA. Trauma laríngeo externo: presentación de un caso atendido en el Centro Médico ABC y revisión de la literatura. An Med ABC. 2022; 67 (2): 109-118. <https://dx.doi.org/10.35366/106026>

### RESUMEN

El traumatismo laríngeo externo es una lesión aguda rara, pero potencialmente fatal, misma que si no es reconocida a tiempo y tratada de manera adecuada puede tener una morbilidad importante, principalmente por una combinación de disfonía, aspiración y estenosis de la vía aérea, que ocurre hasta en 25% de los casos, siendo la tasa de mortalidad global de 17.9%. Presentamos el caso de paciente masculino de 28 años de edad, quien mostró fractura laríngea al caer de una bicicleta, se manejó quirúrgicamente mediante reparación laríngea, reducción y fijación del cartílago tiroideo con colocación de férula de Montgomery y traqueostomía.

**Palabras clave:** Trauma laríngeo, fractura laríngea, reducción y fijación, traqueotomía.

**Nivel de evidencia:** III

### ABSTRACT

*Acute external laryngeal trauma is rare but potentially lethal injury, which if it is not recognized in time and treated properly can have a significant morbidity, mainly due to a combination of dysphonia, aspiration and airway stenosis, which occurs in up to 25% of cases, with an overall mortality rate of 17.9%. We present the case of a 28-year-old male patient who presented laryngeal fracture when falling from a bicycle, which was managed surgically by laryngeal repair, reduction and fixation of the thyroid cartilage with placement of a Montgomery splint and tracheostomy.*

**Keywords:** Laryngeal trauma, laryngeal fracture, reduction and fixation, tracheostomy.

**Level of evidence:** III

## INTRODUCCIÓN

La laringe es una región estrecha del tracto respiratorio que aloja al aparato fonatorio y funciona como un órgano protector de la vía aérea.<sup>1</sup> El traumatismo

laríngeo externo es una lesión aguda rara, pero potencialmente fatal, misma que si no es reconocida a tiempo y tratada de manera adecuada puede tener una morbilidad importante a largo plazo, principalmente por una combinación de disfonía, aspiración y

\* Escuela Médico Militar, Hospital Central Militar, SEDENA. Miembro de la Sociedad Médica del Centro Médico ABC, Ciudad de México. Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

† Médica Adscrita a Urgencias del Centro Médico ABC Santa Fe, Ciudad de México. Especialista en Urgencias Médicas.

Correspondencia:  
Tte. Cor. M.C. Jorge Carlos Mauricio Juárez Ferrer  
E-mail: jjuarezferrer@hotmail.com

Recibido: 21/10/2020. Aceptado: 03/03/2021.



estenosis de la vía aérea, que ocurre hasta en 25% de los casos,<sup>2,3</sup> la tasa de mortalidad global es de 17.9%.<sup>4</sup>

### Mecanismos de trauma laríngeo

Se divide en dos grupos: trauma externo, el cual puede ser cerrado o penetrante, y trauma interno, que puede ser causado por daño iatrogénico, térmico, cáustico o por cuerpos extraños.<sup>5</sup> En la presente revisión nos enfocaremos en el trauma laríngeo externo.

#### Etiología

Los accidentes en vehículos de motor históricamente han sido la principal causa de trauma laríngeo externo,<sup>5</sup> principalmente por no utilizar el cinturón de seguridad o por el uso incorrecto cuando sólo se coloca la parte de la cadera.<sup>6</sup> Otro tipo de mecanismo que quizás actualmente sea más frecuente es el debido a lesiones de «tendedero» (*clothesline*), en el que un usuario de vehículo de dos ruedas se enfrenta a un objeto horizontal fijo, estrellando su cuello contra éste.<sup>7</sup> Otros mecanismos menos frecuentes son los debidos a lesiones por aplastamiento, intentos suicidas por ahorcamiento, hechos de violencia con estrangulación, o en prácticas deportivas como en el hockey sobre hielo, baloncesto o artes marciales.<sup>6-8</sup> Un mecanismo poco frecuente que se ha descrito es por lesiones en accidentes de tránsito en usuarios con casco, dado que la hebilla de éste se sitúa cerca de la laringe, por lo que es necesario tener esto en consideración al evaluar pacientes traumatizados usuarios de casco.<sup>6-9</sup>

#### Manifestaciones clínicas

El espectro de manifestaciones van desde síntomas leves hasta el paro cardiopulmonar debido a obstrucción de la vía aérea.<sup>10</sup> Dentro de este rango se incluyen voz ronca, disfagia, dolor cervical, disfonía, disnea, odinofagia, estridor, tos y hemoptisis, siendo más frecuentes los tres primeros.<sup>5,6,11</sup>

En la exploración física se puede observar equimosis, hematoma, edema, heridas cervicales, dolor y crepitación a la palpación, aplanamiento de la prominencia laríngea, desviación de la laringe, alteraciones en la movilidad cordal y enfisema subcutáneo.<sup>7-10,12</sup>

#### Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la historia clínica y debe incluir el mecanismo de lesión,<sup>13</sup> es importante recal-

car que dada la baja incidencia de este tipo de lesiones se requiere de un alto nivel de sospecha.<sup>6</sup>

Una vez que la vía aérea ha sido estabilizada como parte de los protocolos de manejo del paciente traumatizado (*ATLS*),<sup>5</sup> el siguiente paso es la toma de una radiografía de tórax y cuello, que nos puede mostrar la presencia de neumotórax, neumomedias-tino, enfisema subcutáneo o desviación traqueal. La tomografía computarizada de tórax y cuello está indicada en los pacientes estables y puede diagnosticar la mayoría de las fracturas y dislocaciones, además del daño a estructuras asociadas, siendo el esófago el sitio más común; asimismo permite realizar reconstrucción multiplanar en 2D y reconstrucción 3D.<sup>13-15</sup> También está indicada la angiotomografía si se sospecha de daño vascular, la carótida es el vaso que con más frecuencia se lesiona.

En todos los pacientes se debe llevar a cabo una visualización directa mediante laringoscopia con fibra óptica flexible o endoscopio rígido siempre que sea posible.<sup>14</sup> En una proporción de pacientes el tratamiento definitivo puede ser llevado a cabo vía endoscópica, por ejemplo, el drenaje de hematomas, laceraciones mucosas y de cuerdas vocales, e incluso se pueden reducir dislocaciones cricoaritenoideas por esta vía.<sup>16</sup>

#### Clasificación

Se han propuesto diversas clasificaciones, por ejemplo, de acuerdo con el sitio (supraglótico, glótico, subglótico), de acuerdo a los tejidos lesionados (cartílagos, ligamentos, nervios), o de acuerdo a la severidad. Actualmente la clasificación que se considera de más utilidad y la más aceptada es la de Schaefer, esta clasificación permite tomar decisiones de manejo basadas en la severidad del daño (*Tabla 1*).<sup>6-10,11-14</sup>

#### Tratamiento

Dentro de la atención inicial del paciente con trauma se encuentra en primer lugar la evaluación y protección de la vía aérea.<sup>17,18</sup> Al momento de realizar el *triage* del paciente en el departamento de urgencias, si encontramos lesión o compromiso en la vía aérea se debe priorizar de inmediato el tratamiento del paciente por el riesgo que conlleva.<sup>19,20</sup> Existen varios datos que nos hacen pensar que la vía aérea se encuentra comprometida como el estado de alerta del paciente (un puntaje menor o igual a ocho puntos en la escala de coma de Glasgow), datos fracos de dificultad respiratoria, dificultad para la fonación o la existencia de objetos extraños o fluidos en la vía aérea.<sup>21-23</sup>

**Tabla 1:** Sistema de clasificación de Schaefer.

Grupo	Severidad del daño
1	Hematomas o laceraciones endolaríngeas menores sin fracturas detectables
2	Edema más severo, hematoma, laceración mucosa menor sin exposición de cartílago, o sin fracturas desplazadas
3	Edema masivo, laceraciones mucosas extensas, exposición de cartílago, fracturas desplazadas o inmovilidad de cuerdas vocales
4	Igual al grupo 3, pero disrupción más severa de la laringe anterior, fracturas inestables, dos o más fracturas lineales, o daño mucoso severo
5	Separación laringotraqueal completa

Con base en este sistema podemos determinar la severidad del daño.

Adaptado de: Moonsamy P et al.<sup>14</sup>

Si el médico de urgencias o primer contacto encuentra cualquiera de los datos antes mencionados, debe realizar las maniobras correspondientes para asegurar la vía aérea de forma inmediata. Existen maniobras no invasivas e invasivas para el tratamiento de una vía aérea comprometida.<sup>24-26</sup>

En el caso de un paciente con trauma directo en cara anterior del cuello, que presenta disfonía y sensación de cuerpo extraño así como el enfisema subcutáneo, se debe sospechar de lesión laringotraqueal y la única forma de asegurar la vía aérea en estos pacientes es de forma invasiva con un tubo endotraqueal.<sup>27,28</sup>

Del mismo modo, se debe considerar que pueden existir mayores complicaciones para el manejo de la vía aérea, puesto que la anatomía se puede encontrar severamente alterada o puede coexistir la lesión laringotraqueal con lesión a nivel de la columna cervical, lo que imposibilita la manipulación excesiva del cuello, por lo que se debe contar con dispositivos para el manejo de la vía aérea difícil como guías, videolaringoscopio o bronquioscopio.<sup>29,30</sup>

El objetivo inmediato siempre será mantener una vía aérea estable. La ruptura del tracto respiratorio más allá de la carina requiere de la colocación de un tubo endotraqueal bajo visión broncoscópica. Los hematomas, abrasiones o laceraciones endolaríngeas deberán ser observados en busca de signos de compromiso de la vía aérea. Una vez que la vía aérea está asegurada, pueden comenzar más estudios diagnósticos. El tratamiento general depende del mecanismo, el sitio de la lesión y la presencia de otras lesiones asociadas.<sup>14,15,31,32</sup>

Algunas ocasiones la extensión de la lesión puede no conocerse del todo antes de los estudios de imagen, por lo que se considera prudente en estos casos la realización de una traqueotomía. La restauración de la laringe debe ser precoz con la finalidad de evitar secuelas a largo plazo.<sup>6-10,12-15,31,32</sup> Se han establecido líneas de tratamiento de acuerdo con la clasificación de Schaefer-Fuhrman (*Tabla 2*), para los grupos

1 y 2 el manejo es conservador, para los tres grupos restantes el manejo es mediante reparación quirúrgica.<sup>6-9,10,12-14</sup> Esta última debe realizarse lo antes posible, de preferencia en las primeras 24 horas, antes de que aparezca el edema, también para disminuir el riesgo infeccioso y la posibilidad de necrosis.<sup>33</sup>

#### Técnica quirúrgica

El abordaje nos debe permitir el acceso a todo el eje laringotraqueal y a las lesiones asociadas.<sup>33</sup> La anestesia general se induce sólo una vez que se ha estabilizado la vía respiratoria. Siempre que sea posible se realiza laringoscopia directa antes de llevar a cabo una laringofisura.<sup>34</sup>

Se hace una incisión horizontal sobre la zona media del cartílago tiroides, de preferencia en un pliegue cutáneo para proporcionar un buen aspecto estético. Se levantan colgajos subplastismales superiores e inferiores extendiéndose lateralmente a las venas yugulares anteriores a fin de poder liberar el plano de los músculos infrahioideos, se incide la línea media (línea alba) desde el hueso hioídes por arriba hasta las inserciones esternoclaviculares por abajo.<sup>33</sup> En un paciente a quien previamente se le realizó una traqueotomía, este campo debe mantenerse aislado de la herida de la misma para evitar contaminación por sus secreciones.<sup>34</sup>

El acceso de las lesiones glotosupraglóticas es directo por el foco de fractura si es paramedial o por una tirotomía vertical medial.<sup>33-35</sup> La reparación mucosa debe realizarse sin tensión, con hilo reabsorbible, montado en una aguja redonda y no triangular para limitar los riesgos de desgarro (poliglactina 4-0 o 5-0, polidioxanona 5-0 o 6-0). En caso de pérdida de sustancia, se pueden emplear plastias locales de deslizamiento o de rotación que utilizan la epiglotis o un pliegue vestibular. También se pueden utilizar injertos libres de mucosa bucal.<sup>36</sup> Se tiene que prestar especial atención para recubrir las estructuras carti-

laginosas con el fin de limitar las reacciones granulomatosas que son las causantes de fibrosis cicatrizal y estenosis. En caso de luxación aritenoidea se debe re colocar el aritenoides, en presencia de inestabilidad se realiza una aritenoidopexia, fijando el aritenoides a la parte posterior de la banda ventricular.<sup>38</sup>

Si existe una destrucción importante de la mucosa con pérdidas de sustancia o necesidad de un injerto libre de mucosa bucal, se debe colocar un tutor (conformador) laríngeo para mantener los tejidos, y una traqueotomía para mantener permeable la vía aérea. Este tutor no debe mantenerse más de siete días cuando su objetivo es la cicatrización mucosa y 14 días cuando está destinado a la reparación de pérdida de sustancia cartilaginosa<sup>33-37</sup> (*Figura 1*).

Antes de cerrar la tirotomía, los pliegues vestibulares y vocales se reinseritan con puntos de sutura de poliglactina 3-0 (vicryl) al pericondrio externo, a la cara profunda de los músculos infrahioideos, o a las alas laterales del cartílago tiroideo. El pie de la epiglotis se debe fijar a la membrana tirohioidea con puntos penetrantes.<sup>38</sup> Si la laringofisura no ha sido estrictamente medial o si existe una pérdida de sustancia de la comisura anterior, es preferible utilizar un tutor de cicatrización de tipo escuadra, cuya lámina sagital se coloca en la luz laríngea y la lámina frontal en la cara anterior de la caja laríngea. Las alas tiroideas se fijan por encima y por debajo de la escuadra, y ésta se puede retirar por vía endoscópica habitualmente el día 20.<sup>38,34</sup>

Las fracturas simples no desplazadas no requieren un procedimiento de reducción. En caso de fracturas desplazadas o de inestabilidad es necesaria su reparación. Si el traumatismo requirió de una laringofisura para reparar las lesiones mucosas, la reducción es más fácil. La estabilización es por medio de condrosíntesis, utilizando hilo de acero o miniplacas de titanio de 1.3-1.5 mm de grosor, que se mantienen con tornillos autorroscantes de 4 mm de largo.<sup>38</sup>

#### Manejo postquirúrgico

El objetivo es promover una adecuada restauración de las heridas y evitar la formación de tejido de cicatrización. Los pacientes sometidos a reparación mucosa y de las cuerdas vocales deben tener un estricto reposo de la voz durante los primeros días, y hasta dos semanas posteriores a la cirugía se les puede colocar una sonda de alimentación nasogástrica en el postoperatorio inmediato. A todos los pacientes se les da un tratamiento antirreflujo estricto, incluso en ausencia de antecedentes de reflujo.<sup>39</sup> Los antibióticos se emplean principalmente en los pacientes que tuvieron heridas abiertas con exposición de cartílagos.<sup>40</sup>

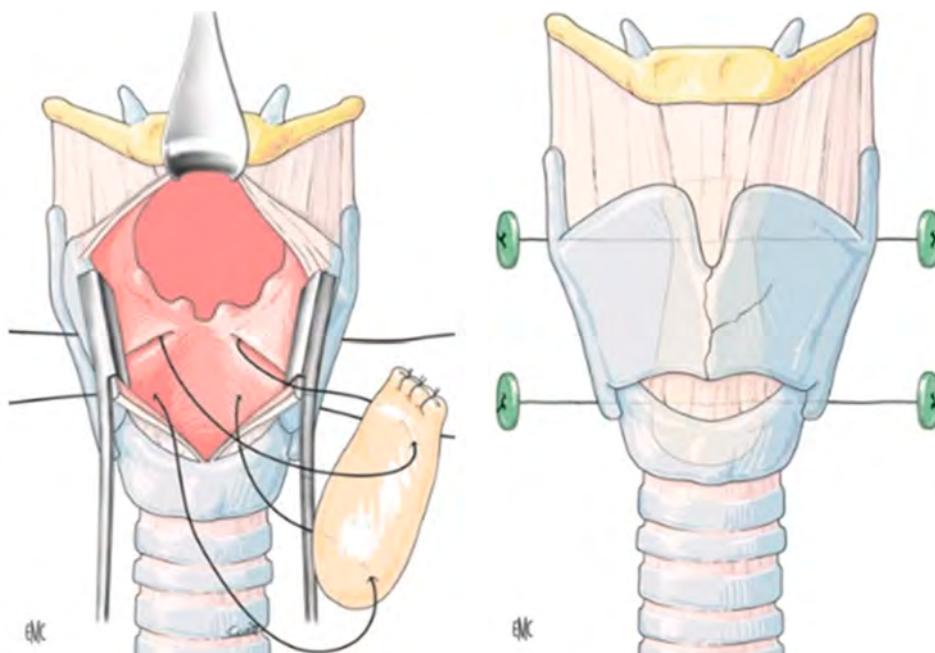
#### Complicaciones

Las complicaciones pueden variar desde muy leves hasta devastadoras. Es probable que cualquier lesión mucosa intralaríngea desarrolle algún grado de teji-

**Tabla 2:** Clasificación de Schaefer-Fuhrman.

Grupo	Evaluación	Manejo
1	Laringoscopia con fibra óptica flexible	Manejo médico sin intervención quirúrgica. Los tratamientos complementarios incluyen esteroides, antibióticos, humidificación y reposo de la voz
2	Laringoscopia directa con esofagoscopia	Valoraciones periódicas, ya que las lesiones pueden empeorar con el tiempo. Estas lesiones pocas veces requieren traqueostomía. Mismos tratamientos médicos complementarios que se describieron arriba
3	Laringoscopia directa y esofagoscopia en quirófano	A menudo se requiere traqueostomía y reparación quirúrgica. Las siguientes lesiones de la laringe requieren reparación quirúrgica: ruptura de la comisura anterior, laceraciones endolaringeas importantes, desgarro de cuerdas vocales, inmovilidad cordal, exposición del cartílago, fracturas desplazadas
4	Laringoscopia directa y esofagoscopia en quirófano	Siempre se requiere traqueotomía. Reparación quirúrgica con colocación de un <i>stent</i> para mantener la integridad de la laringe
5	Estos pacientes se presentan con dificultad respiratoria severa y por lo tanto, la valoración endoscópica es retrasada hasta que se haya asegurado la vía aérea	La disrupción de la vía aérea suele ocurrir por arriba o por abajo del cartílago cricoideas, ya sea en la membrana cricotiroidea o en la unión cricotraqueal. La vía aérea por lo general se establece temporalmente mediante un tubo endotraqueal que se inserta a través del cuello de manera directa en la tráquea, distal al sitio de la separación. Posteriormente se realiza una reparación laringotraqueal a través de una incisión cervical baja

De acuerdo con esta clasificación se toman decisiones para el manejo.  
Adaptado de: Moonsamy et al.<sup>14</sup>

**Figura 1:**

Colocación del tutor o conformador laríngeo.

El tutor puede ser prefabricado como es el caso del Montgomery® o bien realizarse con un tubo de silicona o dedo de guante relleno de gasa o esponja. Este tutor se mantiene con dos hilos a cada lado que atraviesan las alas tiroideas y la piel, a la que se fijan con botones. Tomado de: Régloix SB De et al.<sup>33</sup>

do de granulación a medida que cicatriza provocando un efecto de masa obstructiva. La mejor prevención para evitar la cicatrización excesiva es evitar que el cartílago o el músculo queden expuestos en la luz laríngea. Si la cicatrización es persistente puede ser necesaria una traqueotomía a permanencia. Las fistulas traqueocutáneas o laringocutáneas por fortuna son raras, pero posibles.

La lesión esofágica no detectada es una complicación potencialmente devastadora,<sup>41</sup> se ha reportado en 14% de los pacientes con trauma laringotraqueal,<sup>42</sup> y en 6.5% de los pacientes con trauma penetrante de cuello. La presentación habitual incluye crepitación, dolor, disfagia y aspiración; en los pacientes con diagnóstico retardado puede haber ya signos de sepsis. Los estudios de imagen pueden mostrar enfisema, neumomediastino o neumotórax, aunque el diagnóstico se hace mediante panendoscopia o trago con medio de contraste. El manejo principal es con antibióticos, ayuno y nutrición parenteral, ante signos de sepsis lo más conveniente es realizar una exploración y drenaje de colecciones purulenta.<sup>5</sup>

#### Caso clínico

Se trata de paciente masculino de 28 años de edad, quien durante la práctica de ciclismo de montaña sufrió caída durante un descenso prolongado a velocidad moderada con lesión directa del cuello al golpear contra una roca, llevando puesto el casco de seguri-

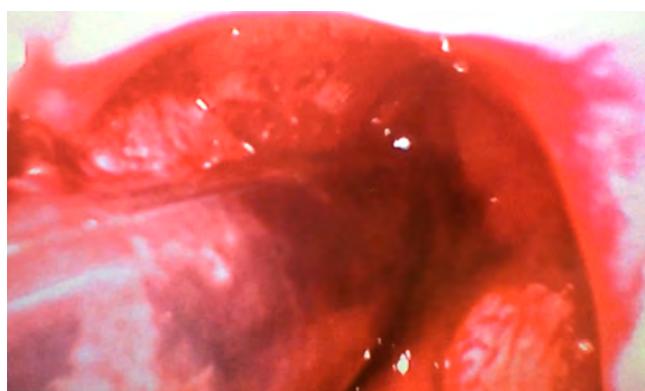
dad. Él mismo se trasladó de manera inmediata manejando al servicio de urgencias del Centro Médico ABC Santa Fe de la Ciudad de México, a su ingreso se encontraba consciente y orientado, con voz ronca y dificultad respiratoria, cada vez con mayor incremento en el esfuerzo ventilatorio, por lo que se decide intubación orotraqueal realizada por el médico especialista en medicina de urgencias de turno.

Una vez asegurada la vía aérea se obtuvo una radiografía de tórax en cubículo de urgencias y se pudo observar aire subcutáneo en cuello y tórax, pero no se documentó desplazamiento de la tráquea.

La evaluación y el manejo posterior quedaron a cargo del equipo de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. La exploración física mostró enfisema subcutáneo, edema de región cervical y aplanamiento de la región tiroidea. Una vez el paciente ya intubado y sedado se realizó laringoscopia con sistema C-MAC-Karl Storz® observando edema de mucosa de hipofaringe, restos hemáticos, avulsión de ambas cuerdas vocales con equimosis en ventrículo laríngeo y desgarro hacia espacio paraglótico derecho (*Figura 2*).

En seguida el paciente fue trasladado para la realización de tomografía computarizada, cuyas imágenes mostraron enfisema subcutáneo en cuello desde el mentón hasta las clavículas y esternón, incluso en mediastino; también se pudo documentar fractura del cartílago tiroideo y mediante reconstrucción 3D se demostró un trazo de fractura longitudinal que separó ambas láminas cuadrangulares (*Figura 3*).

Se decidió manejo quirúrgico mediante traqueostomía, reconstrucción laríngea (recolocación y sutura de cuerdas vocales verdaderas al pericondrio de la comisura anterior con ángulo de 90° por ser varón, reparación de mucosa del espacio paraglótico derecho y de la membrana tirohioidea con rotación de músculo tirohioideo para reforzar el sitio), se colocó un conformador (*stent*) de Montgomery® con la finalidad de mantener ferulizado y permeable el lumen laríngeo (*Figura 4*). Por último, se llevó a cabo la reducción y fijación de la fractura del cartílago tiroídes con



**Figura 2:** Laringoscopia en cubículo de urgencias.  
Se observa edema de mucosa de hipofaringe, restos hemáticos y avulsión de ambas cuerdas vocales con equimosis en ventrículo laríngeo.

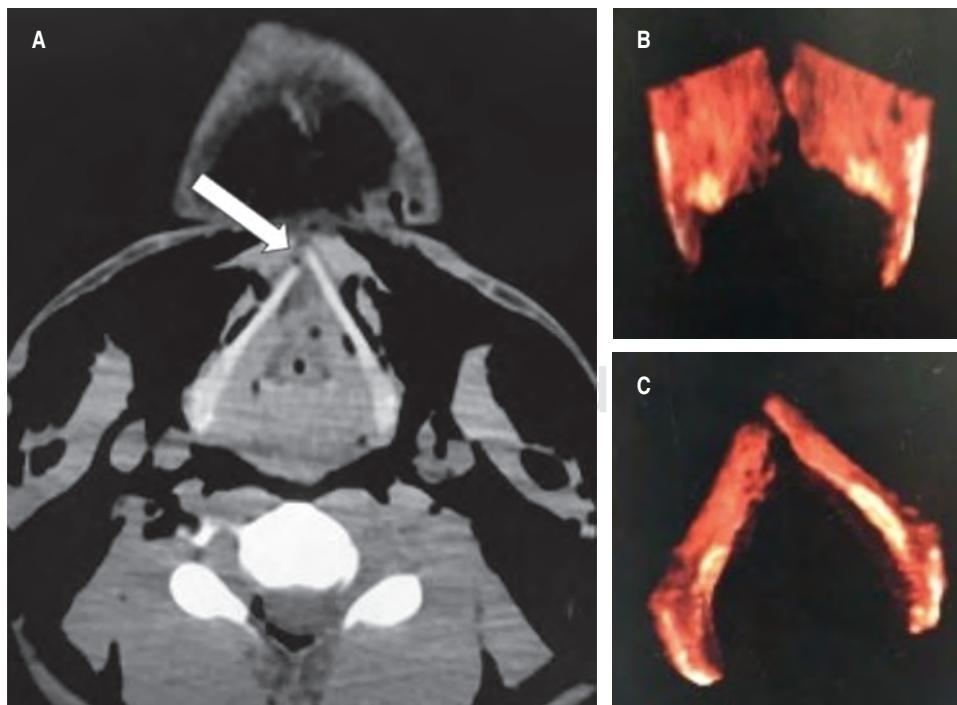
placas de titanio, el conformador laríngeo se aseguró con suturas de prolene que se pasaron a través del ventrículo laríngeo y de la membrana cricotiroidea a la piel y fueron fijadas con un botón. Antes del cierre de la herida se realizó una última inspección con sistema C-MAC-Karl Storz® observando que el conformador (*stent*) se encontraba en su sitio (*Figura 5 A-C*). El paciente evolucionó favorablemente, con disminución importante del enfisema subcutáneo, la vía aérea se mantuvo asegurada por medio de la traqueotomía.

Diez días más tarde se le retira el conformador de Montgomery® bajo sedación, a la semana siguiente es decanulado, se le realiza laringoscopia indirecta y fue posible observar buena función deglutoria y ventilatoria, con adecuado reflejo protector de la vía aérea. Se interconsulta con foniatria para terapia de voz y de la deglución.

## DISCUSIÓN

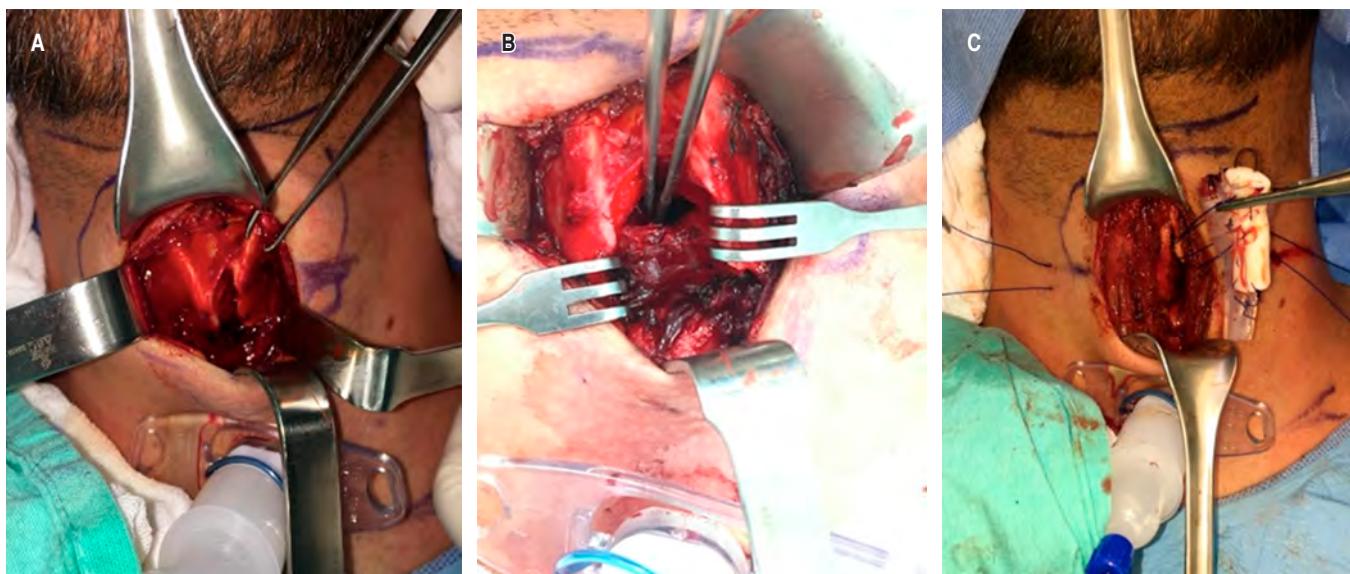
El paciente reportado en la presente revisión corresponde a las características que se describen en la literatura, es decir, paciente masculino de la tercera década de vida con lesión directa al cuello secundario a caída de bicicleta.

Las fracturas laríngeas representan una lesión traumática rara del cuello debido a que esta región se

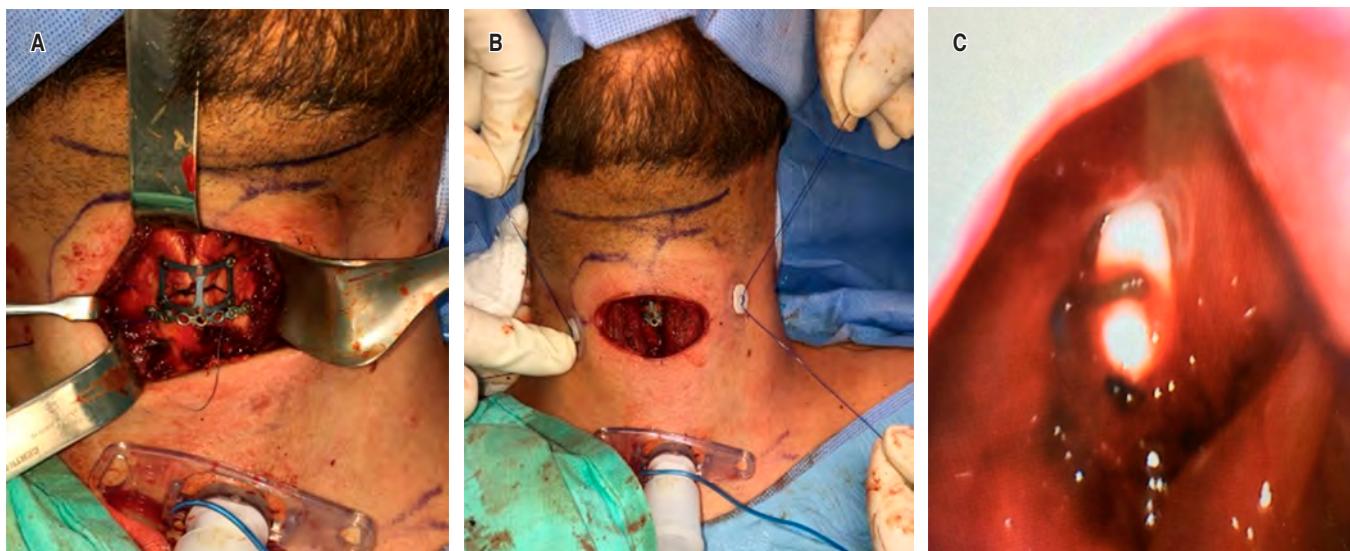


**Figura 3:**

Tomografía computarizada con reconstrucción 3D. **A)** Fue posible documentar fractura del cartílago tiroídes (flecha), y mediante reconstrucción 3D se demostró un trazo de fractura longitudinal que separó ambas láminas cuadrangulares del cartílago tiroídes (**B y C**).



**Figuras 4:** Abordaje cervical anterior. **A)** Una vez realizada la traqueotomía se procedió a explorar el cuello, podemos observar el trazo de fractura que separa ambas láminas cuadrangulares del cartílago tiroideo, **B)** En seguida se realiza la reparación de laceraciones mucosas y fijación de cuerdas vocales verdaderas al pericondrio de la comisura anterior, **C)** Posteriormente se coloca el conformador (stent) de Montgomery® a fin de mantener ferulizado el lumen laríngeo.



**Figuras 5:** Reducción, fijación y aseguramiento del conformador/tutor laríngeo. **A)** Una vez reparadas la laceraciones mucosas y las cuerdas vocales, el siguiente paso fue la reducción y fijación de la fractura del cartílago tiroideo con placas de titanio, **B)** el conformador laríngeo se aseguró a la piel con suturas de prolene que se pasaron a través del ventrículo laríngeo y de la membrana cricotiroidea y fueron fijadas con un botón, **C)** previo al cierre de la herida se realizó una última inspección con sistema C-MAC-Karl Storz® observando que el conformador se encontraba en su sitio.

encuentra protegida en la parte superior por la mandíbula, en la parte inferior por el hombro, el esternón y las clavículas, y lateralmente por los músculos esternocleidomastoideos,<sup>12-15,17-33,43-45</sup> según reportes de Gussack y colaboradores de 2,500 pacientes traumatizados, sólo uno sufrió daño en el tracto respira-

torio superior;<sup>43</sup> Jalisi y Zoccoli reportaron sólo 12 casos en 10 años.<sup>44</sup> Sin embargo, cuando se presenta, su reconocimiento rápido es fundamental dado el peligro potencial para la vida en cuestión de horas.

El paso inicial siempre será asegurar la vía aérea, independientemente de la severidad del daño.<sup>32</sup>

El estudio de elección es la tomografía computarizada, la cual debe incluir reconstrucciones 2D y 3D con endoscopia virtual, que de acuerdo con Becker y colaboradores, esta técnica mejora la detección de fracturas, luxaciones y estenosis laríngeas.<sup>15</sup> En otro estudio realizado por Borsetto y Fursey se menciona que los signos de daño laringotraqueal son fáciles de diagnosticar debido a la agitación, disnea, ronquera, disfonía y hemoptisis que producen, pero de cualquier manera es fundamental el estudio de imagen, sobre todo para localizar datos de compromiso vascular que pueden en un principio no ser evidentes.<sup>46</sup> Se recomienda realizar laringoscopia con fibra óptica flexible o endoscopio rígido,<sup>14</sup> la evaluación meticulosa de la laringe debe quedar a cargo de un otorrinolaringólogo con competencia en este tipo de lesiones.<sup>47</sup> En nuestro paciente tomamos la decisión de realizar la revisión con sistema C-MAC-Karl Storz®, aunque este sistema es empleado principalmente por anestesiología para la intubación orotraqueal, para nosotros resultó muy conveniente, ya que la curvatura de la hoja del laringoscopio facilitó de manera importante la visualización y se hizo en forma muy rápida.

Una vez obtenidas las imágenes, y con los resultados que arroje la exploración física, se pueden tomar decisiones para el manejo con base en la clasificación de Schaefer-Fuhrman.<sup>14</sup> Nuestro paciente correspondía al grupo 4 de la mencionada clasificación y por tal motivo, ameritó tratamiento quirúrgico mediante reparación de cuerdas vocales verdaderas recolocándolas con sutura al pericondrio de la comisura anterior dejando un ángulo de 90° para una función fonatoria acorde a un varón adulto,<sup>6-38,43-48</sup> además se repararon las laceraciones mucosas, la membrana tirohioideo también se reparó y se rotó el músculo tirohioideo para un mejor reforzamiento con colocación de pegamento tisular. Por último, se hizo reducción y fijación de la fractura del cartílago tiroideo mediante colocación de placas de titanio.

Previamente se realizó una traqueotomía para asegurar la vía aérea y al final se colocó un conformador/tutor de Montgomery® en la luz laríngea, como lo menciona Schaefer, esta férula tiene cuatro funciones: Primero, se usa como complemento interno de la fijación externa del esqueleto laríngeo. Segundo, se mantiene la luz laríngea. Tercero, se previene la formación de adherencias o membranas. Por último, se mantiene la forma escafoidea de la comisura anterior, lo cual es esencial para la vocalización.<sup>11</sup>

Diversos estudios han reportado el efecto protector del casco de seguridad durante el ciclismo. En un estudio publicado por Sethi y colaboradores con

699 pacientes que sufrieron accidentes en bicicleta, se reportó que 39.1% llevaba puesto el casco de seguridad. Hubo diferencias en la severidad del daño, por ejemplo, se presentaron fracturas craneales sólo en 0.9% de los usuarios de casco versus 15.3% de los que no lo portaban. En cuanto a hematomas subdurales, la relación fue de 0.0% para los portadores de casco versus 8.1% de los no portadores. Por último, el daño al parénquima cerebral fue de 2.6% para los usuarios de casco versus 10.6% de los que no lo portaban.<sup>45</sup>

De acuerdo con Olivier J y Creighton P, el uso del casco en ciclistas se asocia con una tasa de reducción de daño intracraneal de 51%, una reducción de 33% para el daño facial, y una disminución de 65% para el traumatismo craneoencefálico con resultado fatal. Sin embargo, estos mismos autores reportan que el daño al cuello no se asoció con el uso del casco.<sup>49</sup>

Elvik R informó que el uso de casco se asoció con una reducción de 50% en las lesiones craneales y una reducción de 21% en las lesiones faciales. También documentó que el uso del casco aumentaba las probabilidades de sufrir una lesión en el cuello en 28%, sin ajuste por sesgo de publicación.<sup>50</sup> Sin embargo, McDermott y colaboradores en un estudio con 1,710 ciclistas que sufrieron algún tipo de accidente, encontraron que sólo 65 (3.8%) tuvieron daño en el cuello.<sup>51</sup>

A pesar de estar bien demostrado que el uso del casco de seguridad protege contra lesiones craneoencefálicas, también hay reportes sobre lesión a la laringe producida por la hebilla del mismo. En una serie de casos, Ostby y Crawley describieron fracturas laríngeas que pudieron estar asociadas a la cercanía de la hebilla del casco con la estructura laríngea.<sup>9,10,12-15,17-38,43-52</sup> Nuestro caso es un varón de 28 años que presentó fractura laríngea por caída de bicicleta al golpear contra un objeto llevando el casco puesto, por lo que hay que considerar esta posibilidad como un mecanismo adicional de lesión. El manejo fue acorde con las guías y protocolos establecidos, llevándose a cirugía dentro de las primeras 48 horas posteriores al accidente, con buenos resultados posoperatorios inmediatos.

## CONCLUSIÓN

Las fracturas laríngeas representan una patología traumática rara, su reconocimiento temprano es de suma importancia dada la gran morbilidad y mortalidad que alcanzan. El tratamiento se debe instaurar de inmediato y para los casos severos el tratamiento

quirúrgico deberá ser en las primeras 48 horas, a fin de evitar complicaciones y secuelas a largo plazo. El primer paso en el tratamiento siempre será el manejo de la vía aérea.

## REFERENCIAS

1. Lumb AB. *Nunn's applied respiratory physiology*, Ed 6, Oxford, Elsevier Butterworth-Heinemann, 2005.
2. Jewett BS, Shockley WW, Rutledge R. External laryngeal trauma analysis of 392 patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 125 (8): 877-880.
3. Minard G, Kudsk KA, Croce MA, Butts JA, Cicala RS, Fabian TC. Laryngotracheal trauma. *Am Surg.* 1992; 58 (3): 181-187.
4. Schaefer N, Griffin A, Gerhardy B, Gochee P. Early recognition and management of laryngeal fracture: a case report. *Ochsner J.* 2014; 14 (2): 264-265.
5. Sandhu GS, Nouraei SAR. Laryngeal and esophageal trauma. In: Flint PW, Haughey BH, Lund V, et al., eds.: *Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 6th ed. Saunders, 2015, 970-981.
6. Ortiz AL, Barahona AL, Araya CP, Zamorano SR. Trauma laringeo externo y fractura de cartílago tiroideo: revisión de la literatura. *Rev Otorrinolaringol y Cir Cabeza y Cuello.* 2019; 79 (4): 465-472.
7. Jain S, Singh P, Gupta M, Kamble B, Phatak SS. Comminuted laryngeal fracture following blunt trauma: a need for strict legislation on roads! *Ann Maxillofac Surg.* 2017; 7 (7): 124-128.
8. Mendis D, Anderson JA. Blunt laryngeal trauma secondary to sporting injuries. *J Laryngol Otol.* 2017; 131 (8): 728-735.
9. Ostby ET, Crawley BK. Helmet clasp cracks larynx? A case series and literature review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2018; 127 (4): 282-284.
10. Juutilainen M, Vintturi J, Robinson S, Back L, Lehtonen H, Makitie AA. Laryngeal fractures: clinical findings and considerations on suboptimal outcome. *Acta Otolaryngol.* 2008; 128 (2): 213-218.
11. Schaefer SD. Management of external laryngeal trauma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992; 118: 598-604.
12. Kim JP, Cho SJ, Son HY, Park JJ, Woo SH. Analysis of clinical feature and management of laryngeal fracture: recent 22 case review. *Yonsei Med J.* 2012; 53 (5): 992-998.
13. Steenburg SD, Sliker CW, Shanmuganathan K, Siegel EL. Imaging evaluation of penetrating neck injuries. *Radiographics.* 2010; 30: 869-886.
14. Moonsamy P, Sachdeva UM, Morse CR. Management of laryngotracheal trauma. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018; 7 (2): 210-216.
15. Becker M, Duboé PO, Platon A, Kohler R, Tasu JP, Becker CD et al. MDCT in the assessment of laryngeal trauma: Value of 2D multiplanar and 3D reconstructions. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 201 (4): 639-647.
16. Mace A, Sandhu GS, Howard DJ. Securing tracheal stents: a new and simple method. *J Laryngol Otol.* 2005; 119: 207-208.
17. Cooper J. Tracheal injuries complicating prolonged intubation and tracheostomy. *Thorac Surg Clin.* 2018; 28 (2): 139-144. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.01.001.
18. Alao T, Waseem M. Neck Trauma. 2021 Nov 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
19. Livia M, Rosado S, Sigmon D; Lesison, C. Tracheal trauma; Stat Pearls. Treasure Island (FL) 2020.
20. Samir S, Pancholl Arlen, Meyers D. Laryngeal fractures. Medscape; Mississippi; 2020.
21. Holinger PH, Johnston KC. Laryngeal trauma and its complications; Elsevier; *The American Journal of Surgery*; Chicago; 2004, 513-517.
22. Thevasagayan, M, Pracy, P. Laryngeal trauma: a systematic approach to management; Edward Arnold Publishers; UK; 2005; 7: 87-94.
23. Sliker CW. Imaging of neck visceral trauma. *Radiol Clin North Am.* 2019; 57 (4): 745-765. doi: 10.1016/j.rcl.2019.02.005.
24. Roberts J, Custalow C, Thomsen T, Hedges J, Hedges R. Clinical procedures in emergency medicine. Chapter 3; Elsevier Saunders; USA; 2014; 39-62.
25. Tintinalli JE, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Stephan SJ, Cline DM et al. *Tintinalli's emergency medicine a comprehensive study guide*; McGraw Hill, Chapter 260 Trauma to the Neck; 8th edition; USA; 2016; 1733-1740.
26. Palacios A, Guadarrama F, Ortega J, Etulain J, Covarrubias J, Guzmán R et al. *Manual VAD Vía aérea difícil en el paciente crítico*; México; 2017; 20-24.
27. Kovacs G, Sowers N. Airway management in trauma. *Emerg Med Clin N Am.* 2018; 36 (1): 61-84.
28. Montero F, Campo P, Martos C, Jiménez L. Medicina de urgencias y emergencias. Capítulo 168, Elsevier; España; 2018; 848-863.
29. Vallejo M. Vía aérea en el paciente con trauma. *Rev Mex Anest.* 2018; 41 (Supl 1): S203-S210.
30. American College of Surgeons; *Advanced Trauma Life Support*; 10th Edition; USA; Chapter 4 Thoracic Trauma; 2018, 62-81.
31. Gray S, Khan K, Dieudonne B, Iqbal F, Saeed S. Blunt laryngeal fracture status post fall on a paintball gun. *Cureus.* 2018; 10: e2637.
32. Kelly JP, Webb WR, Moulder PV, Moustoukas NM, Lirtzman M. Management of airway trauma II: combined injuries of the trachea and esophagus. *Ann Thorac Surg.* 1987; 43 (2): 160-163.
33. Régloix SB De, Maurin O, Crambert A, Bonfort G, Pons Y, Clément P. *Cirugía de las heridas y los traumatismos de la laringe y de la tráquea cervical*. EMC - Cirugía General. 2020; 21 (20): 1-12.
34. Soosey RJ, Carrau RL. *Myers, Otorrinolaringología Quirúrgica, Cirugía de Cabeza y Cuello*, Cap. 42. "Laringofisura". Elsevier España, 2010.
35. Bell RB, Osborn T, Dierks EJ, Potter BE, Long WB. Management of penetrating neck injuries: a new paradigm for civilian trauma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65 (4): 691-705.
36. Preston T, Fedock FG. Blunt and penetrating trauma to the larynx and upper airway. *Oper Tech Otolaryngol.* 2007; 18: 140-143.
37. Lee WT, Eliashar R, Eliachar I. Acute external laryngotracheal trauma: diagnosis and management. *Ear Nose Throat J.* 2006; 85: 179-184.
38. Thor A, Linder A. Repair of a laryngeal fracture using miniplates. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 36: 748-750.
39. Little FB, Kaufman JA, Kohut RI, Marshall RB. Effects of gastric acid on the pathogenesis of sublottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1985; 94: 516-519.
40. Heman-Ackah YD, Sataloff RT, RT S. Care of the professional voice. Blunt trauma to the larynx and trachea: considerations for the professional voice user. *J Sing [Internet].* 2002; 59 (1): 41-47.
41. Shaker K, Winters R, Jones EB. Laryngeal Injury. [Updated 2020 Nov 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
42. Bent JP, Silver JR, Porubsky ES: Acute laryngeal trauma: a review of 77 patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993; 109: 441-449.

43. Gussack GS, Jurkovich GJ, Luterman A. Laryngotracheal trauma: a protocol approach to a rare injury. *Laryngoscope*. 1986; 96 (6): 660-665.
44. Jalisi S, Zoccoli M. Management of laryngeal fractures. A 10-year experience. *J Voice*. 2011; 25 (4): 473-479.
45. Sethi M, Heidenberg J, Wall SP, Ayoung-Chee P, Slaughter D, Levine DA et al. Bicycle helmets are highly protective against traumatic brain injury within a dense urban setting. *Injury*. 2015; 46 (12): 2483-2490.
46. Borsetto D, Fussey J, Mavuti J, Colley S, Pracy P. Penetrating neck trauma: radiological predictors of vascular injury. *Eur Arch Otorhinolaryngology*. 2019; 276 (9): 2541-2547.
47. Mathisen DJ, Grillo HC. Laryngotracheal trauma. *Ann Thorac Surg*. 1987; 43: 254-262.
48. Tillmann B, Paulsen F. Functional and clinical anatomy of the anterior commissure. *Adv Otorhinolaryngol*. 1995; 49: 201-206.
49. Olivier J, Creighton P. Bicycle injuries and helmet use: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2017; 46 (1): 278-292.
50. Elvik R. Publication bias and time-trend bias in meta-analysis of bicycle helmet efficacy: a re-analysis of attewell, Glase and McFadden, 2001. *Accid Anal Prev*. 2011; 43: 1245-1251.
51. McDermott FT, Lane JC, Brazenor GA, Debney EA. The effectiveness of bicyclist helmets: a study of 1,710 casualties. *J Trauma*. 1993; 34: 834-845.
52. Sanford T, McCulloch CE, Calcutt RA, Carroll PR, Breyer BN. Bicycle trauma injuries and hospital admissions in the United States, 1998-2013. *JAMA*. 2015; 314 (9): 947-949.



# Aspectos clínicos y terapéuticos del carcinoma de mama metastásico triple negativo

## *Metastatic triple negative breast carcinoma: clinical and therapeutic aspects*

Juan Alberto Serrano Olvera,\* Diego Osorio Pérez,\* Alejandro Noguez Ramos,\* Raúl Gerardo Ramírez Medina,† Adriana Jiménez Cantero,§ Luis Fernando Manríquez Cedillo de la Borbolla†

**Citar como:** Serrano OJA, Osorio PD, Noguez RA, Ramírez MRG, Jiménez CA, Manríquez CBLF. Aspectos clínicos y terapéuticos del carcinoma de mama metastásico triple negativo. An Med ABC. 2022; 67 (2): 119-130. <https://dx.doi.org/10.35366/106027>

### RESUMEN

El carcinoma de mama triple negativo representa del 15-20% de los carcinomas mamarios. La información del comportamiento del carcinoma metastásico triple negativo es limitada. Nuevas opciones terapéuticas han surgido. **Objetivos:** Evaluar la evidencia sobre el comportamiento clínico y molecular del carcinoma de mama triple negativo. Revisión de la literatura sobre el comportamiento y desarrollo nuevas opciones terapéuticas en carcinoma de mama triple negativo. El carcinoma de mama triple negativo se asocia a altas tasas de recurrencia y peor pronóstico. Nuevas investigaciones han identificado diferentes subtipos para explorar nuevos blancos terapéuticos. El cáncer de mama triple negativo constituye un grupo de neoplasias heterogéneas asociadas a comportamientos agresivos con pocas opciones terapéuticas. La supervivencia en etapa metastásica es cercana a un año. Los subtipos moleculares han permitido identificar posibles agentes terapéuticos

**Palabras clave:** Cáncer de mama, triple negativo, metástasis.

**Nivel de evidencia:** III

### ABSTRACT

Triple negative breast carcinoma represents 15-20% of breast carcinomas. Information on the behavior of triple negative metastatic carcinoma is limited. New therapeutic options have emerged. **Objectives:** To describe the evidence on the clinical and molecular behavior of metastatic triple negative breast carcinoma. Review of the literature on behavior and development of new therapeutic options in metastatic triple negative breast carcinoma. Triple negative breast carcinoma is associated with high recurrence rates and a worse prognosis. New research has identified different subtypes to explore new therapeutic targets. Triple negative breast cancer constitutes a group of heterogeneous neoplasms associated with aggressive behaviors with few therapeutic options. Survival in the metastatic stage is close to one year. Molecular subtypes have made it possible to identify possible new therapeutic agents.

**Keywords:** Breast cancer, triple negative, metastasis.

**Level of evidence:** III

\* Oncología Médica, Centro Médico ABC, Ciudad de México. México.

† Oncología Médica, Clínica de Cáncer de mama, Centro Estatal de Cancerología, Chihuahua. México.

§ Radiooncología, Centro Médico ABC, Ciudad de México. México.

† Medicina General, Centro Médico ABC, Ciudad de México. México.

Correspondencia:

**MSc. Juan Alberto Serrano Olvera**

E-mail: serranoolvera@gmail.com

Recibido: 26/05/2021. Aceptado: 11/11/2021.



**Abreviaturas:**

MSI-H = Alta inestabilidad microsatelital.

AAT = Antígenos asociados a tumor.

ACC = Anticuerpos conjugados con citotóxicos.

AR = Receptor de andrógenos

BL1 = Basal-like 1.

BL2 = Basal-like 2.

CdV = Calidad de vida.

CMTN = Cáncer de mama triple negativo.

CAR-T = *Chimeric antigen receptor modified T cell*.FDA = *Food and Drug Administration*.

IM = Inmunomodulado.

LAR = Luminal receptor de andrógenos.

MET = *Mesenchymal-epithelial transition*.MSL = *Mesenchymal stem-like*.

RA = Receptor de andrógenos.

RE = Receptor de estrógenos.

RP = Receptor de progestágenos.

HER2 = Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano.

pCR = Respuesta patológica completa.

NGS = Secuenciación de nueva generación.

MMR = Sistema de reparación de errores de apareamiento.

SG = Supervivencia global.

SLP = Supervivencia libre de progresión.

TMB = Tasa de mutaciones tumorales.

TR = Tasa de respuesta.

TRK = Cinasa del receptor de tropomiosina.

dependientemente de los factores sociodemográficos.<sup>6-9</sup> Estudios recientes encontraron que las variantes en BRCA1, BRCA2, BARD1, PALB2, RAD51C y RAD51D se asocian a tumores RE negativos y carcinomas triple negativos.<sup>10,11</sup>

**Clasificación del cáncer de mama triple negativo**

La mayoría de los CMTN corresponden a carcinomas ductales invasores sin patrón específico (95%); sin embargo, algunos menos frecuentes corresponden a carcinomas medulares (0.4-1%), adenoideos quísticos, adenoescamosos y metaplásicos similares a fibromatosis con células en huso (< 1% cada uno), siendo éstas variedades menos agresivas y asociadas con menor tasa de recurrencia locorregional.<sup>12</sup> El CMTN usualmente expresa genes presentes en las células basales/mioepiteliales de la mama, incluyendo citoqueratinas de alto peso molecular (CK 5 y 17), P-cadherina, caveolina 1 y 2, nestina, CD44, EGFR y CTLA-4, así como factores de crecimiento como HGF, IGF.<sup>13,14</sup>

En el 2000 Perou y colaboradores<sup>15</sup> confirmaron la diversidad genética de los carcinomas de mama, desarrollando un sistema de clasificación taxonómica basado en patrones de expresión genética. Mediante microarreglos de cDNA se identificaron los subgrupos Luminal A, Luminal B, HER2, basal-like y Normal-like. Posteriormente, Sorlie demostró que los subtipos HER2 y basal-like tienen peores desenlaces; incluso en estadios tempranos I y II la supervivencia a 10 años se estimó en 89% para Luminal A, 83% para Luminal B, 77% para HER2, y 75% para TN.<sup>16,17</sup>

Las características clinicopatológicas entre los CMTN y el subtipo basal-like son similares; sin embargo, ellos no son sinónimos. El diagnóstico de un tumor triple negativo se realiza mediante inmunohistoquímica, y se estima que sólo existe 80% de concordancia entre el subtipo molecular y el inmunofenotipo. Más del 90% de los tumores basal-like son triple negativos, mientras que 55-80% de los tumores triples negativos corresponden al subtipo basal-like.<sup>12,18,19</sup> Los tumores con disfunción de BRCA1, esporádica o familiar, tienden a presentar un fenotipo TN con predominio del subtipo basal-like (57%).<sup>13</sup>

Lehmann aplicó técnicas de secuenciación y expresión genética a CMTN, reportando seis subtipos (clasificación de Vanderbilt): basal-like 1 (BL1), basal-like 2 (BL2), inmunomodulado (IM), mesenquimal (M), mesenquimal stem-like (MSL), luminal receptor de andrógenos (LAR).<sup>20</sup> Posteriormente, el mismo grupo de investigación refinó la clasificación

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema creciente de salud pública mundial. En el 2020 el diagnóstico y tratamiento del cáncer se vieron opacados por la pandemia de COVID-19: la reducción al acceso de servicios de salud podría traducirse en disminución pasajera de la incidencia seguida de un repunte en mortalidad debido al diagnóstico de estadios avanzados. El cáncer de mama es la entidad más frecuente en países desarrollados y en países en vías de desarrollo, se estima que para el 2021 serán diagnosticados 284,200 casos nuevos y 44,130 muertes en los Estados Unidos de Norteamérica.<sup>1</sup>

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es aquel que carece de los biomarcadores predictivos y pronósticos analizados en cáncer de mama: receptor de estrógenos (RE), receptor de progestágenos (RP) y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).<sup>2</sup> El CMTN corresponde al 15% de los pacientes diagnosticados con cáncer de mama y se caracteriza por un comportamiento agresivo, con mayor tropismo por metástasis pulmonares, viscerales y cerebrales en los primeros tres años desde el diagnóstico y menor supervivencia global en los primeros cinco años.<sup>3-5</sup>

Algunos factores de riesgo para CMTN son obesidad, premenopausia, edad menor a 50 años, ausencia de lactancia materna; las mujeres afroamericanas tienen mayor riesgo de incidencia y mortalidad, in-

usando inmunohistoquímica y microdissección con láser, se observó que los subtipos MSL e IM tenían abundante infiltrado mesenquimal y linfocitario, respectivamente, lo que llevó a su eliminación dejando sólo cuatro subtipos.<sup>21</sup> Los tumores BL1 se encuentran asociados a mayor proliferación y pérdida de control de ciclo celular, así como a vías de reparación de ADN (ATR/BRCA) y genes como CHEK1 y MSH2; probablemente estos tumores tengan mejor respuesta a quimioterapia antimitótica y de daño al ADN; además, esos subtipos mostraron mayor supervivencia global, libre de progresión y mejor respuesta patológica completa (pCR). Por otra parte, los BL2 expresan aumentada señalización de las vías EGFR, NGT, MET y Wnt/B-catenina, lo que los hace candidatos a tratamiento con terapia blanca. En el subtipo M se encuentran involucradas vías de motilidad celular y diferenciación como Wnt, ALK, TGF-B, angiogénesis, tienen características de diferenciación mesenquimal/sarcomatoide, resistencia a la quimioterapia y mayor probabilidad de metástasis pulmonares. Finalmente, los tumores LAR tienen una paradójica regulación hormonal que incluye síntesis de esteroides y andrógenos, alta expresión de mRNA del receptor de andrógenos (AR), coactivadores, moléculas de señalización cascada abajo del AR y mutaciones en PI3K; la mayoría son de tipo lobulillar con trofismo por ganglios y hueso.<sup>22</sup>

Investigadores de la Universidad de Baylor<sup>23</sup> y del *Unicancer Center*<sup>24</sup> han desarrollado sus propias clasificaciones moleculares. A pesar de sus diferencias metodológicas y número de muestras, todas aportan evidencia de la heterogeneidad del CMTN. En el futuro los subtipos moleculares y la clínica contribuirán al mejor manejo de las pacientes con CMTN.<sup>25</sup>

#### Tratamiento sistémico del carcinoma de mama triple negativo

Aunque el CMTN es una neoplasia con alta sensibilidad a quimioterapia y altas tasas de pCR con neoadyuvancia, tienen mayor riesgo de recurrencia en los primeros tres años de seguimiento.<sup>26,27</sup> Estudios señalan supervivencia a dos años de 44%,<sup>28</sup> supervivencia global de 13.3 meses al momento de las metástasis,<sup>29</sup> 7.3 meses con metástasis cerebrales,<sup>30</sup> y sólo 15% de los pacientes será capaz de recibir una tercera línea de tratamiento sistémico.<sup>31</sup>

A pesar de su heterogeneidad, la quimioterapia continúa siendo la única opción de tratamiento para la mayoría de los pacientes en estadios avanzados.<sup>32</sup> La elección del tratamiento del CMTN depende de

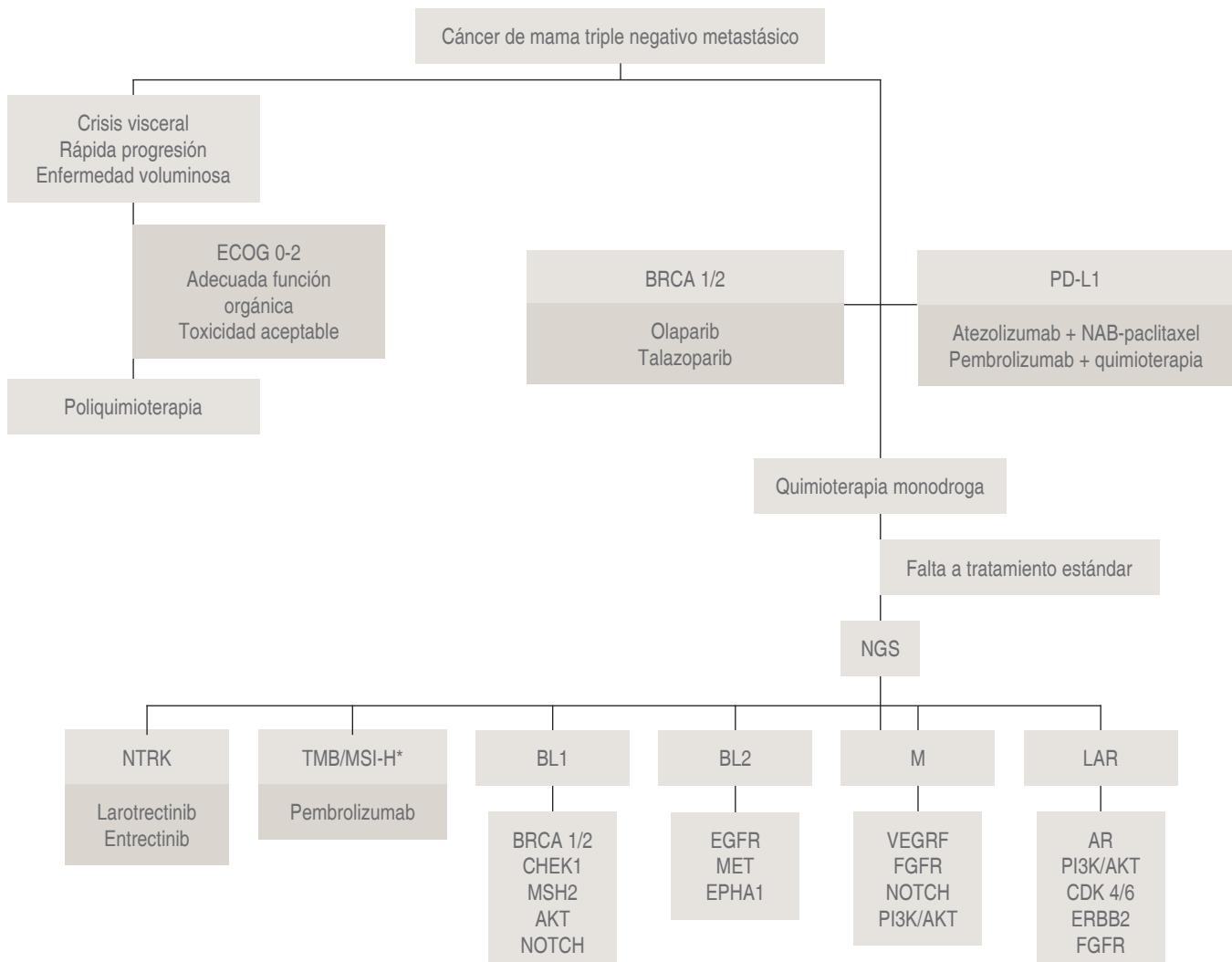
diversos factores y en la actualidad se cuenta con algunas dianas terapéuticas (*Figura 1*).

En el escenario metastásico los objetivos del tratamiento son mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG) y mejorar la calidad de vida (CdV). Mantener el tratamiento de primera línea hasta la progresión o toxicidad inaceptable ofrece beneficio en SLP y SG, pero la vigilancia de la toxicidad y la calidad de vida son indispensables.<sup>33,34</sup> Incluso en segunda línea mantener el tratamiento de manera continua se encuentra recomendado.<sup>35</sup>

Después de cada línea de tratamiento sistémico el número de pacientes que obtienen un beneficio clínico y en supervivencia es progresivamente menor,<sup>36</sup> la falla a tres líneas de tratamiento o el deterioro del estado funcional son indicaciones de continuar sólo con medidas de soporte. No obstante, una respuesta marginal seguida de progresión no se considera falla al tratamiento.<sup>32</sup>

Una gran variedad de agentes citotóxicos forman parte del arsenal terapéutico, incluyendo antraciclinas, taxanos, antimetabolitos, epotilonas, inhibidores de microtúbulos, agentes platinados entre otros (*Tabla 1*). Las combinaciones capecitabina + docetaxel,<sup>37</sup> gemcitabina + paclitaxel,<sup>38</sup> capecitabina + ixabepilona<sup>39</sup> han mostrado beneficio en la SG al compararse contra monodrogas; sin embargo, este hallazgo puede deberse a la ausencia de un brazo de monoterapia secuencial, tal como lo reportó el *E1193 Intergroup Trial*.<sup>40</sup> Las combinaciones de citotóxicos se reservan cuando se requiere una rápida y alta tasa de respuesta para estabilizar la enfermedad debido a una rápida progresión, crisis visceral o control de síntomas, a costa de mayor toxicidad; sin embargo, es posible que al controlar la enfermedad se reduzca el riesgo de metástasis en sistema nervioso central, donde la quimioterapia tiene efecto nulo.<sup>32,41,42</sup> Un metaanálisis de 35 ensayos clínicos (16 de ellos en pacientes no metastásicos), que incluía 8,476 pacientes con CMTN, encontró que ixabepilona, docetaxel, gemcitabina, bevacizumab, paclitaxel y cisplatino se asocian a mayor tasa de respuesta (TR); mientras que cisplatino, eribulina y paclitaxel se relacionan con mayor SLP.<sup>43</sup>

Bevacizumab ha sido estudiado en CMTN; un estudio italiano informó TR de 58%, SLP de nueve meses y SG de 25 meses.<sup>44</sup> Un metaanálisis de tres ensayos clínicos (E2100, AVADO y RIBBON-1) encontró SLP de 8.1 meses versus 5.4 del grupo control, así como mayor TR y SG.<sup>45</sup> Sin embargo, debido a la falta de beneficio en SG la *Food and Drug Administration* (FDA) no aprobó el uso de bevacizumab, mientras que la *European Medicines Agency* lo aprobó sólo para casos HER2 negativo considerados con mal pronóstico. El papel de otras terapias biológicas y pe-



ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group 2; BRCA 1/2 = genes tipo 1 y 2 del cáncer de mama; PD-L1 = ligando 1 de la muerte programada; NGS = secuenciación de nueva generación; NTRK = receptor de tirosina cinasa neurotrópico; TMB/MSI-H = carga mutacional tumoral/inestabilidad microsatelital elevada; BL1 = basal-like-1; BL2 = basal-like 2; M = mesenchymal; LAR = receptor de andrógeno luminal; CHEK-1 = cinasa de punto de restricción tipo 1; MSH2 = proteína del gen MSH2; AKT = cinasa de la proteína B; NOTCH = vía de señalización NOTCH; EGFR = receptor del factor de crecimiento epidérmico; MET = transición epitelio-mesénquima; EPHA1 = receptor A1 del gen Efrina; VEGFR = receptor del factor de crecimiento vascular endotelial; FGFR = receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos; PI3K/AKT = vía de señalización intracelular fosfatidil-inositol 3 cinasa/cinasa de la proteína B; CDK 4/6 = cinasa dependiente de ciclina 4/6; ERBB2 = receptor tirosina cinasa de la proteína erbB2.

\*La determinación de inestabilidad microsatelital se realiza mediante inmunohistoquímica.

**Figura 1:** Propuesta de algoritmo de tratamiento para el carcinoma de mama triple negativo metastásico.

queñas moléculas no ha sido establecido claramente. El análisis de 15 estudios aleatorizados que incluían quimioterapia con alguna terapia dirigida (bevacizumab, cetuximab, sunitinib, sorafenib, tigazumab, veliparib, iniparib o lapatinib) sólo encontró discreto beneficio en SLP con quimioterapia/bevacizumab.<sup>46</sup>

#### Quimioterapia metronómica

Esta es una modalidad de tratamiento en la que dosis mínimas de quimioterapia, biológicamente efectivas, son administradas ininterrumpidamente; su blanco principal son las células endoteliales de los vasos tu-

morales lo que parece generar un efecto antiangiogénico. Otro mecanismo de acción antitumoral propuesto para la terapia metronómica es la disminución de las células T regulatorias inmunosupresoras. En la modalidad metronómica, la ciclofosfamida oral ha sido el fármaco más estudiado, otras opciones incluyen capecitabina y/o vinorelbine. Las TR son cercanas al 30%, mientras que la SLP alcanza los cuatro meses.<sup>47-49</sup>

### Nuevos agentes terapéuticos

#### *Anticuerpos conjugados con citotóxicos (ACC)*

Se componen de diversos citotóxicos unidos covalentemente a anticuerpos monoclonales que se unen a un antígeno blanco tumoral. El objetivo es administrar una potente dosis del citotóxico de manera selectiva a las células tumorales y minimizar el efecto tóxico en el resto de las células. Posterior a su unión con el antígeno específico, los ACC son internalizados y acoplados a los lisosomas, lo que libera el citotóxico a la célula diana. Otros mecanismos antitumorales incluyen la difusión y transporte del citotóxico a través de la membrana celular de las células adyacentes, citotoxicidad celular mediada por anticuerpos o liberación de antígenos tumorales y moléculas asociadas a daño durante la apoptosis que pueden reclutar y activar células presentadoras de antígenos y linfocitos T en el microambiente tumoral.<sup>50</sup>

Sacituzumab-govitecan es un anticuerpo dirigido contra Trop2, una glicoproteína de superficie comúnmente expresada en carcinomas epiteliales con función de transporte transmembrana de calcio y activación de vías de señalización como NF-Kb, ciclina-D1 y ERK; unida a SN-38, un metabolito activo de irinotecan que inhibe la topoisomerasa-I. La FDA aprobó Sacituzumab-Govitecan con los resultados del estudio fase II IMMU-132-01, que demostró TR de 33% y duración de la respuesta de 7.7 meses.<sup>51</sup> El estudio confirmatorio ASCENT fue suspendido en abril 2020 al demostrar la eficacia de sacituzumab-govitecan en SLP (5.6 vs 1.7 meses) y SG (12.1 vs 6.7 meses) en 529 pacientes con CMTN al compararse con la elección del médico.<sup>52</sup>

#### *Inhibidores de PARP (BRCA 1/2)*

Los genes supresores de tumores BRCA1 y BRCA2 codifican proteínas involucradas en la reparación de rupturas de doble cadena de ADN mediante el sistema de recombinación homóloga (HRP).<sup>53,54</sup> PARP1 (poli[ADP-ribosa] polimerasa) es una enzima responsable de reparar rupturas monocatenarias del ADN.<sup>55</sup> Si

una ruptura monocatenaria no es reparada, se produce una ruptura bicatenaria que puede ser reparada por el HRP.<sup>56</sup> Por lo tanto, al inhibir PARP1 en presencia de deficiencias del HRP (como sucede en mutaciones de BRCA1/2), las rupturas de ADN no son reparadas y se produce muerte celular mediante el mecanismo llamado «letalidad sintética».<sup>57</sup> Se estima que 5-10% de los CMTN presentan mutaciones de BRCA1/2, y su determinación tiene impacto predictivo.<sup>58</sup>

Olaparib es un inhibidor de PARP aprobado por la FDA en 2018 para el tratamiento de CMTN con mutaciones de BRCA de acuerdo al estudio OlympiAD, el cual reclutó 302 pacientes con carcinoma de mama metastásico RE+ y triple negativos con sospecha o confirmación de mutaciones de BRCA1/2 con asignación aleatoria a olaparib o quimioterapia (capecitabina, eribulina o vinorelbine). La SLP fue siete meses versus 4.2 y TR de 59% versus 28% a favor del grupo experimental.<sup>59</sup> El análisis posterior no mostró mejoría estadística en SG; quienes lo recibieron como primera línea de tratamiento tuvieron mayor beneficio en la SG, 22.6 versus 14.7 meses, respectivamente, (HR 0.51 95% IC 0.29-0.90).<sup>60</sup>

**Tabla 1:** Agentes citotóxicos disponibles para el tratamiento del carcinoma de mama receptor del factor de crecimiento epidérmico humano negativo.

Fármacos	Combinaciones
Antraciclinas	AC: doxorubicina + ciclofosfamida
Doxorubicina	EC: epirubicina + ciclofosfamida.
Epirubicina	CMF: ciclofosfamida + metotrexato + 5-fluorouracilo
Doxorubicina liposomal	DC: docetaxel + ciclofosfamida
pegilada	GT: gemcitabina + paclitaxel
Taxanos	GC: gemcitabina + carboplatino
Paclitaxel	CbT: carboplatino + paclitaxel
Docetaxel	
NAB-Paclitaxel	
Antimetabolitos	
Capecitabina	
Gemcitabina	
5-Fluorouracilo	
Inhibidor de microtúbulos	
Vinorelbina	
Eribulina	
Platinos	
Cisplatino	
Carboplatino	
Epotilonas	
Ixabepilona	
Análogos de la camptotecina	
Irinotecan	
Sacituzumab goviecan	

**Tabla 2:** Moléculas en investigación para el tratamiento del carcinoma de mama triple negativo.

Molécula	Diana	Combinación	Fase	Identificador de ensayo clínico
PVX410	Vacuna	Cisplatino	I/II	NCT03362060
S 81694	TTK	Paclitaxel	I/II	NCT03411161
Gedatolisib	PI3K/AKT/m-TOR	Talazoparib	I	NCT03911973
Abemaciclib	CDK4,6		II	NCT03130439
MLN0128 y MLN8237	TORC 1,2 Aurora A		I	NCT02719691
Icotinib	EGFR		II	NCT02362230
Dinaciclib	CDK 1,2,5,9	Pembrolizumab	IIb	NCT01676753
Galunisertib	TGF-β	Paclitaxel	I	NCT02672475
Bemcentinib	AXL kinase	Pembrolizumab	II	NCT03184558
M7824	TGF-β	Eribulin	I	NCT03579472
Binimetinib	MEK 1,2	Pembrolizumab	I/II	NCT03106415
Enobosarm	Receptor de andrógenos	Pembrolizumab	II	NCT02971761
L-NMMA	i-NOS	Docetaxel	I/II	NCT02834403
SGN-LIV1A	Transportador de Zinc	Pembrolizumab	I/II	NCT03310957
Onalespib	Hsp 90	Paclitaxel	I	NCT02474173
Decitabin	DNA metiltransferasa	Carboplatin	II	NCT03295552
AZD8186	PI3Kβ	Docetaxel	I	NCT03218826
Talazoparib	PARPi	Sacituzumab govitecan	I/II	NCT04039230
Inmunoférésis LW-02	sTNF-R	Paclitaxel + carboplatino	I/II	NCT04004910
PMD-026	RSK1-4		IIb	NCT04115306
Camrelizumab	PD-1	NAB-Paclitaxel + famitinib	II	NCT04129996
LN-145	Linfocitos infiltrantes de tumor		II	NCT04111510
Ipasertib	AKT	Atezolizumab + NAB-Paclitaxel	III	NCT04177108
Binimetinib	ERK, CDK 4/6	Palbociclib	I/II	NCT04494958
Ipatasertib	PI3k/AKT/mTOR	Quimioterapia	IIa	NCT04464174
TTAC-0001	VGFR2	Pembrolizumab	IIb	NCT03720431
HX008	PD-1	Cisplatino + gemcitabina	I/II	NCT04750382
INf-a2b + Rintatolimod + Celecoxib	Modulación de citosinas	Pembrolizumab	I	NCT03599453

Otro inhibidor de PARP1/2 aprobado por la FDA en 2018 es talazoparib. El estudio fase III EMBRCA reclutó y asignó 431 pacientes con mutación deletérea o sospechosa de BRCA1/2 a recibir talazoparib o quimioterapia (capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbine). La SLP fue 8.6 versus 5.6 meses para talazoparib y quimioterapia, respectivamente (HR 0.54,  $p < 0.001$ ) y las tasa de respuesta fue 62% versus 27%, en cada grupo. En el grupo con CMTN (190 pacientes) se observó una disminución del riesgo de progresión del 40%.<sup>61</sup>

#### Inhibidores de punto de control inmunológico (ICI)

El receptor de muerte programada 1 (PD-1) es una proteína transmembrana inhibitoria expresada en cé-

lulas T, B y NK. La interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 se promueve en presencia citosinas efectoras (INF- $\gamma$ ) y sirve como punto de control inmunológico para frenar la respuesta citotóxica de los linfocitos T. La interacción PD-1/PD-L1-2 inhibe la apoptosis de las células tumorales, promoviendo la disminución de linfocitos T efectores y su conversión a linfocitos T reguladores (Treg), por lo que al bloquear este eje con ICI se puede mejorar la inmunidad contra el tumor.<sup>62-64</sup>

En el año 2018, el estudio IMpassion130 dio la entrada oficial de la inmunoterapia en combinación con quimioterapia al arsenal terapéutico del CMTN. El estudio aleatorizó 902 pacientes con CMTN para recibir 6 ciclos NAB-paclitaxel y atezolizumab vs NAB-paclitaxel/placebo, independientemente de la expresión

de PD-L1 (40% de los pacientes tenían expresión de PD-L1 positivo >1% en células inmunes infiltrantes al tumor medido con la clona SP142). La SLP fue 7.2 meses el grupo con atezolizumab versus 5.5 con placebo.<sup>65</sup> Los datos maduros de SG en la población a tratar mostraron 21.0 versus 18.7 meses para atezolizumab y placebo, mientras que en subgrupo de pacientes PD-L1+ fue de 25.4 versus 18.0 meses, respectivamente.<sup>66</sup>

Debido a los problemas con el uso y disponibilidad del NAB-paclitaxel a nivel mundial, se desarrolló un estudio subsecuente con características de reclutamiento similares, usando paclitaxel semanal (IMpassion131). La adición de atezolizumab no mostró beneficio en el objetivo primario de SLP en la población PD-L1+ ni en la población a tratar. Tampoco se identificaron subgrupos que pudieran beneficiarse con la combinación y la SG fue numéricamente menor en el grupo de atezolizumab.<sup>67</sup> Los resultados de ambos estudios generaron polémica desde su presentación en el congreso ESMO 2020; algunos expertos argumentan heterogeneidad tumoral entre ambos estudios, otros consideran la proporción de pacientes con mutaciones de BRCA, dato que no fue reportado en el IMpassion131, uso de esteroides para la premedicación del paclitaxel así como la aplicación de antibióticos como factores que podrían interferir con la respuesta terapéutica a la immunoterapia.<sup>68</sup> Actualmente, atezolizumab se encuentra aprobado por la FDA en combinación con NAB-paclitaxel para pacientes con CMTN metastásico o localmente avanzado inoperable que expresan PD-L1 > 1%.

En relación a pembrolizumab como agente único, los estudios iniciales reportaron control de la enfermedad entre el 9 y 23% de los casos.<sup>69,70,71</sup> Cuando se comparó con los efectos de la quimioterapia no se detectó algún beneficio en la SG, excepto en el subgrupo con CPS > 20 (marcador combinado positivo [CPS] por clona 22C3).<sup>72</sup> Recientemente, los resultados del ensayo KEYNOTE-355 fueron publicados y debido a ellos se consiguió su aprobación rápida por la FDA para utilizar la combinación Pembrolizumab con quimioterapia en CMTN con CPS>10. KEYNOTE-355 fue un ensayo clínico, fase III, con diseño aleatorio para recibir pembrolizumab y quimioterapia o placebo y quimioterapia (NAB-paclitaxel, paclitaxel o gemcitabina + carboplatino). En el grupo de pacientes con CPS > 10 la SLP fue 9.7 meses con pembrolizumab versus 5.6 meses con placebo. En los grupos de CPS > 1 y en la población a tratar la SLP no se registraron diferencias estadísticas. El ensayo permitió el uso de esteroides como parte de la premedicación de la quimioterapia.<sup>73</sup>

### *Microsatélites y tumor mutation burden (TMB)*

Los microsatélites son cadenas cortas de ADN no codificante en la que una cadena de nucleótidos se repite hasta 100 veces. El sistema de reparación de errores de apareamiento (MMR) cuenta con una serie de enzimas que detectan errores al incorporar nucleótidos en la nueva cadena de replicación. Si éstos no son reparados, una de las células hija contendrá el error y generará una mutación que induce proteínas no funcionales. En humanos existen cinco genes de importancia para el MMR: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y PMS1. Los carcinomas se consideran con alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) cuando dos o más genes se encuentran mutados.<sup>74</sup> A diferencia de otros tumores, la MSI-H ha sido registrada en menos del 1.8% de los casos con cáncer de mama.<sup>75</sup>

Las mutaciones somáticas son la fuente principal de neoantígenos específicos del tumor, claves en la inmunidad antitumoral. Una alta TMB se asocia a alta tasa de neoantígenos, linfocitos T infiltrantes, y respuesta a ICI. Se considera que un tumor es hipermutado cuando la TMB es > 10 mut/Mb. En cáncer de mama solo el 5% de los casos muestran carga mutacional elevada, la cual se asocia con el carcinoma lobulillar, predominantemente. Aparentemente, la TMB es mayor entre los tumores metastásicos en comparación con aquellos en etapas localizadas (3.8 versus 2.0 mut/Mb). Igualmente, la TMB se ha reportado elevada en casos con CMTN (1.8) en los carcinomas que expresan RE positivos (1.1). La mayoría de los tumores de mama hipermutados se asocian a disregulación de la familia AID/APOBEC (59%), MMR (36.4%), POLE (3.4%) y HRP (1.0%). Las alteraciones de APOBEC se asocian a mayor expresión de PD-L1 y mutaciones de PI3K.<sup>76</sup> Independientemente de la estirpe tumoral, pembrolizumab se encuentra autorizado para el tratamiento de pacientes con tumores sólidos metastásicos que han fallado al tratamiento estándar y que expresan alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) o deficiencias del sistema MMR así como en casos con TMB > 10 mut/Mb.<sup>77,78</sup>

### *NTRK*

Las cinasas del receptor de tropomociна A, B y C (TRKA, TRKB, TRKC) se encuentran codificadas en los genes NTRK1, NTRK2 y NTRK2, respectivamente. Las fusiones que involucran NTRK fueron algunas de las primeras traslocaciones descritas en el

cáncer, ellas generan proteínas de fusión activas que resultan en la activación ininterrumpida de segundos mensajeros. Aunque los tres genes de NTRK son susceptibles de fusión, la mayoría se generan en NTRK1 y NTRK2. Aproximadamente 1% de los tumores sólidos presentan genes de fusión con NTRK, algunas de ellas se asocian con tumores raros. Por ejemplo, la fusión ETV6-NTRK3 se encuentra en carcinoma secretor análogo mamario (90-100%), carcinoma mamario secretor (> 90%), fibrosarcoma infantil (90-100%) y nefrona mesoblástico congénito (83%).<sup>79,80</sup>

La FDA aprobó el uso de larotrectinib y entrectinib para tumores sólidos metastásicos que presenten genes de fusión con NTRK que hayan fallado al tratamiento estándar, independientemente de la estirpe del tumor primario, debido a las altas tasas de respuesta 79% (16% de respuestas completas) y 57% (7% de respuestas completas), y duración de la misma a 12 meses 80 y 45% con larotrectinib y entrectinib, respectivamente.<sup>81,82</sup>

#### Terapias en desarrollo

Actualmente, múltiples nuevos agentes antitumorales se encuentran bajo investigación en ensayos clínicos. Algunos de esos ensayos están evaluando la actividad y seguridad de nuevas moléculas dirigidas a inhibir vías de señalización como PI3K, mTOR, TORC, EGFR, TGF $\beta$ , MEK, *Hot Shock Proteins* (Hsp90). Otros estudios se han enfocado en analizar el papel de alguna combinación de fármacos conocidos con moléculas nuevas, tales como los inhibidores de puntos de control inmunológico<sup>83</sup> (*Tabla 2*).

#### Receptor de andrógenos

El receptor de andrógenos (RA) funciona como un factor de transcripción nuclear. Su vía de señalización se encuentra entrelazada con otras vías como PI3K-AKT-mTOR y MAPK, y con proteínas como FOXA1, PTEN, HER2 y HER3. Se estima que entre 10 a 35% de los CMTN sobreexpresan RA.<sup>84-86</sup> En un estudio fase II de pacientes con CMTN y expresión de RA > 10%, se observó beneficio clínico a seis meses de 19% y SLP de 12 semanas con bicalutamida.<sup>87</sup> El acetato de abiraterona es un potente inhibidor selectivo irreversible de la enzima 17-alfa-hidroxilasa/17-liasa; el tratamiento de 146 pacientes tratados con abiraterona y prednisona mostró beneficio clínico a seis meses de 20%, así como SLP de 2.8 meses.<sup>88</sup> Enzalutamida logró beneficio clínico a 16 semanas de 35% (TR 8%) con SLP de 14.7 semanas en 75 pacientes.<sup>89</sup>

#### Vía PI3K/AKT/mTOR

Se trata de una vía de señalización clave en la carcinogénesis que promueve la supervivencia y proliferación celular.<sup>90,91</sup> El *Cancer Genome Atlas* ha reportado mutaciones en 7% de PI3K, pérdida de PTEN en 35% y de INPP4B en 30% en CMTN.<sup>92</sup>

Ipatasertib es un inhibidor selectivo de AKT. El estudio LOTUS aleatorizó 124 pacientes con CMTN metastásico a paclitaxel e ipatasertib versus paclitaxel más placebo. Los pacientes fueron clasificados conforme a la expresión de PTEN por IHQ o alteraciones de PI3K/AKT1/PTEN, usando secuenciación de nueva generación (NGS). La SLP global fue 6.2 meses con ipatasertib versus 4.9 meses la combinación con placebo, en el subgrupo con baja expresión de PTEN fue 6.2 versus 3.7 meses, y en el grupo con alteraciones de PI3K/AKT1/PTEN de 9.0 versus 4.9 meses, respectivamente. La SG favoreció al grupo de ipatasertib con 23.1 meses.<sup>93</sup> Capivasertib, otro inhibidor selectivo de AKT, en combinación con paclitaxel versus paclitaxel y placebo mostró SLP de 5.9 meses versus 4.2 meses y SG de 19.1 versus 12.6 meses, respectivamente.<sup>94</sup>

#### Inhibidores de NOTCH

La vía NOTCH es fundamental para el desarrollo y mantenimiento de los tejidos e involucra las comunicaciones yuxtacrinas intercelulares que interactúan físicamente mediante ligandos transmembrana (DLL1, DLL3, DLL4 y JAG1-4) y receptores NOTCH 1-4.<sup>95</sup> La activación de receptores NOTCH, la pérdida de sus reguladores negativos y la activación de la vía RAS juegan un importante papel en la regulación del crecimiento, supervivencia, función endotelial, angiogénesis y diferenciación tumoral.<sup>96,97</sup> Actualmente, se encuentran en desarrollo inhibidores de la vía NOTCH, como PF-03084014 un inhibidor selectivo no competitivo de la gamma-secretasa que, en combinación con docetaxel, mostró adecuado perfil de toxicidad y limitada actividad antitumoral en pacientes con CMTN intensamente tratadas.<sup>98</sup>

#### MET

El oncogén MET codifica el receptor con función de tirosina cinasa para el *hepatocyte growth factor* (HGF). La activación de este eje es un evento importante en la iniciación y progresión del cáncer, promoviendo la supervivencia celular, angiogénesis, la invasión y metástasis. La sobreexpresión de MET

constituye un factor de mal pronóstico y agresividad, independientemente de la histología tumoral; se encuentra descrita hasta en 30% de los carcinomas mamearios (predominantemente en BL y CMTN), y es excepcional en estadios tempranos.<sup>99</sup>

Diversas estrategias para bloquear el eje MET/HGF han sido investigadas. Foretinib es un inhibidor multicinasa que, en 37 pacientes con CMTN, logró enfermedad estable en 40.5% con duración de la respuesta de 5.4 meses.<sup>100</sup> Otros inhibidores como cabozantinib y tivantinib han sido explorados con pobres resultados.<sup>101,102</sup> Olartuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une a HGF inhibiendo la señalización MET/HGF, que no tradujo beneficio significativo al combinarse con bevacizumab + paclitaxel.<sup>103</sup>

Las *Chimeric Antigen Receptor Modified T Cell* (CAR-T) son células inmunitarias modificadas genéticamente para tener un efecto tumoricida ante un antígeno específico.<sup>104</sup> La aplicación de CAR-T dirigidas contra cMET de manera intratumoral ha sido explorada en estudios preclínicos y fase I, observando adecuada tolerancia y respuesta inflamatoria dentro del tumor; su eficacia clínica continúa en investigación.<sup>105</sup>

#### *Otros anticuerpos conjugados*

Lidiratuzumab vedontin (LV) es un anticuerpo dirigido contra LIV-1, un transportador transmembranal de zinc con actividad de metaloproteasa que se asocia a transición epitelio-mesenquimal, unido a monometil auristatina E (MMAE) un potente inhibidor de microtúbulos; aplicado en CMTN se encontraron TR de 32% y SLP de 11.3 semanas.<sup>50</sup>

#### *Vacunas de antígenos asociados a tumor*

La identificación de epítopes protéicos derivados de antígenos asociados a tumor (AAT) se ha empleado en el desarrollo de vacunas para el tratamiento del cáncer. Algunos trabajos sugieren asociación entre AAT y peor pronóstico, mayor prevalencia de los mismos en tumores desdiferenciados y en estadios avanzados. Se ha encontrado mayor expresión de *New York Esophageal Squamous Cell Carcinoma-1* (NY-ESO-1) y *Wilms Tumor Antigen* (WT-1) en CMTN que en RE+.<sup>106</sup> Un ensayo fase II aplicó una vacuna de 19 péptidos derivados de 11 AAT a 14 pacientes con CMTN refractario a tratamiento. Seis pacientes mostraron enfermedad estable, aunque sólo 10 completaron las aplicaciones establecidas, las cuales tuvieron SLP de 5.8 meses y SG de 24.0 meses.<sup>107</sup>

## CONCLUSIONES

El CMTN representa una entidad agresiva y de pronóstico pobre que afecta mayormente a mujeres jóvenes afroamericanas. En el escenario metastásico las expectativas de supervivencia son limitadas debido a la frecuente afección pulmonar, hepática y en SNC. Los fármacos empleados ofrecen altas tasas de respuesta pero de corta duración. La heterogeneidad del CMTN ha impulsado el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas que puedan mejorar la eficacia del tratamiento y el pronóstico.

## REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 7-33.
2. Rida, P, Ogden A, Ellis IO, Varga Z, Wolff A, Traina T et al. First international TNBC conference meeting report. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 169: 407-412.
3. Collignon J, Lousberg L, Schroeder H, Jerusalem G. Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2016; 20 (8): 93-107.
4. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363 (20): 1938-1948.
5. Van Mechelen M, van Herck A, Punie K, Nevelsteen I, Smeets A, Neven P et al. Behavior of metastatic breast cancer according to subtype. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 181 (1): 115-125.
6. Chen L, Cook LS, Tang MT, Porter PL, Hill DA, Wiggins CL et al. Body mass index and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 157 (3): 545-554.
7. Dawood S. Triple-negative breast cancer. Epidemiology and management options. *Drugs.* 2010; 70 (17): 2247-2258.
8. Brewster AM, Chavez-McGregor M, Brown P. Epidemiology, biology, and treatment of triple-negative breast cancer in women of African ancestry. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (13): e625-634.
9. Lund MJ, Trivers KF, Porter PL, Coates RJ, Leyland-Jones B, Brawley OW et al. Race and triple negative threats to breast cancer survival: a population-based study in Atlanta, GA. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 113 (2): 357-370.
10. Breast Cancer Association Consortium. Breast cancer risk genes - association analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med.* 2021; 384 (5): 428-439.
11. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med.* 2021; 384 (5): 440-451.
12. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016; 13 (11): 674-690.
13. Pourteimo V, Mohammadi-Yeganeh S, Paryan M. Breast cancer classification and prognostication through diverse systems along with recent emerging findings in this respect; the dawn of new perspectives in the clinical applications. *Tumour Biol.* 2016; 37 (11): 14479-14499.
14. Navarrete-Bernal MGC, Cervantes-Badillo MG, Martínez-Herrera JF. Biological landscape of triple negative breast cancers expressing CTLA-4. *Front Oncol.* 2020; 10: 1206.

15. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Ress CA et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406 (6797): 747-752.
16. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 8418-8423.
17. Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G, Price K, Crivellari D, Snyder R et al. Patterns of recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph-node negative disease: results from the international breast cancer study group trials VIII and IX. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (25): 3083-3090.
18. Goldhrish A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlmann B et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013; 24: 2206-2223.
19. Prat A, Adamo B, Cheang M, Anders C, Carey L, Perou CM. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist*. 2013; 18 (2): 123-133.
20. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011; 121 (7): 2750-2767.
21. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson K, Shyr Y et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: implications for neoadjuvant chemotherapy selection. *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0157368.
22. Nunnery SE, Mayer IA, Balko JM. Triple-negative breast cancer: breast tumors with an identity crisis. *Cancer J*. 2021; 27 (1): 2-7.
23. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res*. 2007; 9 (5): R65. doi: 10.1186/bcr1771.
24. Jézéquel P, Loussouarn D, Guérin-Charbonnel C, Campion L, Vanier A, Gouraud W et al. Gene-expression molecular subtyping of triple-negative breast cancer tumours: importance of immune response. *Breast Cancer Res*. 2015; 20: 17-43.
25. Ahn SG, Kim SJ, Kim C, Jeong J. Molecular classification of triple-negative breast cancer. *J Breast Cancer*. 2016; 19: 223-230.
26. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich M L, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2012; 48 (18): 3342-3354.
27. Wu K, Yang Q, Liu Y, Wu A, Yang Z. Meta-analysis on the association between pathologic complete response and triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2014; 12: 95. doi: 10.1186/1477-7819-12-95.
28. Chen L, Linden HM, Anderson BO, Li CI. Trends in 5-year survival rates among breast cancer patients by hormone receptor status and stage. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 147 (3): 609-616.
29. Kassam F, Enright K, Dent R, Dranitsaris G, Myers J, Flynn C et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer*. 2009; 9 (1): 29-33.
30. Jin J, Gao Y, Zhang J, Wang L, Wang B, Cao J et al. Incidence, pattern and prognosis of brain metastases in patients with metastatic triple negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2018; 18: 446. doi: 10.1186/s12885-018-4371-0.
31. Pogoda K, Niwinska A, Murawska M, Pieńkowski T. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. *Med Oncol*. 2013; 30 (1): 388. doi: 10.1007/s12032-012-0388-4.
32. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro M S, André F et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020; 31 (12): 1623-1649.
33. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Guidelines, v2.2021 2021, march 12th. [Accessed march 19, 2021]. Available in: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
34. Jung SY, Rosenzweig M. Sequential metastatic breast cancer chemotherapy: should the median be the message? *Front Public Health*. 2013; 11: 49. doi: 10.3389/fpubh.2013.00049.
35. Claessens AKM, Erdkamp FLG, Lopez-Yurda M, Bouma JM, Honkoop A et al. Secondary analyses of the randomized phase III Stop&Go study: efficacy of second-line intermittent versus continuous chemotherapy in HER2-negative advanced breast cancer. *Acta Oncol*. 2020; 59 (6): 713-722.
36. Telli M, Carlson RW. Chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2009; 9 (Supl 2): S66-S72.
37. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 2812-2823.
38. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Antonio C. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (24): 3950-3957.
39. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, Chung HC. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (33): 5210-5217.
40. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S. Phase III trial of oxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol*. 2003; 21 (4): 588-592.
41. Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A review of systemic treatment in metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer (Auckl)*. 2016; 10: 25-36.
42. Dear F, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MHN, Wilcken N et al. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013 (12): CD008792. doi: 10.1002/14651858.CD008792.pub2.
43. Tian Q, Du P, Li S, Bai Z, Yong Y, Zenget J et al. Effect of antitumor treatments on triple-negative breast cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (45): e8389.
44. Gamucci T, Mentuccia L, Natoli C, Sperduti I, Cassano A, Michelotti A et al. A real world multicentre retrospective study of paclitaxel-bevacizumab and maintenance therapy as first line for HER2-negative metastatic breast cancer. *J Cell Physiol*. 2017; 232 (6): 1571-1578.
45. Miles DW, Diéras V, Cortés J, Duenne AA, Yi J, O'Shaughnessy J et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer:

- pooled and subgroup analyses of data from 2,447 patients. *Ann Oncol.* 2013; 24 (119): 2773-2780.
46. Ge L, Tang Y, Zhang QN, Tian JH, Wang XH, Pieperet D et al. A network meta-analysis on the efficacy of targeted agents in combination with chemotherapy for treatment of advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Oncotarget.* 2017; 8 (35): 59539-59551.
47. Cazzaniga ME, Cortesi L, Ferzi A, Scaltriti L, Cicchiello F, Ciccarese M et al. Metronomic chemotherapy with oral vinorelbine (Mvnr) and capecitabine (m CAPE) in advanced HER2 negative breast cancer patients: is it a way to optimize disease control? Final results of VICTOR 2 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 160 (3): 501-509.
48. Montagna E, Bagnardi V, Cancello G, Sangalli C, Pagan E, Iorfida M et al. Metronomic chemotherapy for first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer: a phase II trial. *Breast Care (Basel).* 2018; 13 (3): 177-181.
49. Schmidt M. Dose-dense chemotherapy in metastatic breast cancer: shortening the time interval for a better therapeutic index. *Breast Care (Basel).* 2016; 11: 22-26.
50. McGuinness JE, Kalinsky K. Antibody-drug conjugates in metastatic triple negative breast cancer: a spotlight on sacituzumab govitecan, ladiratuzumab vedotin, and trastuzumab deruxtecan. *Expert Opin Biol Ther. Expert Opin Biol Ther.* 2021; 21 (7): 903-913. doi: 10.1080/14712598.2021.1840547.
51. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond JR et al. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380 (8): 741-751.
52. Bardia A, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Rugo H et al. LBA17-ASCENT: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Annals of Oncology.* 2020; 31 (Suppl\_4): S1142-S1215.
53. Tutt A, Ashworth A. The relationship between the roles of BRCA genes in DNA repair and cancer predisposition. *Trends Mol Med.* 2002; 8 (12): 571-576.
54. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell.* 2002; 108: 171-182.
55. Ambrogi F, Fornili M, Boracchi P, Trerotola M, Relli V, Simeone P et al. Trop-2 is a determinant of breast cancer survival. *PLoS One.* 2014; 9: e96993.
56. Starodub AN, Ocean AJ, Shah MA, Guarino MJ, Picozzi VJ Jr, Vahdat LT et al. First-in- human trial of a novel anti-trop-2 antibody-SN-38 conjugate, sacituzumab govitecan, for the treatment of diverse metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2015; 21 (17): 3870-3878.
57. Pommier Y, O'Connor MJ, de Bono J. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action. *Sci Transl Med.* 2016; 8 (362): 362ps17.
58. Hartman AR, Kaldate RR, Sailer LM, Painter L, Grier CE, Endsley RE et al. Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-negative breast cancer. *Cancer.* 2012; 118 (11): 2787-2795.
59. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda M et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017; 377 (6): 523-533.
60. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019; 30 (4): 558-566.
61. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalvez A, Lee KH et al: Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018; 379: 753-763.
62. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2000; 192 (7): 1027-1034.
63. Amarnath S, Mangus CW, Wang JC, Wei F, He A, Kapoor V et al. The PDL1-PD1 axis converts human TH1 cells into regulatory T cells. *Sci Transl Med.* 2011; 3 (111): 111ra20.
64. Spranger S, Spaapen RM, Zha Y, Williams J, Meng Y, Ha TT et al. Up-regulation of PD-L1, IDO, and T (regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8 (+) T cells. *Sci Transl Med.* 2013; 5: 200ra116. doi: 10.1126/scitranslmed.3006504.
65. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2108-2121.
66. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (1): 44-59.
67. Miles DW, Gligorov J, André F, Russell K, Donica M, O'Shaughnessy J et al. Abstract LBA15: Primary results from IMpassion131, a double-blind placebo-controlled randomized phase III trial of first-line paclitaxel atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology.* 2020; 31 (Suppl\_4): S1147-S1148.
68. Franzoi MA, Azambuja E. Atezolizumab in metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 and 131 trials - how to explain different results? *ESMO Open.* 2020; 5: e001112. doi: 10.1136/esmoopen-2020-001112.
69. Nanda R, Chow LQM, Dees EC, Berger R, Gupta S, Pusztai L et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (21): 2460-2467.
70. Adams S, Loi S, Toppmeyer D, Cescon DW, De Laurentiis M, Nanda R et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol.* 2019; 30 (3): 405-411.
71. Adams S, Schmid P, Rugo HS, Winer EP, Loirat D, Awada A et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol.* 2019; 30 (3): 397-404.
72. Cortés J, Lipatov, Im S-A, Gonçalves A, Lee KS, Schmid P et al. LBA21: KEYNOTE-119: Phase III study of pembrolizumab (pembro) versus single-agent chemotherapy (chemo) for metastatic triple negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol.* 2019; 30 (5): 859-860.
73. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020; 396 (10265): 1817-1828.
74. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010; 138 (6): 2073-2087.

75. Horimoto Y, Thinzar HM, Saeki H, Kitano S, Nakai KSasaki R et al. Microsatellite instability and mismatch repair protein expressions in lymphocyte-preominant breast cancer. *Cancer Sci.* 2020; 111 (7): 2647-2654.
76. Barroso-Sousa R, Jain E, Cohen O, Kim D, Buendia-Buendia J, Winer E et al. Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer. *Ann Oncol.* 2020; 31 (3): 387-394.
77. Marcus L, Lemery S J, Patricia Keegan P, Pazdur R. FDA Approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2019; 25 (13): 3753-3758.
78. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (10): 1353-1365.
79. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15 (12): 731-747.
80. Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol.* 2019; 72 (7): 460-467.
81. Hong D, DuBois S G, Kummar S, Farago A, Albert C, Rohrberg K et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (4): 531-540.
82. Doebele R C, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (2): 271-282.
83. National Institute of Health. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. [Access 01 march 2021] Available in: [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=triple+negative&cond=Metastatic+Breast+Cancer&recrs=a&age\\_v=&age=1&gndr=&type=Intr&rslt=Without&phase=0&phase=1&Search=Apply](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=triple+negative&cond=Metastatic+Breast+Cancer&recrs=a&age_v=&age=1&gndr=&type=Intr&rslt=Without&phase=0&phase=1&Search=Apply)
84. Tan MH, Li J, Xu HE, Melcher K, Yong EL. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin.* 2015; 36 (1): 3-23.
85. Georget V, Térouanne B, Nicolas J, Sultan C. Mechanism of antiandrogen action: key role of hsp90 in conformational change and transcriptional activity of the androgen receptor. *Biochemistry.* 2002; 41 (39): 11824-11831.
86. Kono M, Fujii T, Lim B, Karuturi MS, Tripathy D, Ueno NT. Androgen Receptor function and androgen receptor-targeted therapies in breast cancer: a review. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (9): 1266-1273.
87. Guacal A, Tolaney S, Isakoff SJ, Liu MC, Carey LA, Blackwell K et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19 (19): 5505-5512.
88. Bonnefoi H, Grellety T, Tredan O, Saghatchian M, Dalenc F, Mailliez A et al. A phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1). *Ann Oncol.* 2016; 27 (5): 812-818.
89. Traina TA, Miller K, Yardley DA, O'Shaughnessy J, Cortes J, Awada A et al. Results from a phase 2 study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol.* 2015; 33 (Supl 15): 1003.
90. Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science.* 2002; 296 (5573): 1655-1657.
91. Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell.* 2007; 129 (7): 1261-1274.
92. Bhaskar PT, Hay N. The two TORCs and kt. *Dev Cell.* 2007; 12 (4): 487-502.
93. Kim SB, Dent R, Im SA, Espié M, Blau S, Tan AR et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (10): 1360-1372.
94. Schmid P, Abraham J, Chan S, Wheatley D, Brunt AM, Nemsadze G et al. Capivasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer: The PAKT trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38 (5): 423-433.
95. Kopan R, Ilagan MX. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism. *Cell.* 2009; 137 (2): 216-233.
96. Ranganathan P, Weaver KL, Capobianco AJ. Notch signalling in solid tumours: a little bit of everything but not all the time. *Nat Rev Cancer.* 2011; 11 (5): 338-351.
97. Hu YY, Zheng MH, Zhang R, Liang YM, Han H. Notch signaling pathway and cancer metastasis. *Adv Exp Med Biol.* 2012; 727: 186-198.
98. Locatelli MA, Aftimos P, Dees EC, LoRusso PM, Pegram MD, Awada A et al. Phase I study of the gamma secretase inhibitor PF-03084014 in combination with docetaxel in patients with advanced triple negative breast cancer. *Oncotarget.* 2017; 8 (2): 2320-2328.
99. Minuti G, Landi L. MET deregulation in breast cancer. *Ann Transl Med.* 2015; 3 (13): 181-187.
100. Rayson D, Lupichuk S, Potvin K, Dent S, Shenkier T, Dhesy-Thind S et al. Canadian Cancer Trials Group IND197: a phase II study of foretinib in patients with estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2-negative recurrent or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 157 (1): 109-116.
101. Tolaney SM, Ziehr DR, Guo H, Ng Mr, Barry WT, Higgins MJ et al. Phase II and biomarker study of cabozantinib in metastatic triple-negative breast cancer patients. *Oncologist.* 2017; 22 (1): 25-32.
102. Tolaney S M, Tan S, Guo H, Baray W, van Allen E, Wagle N et al. Phase II study of tivantinib (ARQ 197) in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Invest New Drugs.* 2015; 33 (5): 1108-1114.
103. Diéras V, Campone MM, Yardley DA. Randomized, phase II, placebo-controlled trial of onartuzumab and/or bevacizumab in combination with weekly paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2015; 26: 1904-1910.
104. Toulouie S, Johanning G, Shi Y. Chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy in breast cancer: development and challenges. *J Cancer.* 2021; 12 (4): 1212-1219.
105. Tchou J, Zhao Y, Levine B L. Safety and efficacy of intratumoral injections of chimeric antigen receptor (CAR) T cells in metastatic breast cancer. *Cancer Immunol Res.* 2017; 5 (12): 1152-1161.
106. Curiel G, Bagnardi V, Ghioni M, Louahed J, Brichard V, Lehmann FF et al. Expression of tumor-associated antigens in breast cancer subtypes. *Breast.* 2020; 49: 202-209.
107. Toh U, Sakurai S, Saku S, Takao Y, Okabe M, Iwakuma N et al. Early phase II study of mixed 19-peptide vaccine monotherapy for refractory triple-negative breast cancer. *Cancer Sci.* 2020; 111 (8): 2760-2769.



# Nanomedicine and nanoparticles in a new oncologic era

## *Nanomedicina y nanopartículas en una nueva era oncológica*

Daniela Shveid Gerson,\* Jaime Shalkow Klincovstein†

**How to cite:** Shveid GD, Shalkow KJ. Nanomedicine and nanoparticles in a new oncologic era. An Med ABC. 2022; 67 (2): 131-136. <https://dx.doi.org/10.35366/106028>

### ABSTRACT

Cancer is a global health challenge. Nanotechnology and nanomedicine, the synthesis and use of materials with dimensions on the atomic or molecular scale (diameter  $\leq 100$  nm), has become increasingly utilized for medical applications and is of great interest as an approach to killing microorganisms and neoplastic cellular transformation. These particles exhibit characteristic effects owing to their high surface-area-to-volume ratio with unique chemical and physical properties. Ongoing research is applying this novel and innovative technology for cancer diagnosis and treatment. Studies include tumor-specific drug delivery nano-vehicles, modulation of drug interactions with the immune system, active targeting and better retention and uptake of drugs, stimuli-responsive drug delivery, nanocarriers containing therapeutic and imaging agents, allowing selective detection of cancer cells through real-time imaging techniques, to exosome nanoparticles used for cancer detection through liquid biopsy. It seems certainly worth-looking into this new frontier, as part of the modern cancer diagnosis and treatment.

**Keywords:** Nanoparticles, nanotechnology, oncology.

**Level of evidence:** III

### RESUMEN

El cáncer es un reto de la salud global. La nanotecnología y la nanomedicina, la síntesis y uso de materiales con dimensiones en escalas atómicas o moleculares (diámetros de  $\leq 100$  nm), se han utilizado cada vez más en la medicina y se consideran de gran importancia en cuanto a su capacidad de matar microorganismos o su papel en la transformación de células neoplásicas. Estas partículas exhiben características únicas debidas a su alta tasa de volumen a área de superficie con propiedades químicas y físicas únicas. En la investigación contemporánea se puede apreciar esta nueva tecnología para el diagnóstico de cáncer y su tratamiento. Estudios que involucran a las nanopartículas incluyen vehículos para administración directa de medicamentos, modulación de interacciones entre medicamentos y el sistema inmune, activación de blancos terapéuticos con mejor retención y recepción de drogas, nanopartículas que contienen agentes terapéuticos y de imagen que permiten la detección selectiva de células neoplásicas a través de técnicas de imagen en tiempo real hasta la detección de células neoplásicas mediante biopsia líquida dirigida por nanopartículas de exosomas. Sin duda, esta frontera en la oncología moderna requiere de una revisión que permita conocer nuevas herramientas en el diagnóstico y tratamiento de neoplasias.

**Palabras clave:** Nanopartículas, nanotecnología, oncología.

**Nivel de evidencia:** III

\* Resident, Department of Medical Oncology. Mexico.

† Consultant, Department of Surgical Oncology, Department of Pediatric Surgical Oncology, National Institute of Pediatrics. Associated researcher, Anahuac University, Mexico.

The ABC Medical Center, Mexico City, Mexico.

Correspondence:

**Daniela Shveid Gerson**

E-mail: daniela.shveid.gerson@gmail.com

Received: 26/05/2021. Accepted: 20/11/2021.



**Abbreviations:**

HIC = High income countries.  
LMIC = Low and middle income countries.  
CO = Carbon hydroxide.  
 $O_2$  = Two atoms of oxygen.  
CRISPR/CAS9 = Clustered regularly interspaced short palindromic repeats and CRISPR-associated protein 9.

## INTRODUCTION

Despite COVID-19, cancer still stands as the fiercest pandemic of the 21<sup>st</sup> Century, representing one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Its incidence continues to rise in both high (HIC), and especially in low and middle-income countries (LMIC). Prevention is crucial, but implementation has been slow and incomplete, even in HIC. Also, prevention is a long-term strategy, and not all cancers can be prevented (CONCORD-3).<sup>1</sup> To reduce cancer mortality, both, reduction of cancer incidence and improvement of cancer survival need to be addressed, for the malady will continue to cause not only personal sorrow, but substantial manpower and economic loss for the foreseeable future.

Many patients will continue to be diagnosed with cancer for decades to come. It is estimated that every year, around 15 million people are diagnosed with the disease worldwide. In children, over the next 30 years (2020-2050) 13.7 million kids will be diagnosed with cancer globally.<sup>2</sup> Since most children with cancer live and die in low and middle-income countries, where survival ranges from 25-50%, it is thus expected that without any further interventions, more than 11 million children will die to cancer in the next three decades.

Nanotechnology has demonstrated potential for addressing serious healthcare challenges, and nanomaterials have been used as delivery platforms, anti-virals, and even anti-neoplastic compounds.<sup>3,4</sup> Citrus-derived compounds are effective busters of the immune system, with clear clinical benefit against viral infections and overall healing. Flavonoids and terpenes have anti-inflammatory, cytotoxic, anti-neoplastic, and anti-viral activity. Their inhibitory or stimulatory effect on key metabolic enzymes, influence signaling pathways, cellular function, and gene expression.<sup>5-9</sup>

## HISTORICAL PERSPECTIVE

The term nanotechnology was coined in 1974 by Nomo Taniguchi. Nanoparticles measure a millionth of a meter. Several chemical structures and

compounds have been utilized, each with distinct textural, optical, electric and magnetic properties. Word-mentioning examples include magnesium, titanium, silver, zirconium, and silicium or silicone. In 1990, the term catalytic nanomedicine was created by the European Journal of Medical Chemistry as a way of obtaining inorganic bio-catalyzers capable or breaking carbon – carbon and carbon – nitrogen bonds in cancer cells, in particular, with platinum, silicone and titanium compounds. In this pivotal study, Wistar rats were utilized as a model of glioblastoma multiforme in which compounds such as  $PtSiO_2$ ,  $PtTiO_2$  and  $H_2PtCl_6/SiO_2$  intertwined with platinum salts were evaluated for tumor regression. The platinum compound containing  $H_2PtCl_6/SiO_2$  proved to be the most active of the evaluated nanoparticles, translating in a tumoral reduction of approximately 60%, which was later observed via DNA and protein electrophoresis. In 1991, The Journal of Physical Chemistry reported that metals such as platinum, palladium, and ruthenium mixed with materials such as silicon dioxide and prepared in a sol-gel method utilizing initially tetra-ethoxy titanium, may occupy octahedral sites within a nanoparticle web compound.

In 2003, in Mexico, research regarding cancer and neurodegenerative diseases begins in the Nanotechnology and Nanomedicine Laboratory of the Metropolitan Autonomous University, as well as the National Institute of Neurology and Neurosurgery. Their goal was the prevention, diagnosis, and treatment of the aforementioned diseases, control of their progression, pain management, and tissue reconstruction. In 2006, in a journey from nanotechnology to nanomedicine and its clinical applications, titanium nanostructures began to be utilized as a controlled liberation mechanism for central nervous system tumors. It is important to note that the medication used would not lose efficacy as it would not be metabolized via the liver. As of 2009, biocompatible nanostructures started to be investigated in several of tumors, looking to break bonds between malignant cells in order to inhibit their growth. Specifically, it was noted that nanoparticles displaced the cellular nucleus to create a catalytic reaction and break the above-mentioned carbon – carbon and carbon – nitrogen bonds, as well as hydrolysis of nucleotides in the tumor cells DNA. Specific chemotherapeutic agents such as temozolomide, methotrexate, doxorubicine and paclitaxel were evaluated in 2010, combined with titanium or silicone nanoparticles, creating

nanostructured biocatalysts. The first nanoparticle to be approved as a first line therapy was nab-paclitaxel in 2015, to treat advanced pancreatic cancer in combination with gemcitabine.<sup>10</sup>

## COMPREHENDING NANOPARTICLES

One of the main benefits of nanomedicine pertains to its ability to make different drugs or molecules readily available to specific tissues, bypassing others and consequently, its related adverse effects.<sup>11</sup> Due to their size, medications and molecules used in nanotechnology do not go through the blood stream nor are metabolized through the liver. Thus, offering a longer half-life and protection against enzymatic attacks and acid degradation. Nano-compounds are liberated by first order kinetics, and released to the body through structured micropores, while changing to zero-order kinetics, which in turn undergo constant elimination regardless of plasma concentration, following a linear elimination phase.

Characteristics such as stability and biological activity must not be affected during the encapsulation process of the nanoparticle, which in addition, must retain a high rendering to synthesis reaction, the purity of the nanoparticle must correspond to 99.99%, and it must be reproducible. The aggregation of particles will determine its porosity and the capacity the structure has to accumulate drugs within the compound. With this so-called miniaturization of medicine, surface contact is maximized and reactivity of the elements which constitute it are amplified. An electron microscope is needed to be able to observe nanoparticles.

While some nanoparticles are used for treatment, others are useful for timely detection, or used for tissue regeneration and photodynamic therapy, among many others. Possibilities for this new form of drug administration may be endless. Hydrogel nanoparticles measuring 5-100 nm in diameter, aid in tissue growth, encapsulation, cellular liberation and axonal regeneration. Depending on the adjuvant used, a certain speed of diffusion may be sought out, or facilitate drug clearance from the system. Amongst these are collagen, albumin, or polysaccharides such as quinine. Biodegradation of the compound depends on the drug used, the way and place of implantation, its form, density, and molecular weight of the employed polymer. An example of this would be how the addition of zirconium to titanium may increment the molecule's specific area. The intramolecular forces which are used within nanoparticles to be

able to maintain stability include ionic and covalent bonds, as well as weak intermolecular forces.

Other interesting concepts to note are the transport and dissolution of a medication by gradient concentration, fulfilling the first law of Fick. The activation of an atom occurs when a photon rids its excess energy by irradiation, a concept which is reflected in the actions and characteristics of nanoparticles. Charge transitions may change depending of the metal incorporated, the anatomical interactions which are generated by the metal and it's web of support, which in turn chance the behavior of the nanostructured catalyst.

Nanoparticles exhibit characteristic effects owing to their high surface-area-to-volume ratio with unique chemical and physical properties that, interestingly enough, do not follow the classic chemistry and physics laws of the macro world.

Ionic compounds are crystalline solids soluble in H<sub>2</sub>O. They are arranged in an organized structure and possess good electric conductivity, and have high boiling and fusion points because of their strong bonds. Phosphate ions stabilize solids, modify acid-base properties and may transform the catalytic properties of nanoparticles. The smaller the particle, the greater its catalytic activity and resistance to degradation. The effects of nanoparticles begin when molecules of CO and O<sub>2</sub> are absorbed in its surface. O<sub>2</sub> is dissociated into two atoms of oxygen and one of them interacts with a molecule of CO on the metal surface of the nanoparticle, such that CO<sub>2</sub> is created and the materials may be released into the tissue in question. Nano-delivery permits nanoparticles to cross the cytoplasmatic and nuclear membrane to introduce chemical biological and genetic material into determined tissues, organs, and cells. The way the medication is released also depends on the intermolecular attractions between the drug and the nanoparticle which transports it. The velocity of liberation is a direct result of the interaction between the medication, the reservoir, or the nanoparticle itself, and its diffusion. A better control of function is achieved by modifying the velocity of hydrolysis, condensation, and mechanical resistance during the regulation of the compound itself. Parameters which may affect a nanoparticles physio-chemistry are the relationship between H<sub>2</sub>O and CO, the temperature and pH in which such reactions occur, the type of solvent used, the time of gelation, and the diverse alkylating groups of the chosen precursor material.

The sol-gel approach is essential to the comprehension of modern nanotechnology, as it

involves changing a material from a liquid (sol) to a solid (gel) phase. This process is a method to produce solid materials from small molecules, a technology which may be used to prepare fibers, microspheres, and nanoparticle compounds. Once drugs are stabilized in nanostructured silicone, a porous material which contains a high quantity of OH groups, oxide materials are obtained by the preparation of a solute and the elimination of a solvent. Reactions for this include hydrolysis, condensation, and polymerization. The conditions in which this occurs determine the structure and texture of the final product. Solvents have an established polarity and may favor the formation of electrophilic ions, increase the velocity of hydrolysis, and form hydrogen bonds in condensed states. With the sol-gel method, the product obtained is more homogeneous. And the particle size is controlled, as well as its surface area and the size of its pores. The process also proves a better thermic stability and therefore, a lesser degradation of nanomaterials and greater ease in the addition of certain elements to the nanoparticle structure.

### NANOTECHNOLOGY AND NANOMEDICINE IN ONCOLOGY

Difficulties with drug penetration and poor site specificity into tumors are some of the most challenging problems of chemotherapy.<sup>12</sup> The ability to efficiently deliver drugs to specific tumor sites is possible through nano-delivery vehicles which not only allow the drug to reach its target, but reduce unwanted side effects, increase target efficacy and efficiency.<sup>13</sup> Drug distribution within tumors is preferential due to the presence of fenestrations within the imperfect tumor blood vessels<sup>14</sup> and the poor lymphatic drainage of the tissue, which in combination create the enhanced permeation and retention effect (EPR). Biological processes also encompassed by this phenomenon include lymphangiogenesis, heterogeneities in tumor genetic profiles or tumor microenvironment, hemodynamic regulation, vascular permeability and angiogenesis.<sup>15</sup> Other factors which may also alter the efficacy of drug delivery in this scenario are interactions between the mononuclear - phagocyte system and timely release from the delivery vehicle.

Cell surface markers have often been utilized to guide therapeutics, notwithstanding, expression levels may be relative to normal cells and may be expressed at low levels in many normal tissues, leading to unwanted toxicity in cancer therapies.

Taking this into consideration, ligand - mediated targeting or active targeting aims to improve retention and uptake of nanoparticles. These actively targeted particles must be in the vicinity of their molecular target to be able to interact with it, thus the amount of particles available at the tumors' blood supply is crucial. Ergo, these nanoparticles must be designed to have extended circulation times and extravasation from circulation at the tumor site.<sup>13</sup>

Nanomedicine may be utilized via antibody - drug conjugates, liposome-based delivery platforms and albumin - bound nanoparticles. Examples of antibody conjugates include brentuximab vedotin which targets CD 30, overexpressed in lymphomas, or trastuzumab emtansine, which is utilized for HER2 metastatic breast cancer. Liposomes are artificial vesicles made up of several layers of phospholipids and an aqueous core into which drugs are loaded, intended for hard - to - treat cancers with poor prognosis and dose limiting side effects. Examples of these are doxorubicine (Doxil), daunorubicine (DaunoXome) and vincristine, (Marqibo). Albumin-bound nanoparticles are geared towards the delivery of drugs with poor aqueous solubility, achieving a large distribution volume, such as paclitaxel (Abraxane).

The transport of a nanoparticle delivery platform into a cell involves the binding of such platform to the cellular surface, triggering external release or utilizing the conditions of the target tissue to trigger release. This depends on cell surface, the ability of the nanoparticle to be translocated across the cell membrane, and its stability and lack of destabilization or degradation in blood circulation. Other entities to take into consideration include stimuli responsive drug delivery systems, which may control drug release, imperative to the decrease of side effects of the attached drugs. Stimuli responses may be divided into endogenous stimuli which includes pH, and redox and enzyme responsive materials, exogenous stimuli such as light, temperature, magnetic field response materials or ultrasound and lastly, multi-stimuli response materials.<sup>16</sup> Stimuli response drug delivery permits high drug loading capacity, favorable biocompatibility and a higher security and effectiveness in relation to traditional drugs.

An example of targeted nanoparticles tailored towards optimal delivery include the newly published ferritin decorated with tumor-homing penetration peptide tLyP-I which is engineered to deliver paclitaxel inside the cell via receptor -

mediated endocytosis. Studies on this molecule published in The International Journal of Nanomedicine in early 2021 show enhanced tissue penetration, anti-tumor efficacy and improved site specificity.<sup>12</sup> Another interesting study published in Nanomaterials in February 2021 show polyethylene glycol coated magnetic nanoparticles geared towards hyperthermic and magnetic treatment, looking to forward thermal conducting properties, which have a favored radiation effect on cancer cells, of laser induced self-heating drug carriers. This may be utilized both for cancer treatment as well as contrast agents in magnetic resonance imaging.<sup>17</sup>

Nanoparticle in cancer therapy has been evaluated in the majority of solid tumors. Interesting examples to note, published the last year, are doxorubicin conjugated iron oxide particles in osteosarcoma,<sup>18</sup> and the role ionizing radiation plays in the internalization and cytotoxic effects of the nano-carrier mediated drug delivery, mannose modified cyclodextrin with regorafenib in colorectal cancer to attenuate inflammation and inhibit tumor associated macrophage activation by targeting macrophages whilst improving regorafenib's anti-tumor effect by potentiating kinase suppression,<sup>19</sup> combination chemophotodynamic therapy using lipid encapsulated polymeric nanoparticles against platinum resistant ovarian carcinoma cells, Yang et al., the use of lipid polymer hybrid nanoparticles constructed for CRISPR/CAS9 plasmids targeting drug resistant glioblastoma,<sup>20</sup> sorafenib nanoparticles as targeted ferroptosis-induced treatment of hepatocellular carcinoma,<sup>21</sup> and photothermal therapy and radiosensitization using silver nanoparticles in triple negative breast cancer without affecting non-malignant mammary epithelial cells are some compelling examples.<sup>22</sup>

The use of cancer theranostics combine anticancer targeted therapy and diagnosis by nanocarriers which contain therapeutic and imaging agents allow the selective detection of cancerous cells and their visualization through real time imagine techniques.<sup>23</sup> Tumor localization may be achieved through chemical, thermal or optical signals, and drug release *in vivo* may also be evaluated with recent advances in nanoparticles systems. Nanoparticles which fall into this category are magnetic, contain nanocarriers such as gold, carbon nanotubes, quantum dots, nanobubbles, liposomes and polymeric nanoparticles.<sup>24</sup> Further research is aimed at developing triggered release systems

to light, pH, heat or other such factors so that not only proper drug localization is achieved but also the determination of released drug concentration. Gel permeation chromatography has been utilized to calculate drug encapsulation efficiency, and the loading content of nanoparticles.<sup>25</sup>

Exosome nanoparticles have been more recently used for cancer detection, specifically exosome based liquid biopsy, now aiming to be utilized as well for the detection of mutation against anti – cancer therapies. The size and concentration of isolated exosomes were characterized by nanoparticle tracking analysis systems and dynamic light scattering technologies. Platinum nanoparticles are now being utilized to induce de biosynthesis and release of exosomes in lung epithelial adenocarcinoma.<sup>26</sup> Although this process was initially studied in blood samples of patients with lung cancer, the current trend is to apply it in other bodily fluids, such as cerebrospinal fluid or saliva breast cancer and melanoma.

As a caveat to nanomedicine in oncology, the morphology of tumor vasculature, the components of the extracellular matrix, or the presence of tumor infiltrating lymphocytes and other immune cells, may all alter the distribution of nanoparticles. With this, binding, internalization, toxicity, and drug efficacy might also be altered. Different drugs may also be combined in a single nano-particle to timely co-deliver agents which inhibit distinct, essential pathways

## CONCLUSIONS

If the above-mentioned experiments achieve translational significance, the potential positive impact on health and economy could be extensive.

Further studies are needed in order to establish the clinical effectiveness and safety of nanotechnology in cancer patients.

Nano-medicine has the potential to improve outcomes for this international healthcare problem.

## REFERENCES

- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Niksic M, Bonaventure A et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. Lancet. 2018; 391 (10125): 1023-1075. Available in: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)
- Atun R, Bhakta N, Denburg A, Frazier AL, Friedrich P, Gupta S et al. Sustainable care for children with cancer: a lancet oncology commission. The Lancet Oncology. 2020; 21

- (4): e185-e224. Available in: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30022-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30022-X)
3. Cazarolli L, Zanatta L, Alberton E, Bonorino FMS, Folador P, Damazio R et al. Flavonoids: prospective drug candidates. *Mini Rev Med Chem.* 2008; 8 (13): 1429-1440. Available in: <https://doi.org/10.2174/138955708786369564>
  4. Kinaret PAS, Del Giudice G, Greco D. Covid-19 acute responses and possible long term consequences: What nanotoxicology can teach us. *Nano Today.* 2020; 35: 100945. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.100945v>
  5. Barreca D, Gattuso G, Bellocchio E, Calderaro A, Trombetta D, Smeriglio A et al. Flavanones: citrus phytochemical with health-promoting properties. *Biofactors.* 2017; 43 (4): 495-506. Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1002/biof.1363>
  6. Gandhi GR, Neta MTSI, Sathiyabama RG, Quintans J de SS, de Oliveira e Silva AM, Araujo AAS et al. Flavonoids as Th1/Th2 cytokines immunomodulators: a systematic review of studies on animal models. *Phytomedicine.* 2018; 44: 74-84. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.03.057>
  7. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. In *Cochrane Database Systc Rev.* 2013; 2013 (1): CD000980. Available in: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000980.pub4>
  8. Lago JH, Toledo-Arruda AC, Mernak M, Barrosa KH, Martins MA, Tiberio IFLC. Structure-Activity association of flavonoids in lung diseases. *Molecules.* 2014; 19 (3): 3570-3595. Available in: <https://doi.org/10.3390/molecules19033570>
  9. Lee ER, Kang GH, Cho SG. Effect of flavonoids on human health: old subjects but new challenges. *Recent Pat Biotechnol.* 2008; 1 (2): 139-150. Available in: <https://doi.org/10.2174/187220807780809445>
  10. Bertrand N, Wu J, Xu X, Kamaly N, Farokhzad OC. Cancer nanotechnology: the impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014; 66: 2-25. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.11.009>
  11. Ebrahim SA, Ashtari A, Pedram MZ, Ebrahim NA, Sanati-Nezhad A. Publication trends in exosomes nanoparticles for cancer detection. *Int J Nanomedicine.* 2020; 15: 4453-4470. Available in: <https://doi.org/10.2147/IJN.S247210>
  12. Ma Y, Li R, Dong Y, You C, Huang S, Li X et al. tLyP-1 peptide functionalized human H chain ferritin for targeted delivery of paclitaxel. *Int J Nanomedicine.* 2021; 16: 789-802. Available in: <https://doi.org/10.2147/IJN.S289005>
  13. Dawidczyk CM, Kim C, Park JH, Russell LM, Lee KH, Pomper MG et al. State-of-the-art in design rules for drug delivery platforms: Lessons learned from FDA-approved nanomedicines. *J Control Release.* 2014; 187: 133-144. Elsevier B.V. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.05.036>
  14. Stylianopoulos T, Jain RK. Design considerations for nanotherapeutics in oncology. *Nanomedicine.* 2015; 11 (8): 1893-1907. Elsevier Inc. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.07.015>
  15. Pridgen EM, Langer R, Farokhzad OC. Biodegradable, polymeric nanoparticle delivery systems for cancer therapy. In *Nanomedicine.* 2007; 2 (5): 669-680. Available in: <https://doi.org/10.2217/17435889.2.5.669>
  16. Li L, Yang WW, Xu DG. Stimuli-responsive nanoscale drug delivery systems for cancer therapy. *J Drug Target.* 2019; 27 (4): 423-433. Available in: <https://doi.org/10.1080/1061186X.2018.1519029>
  17. Mannu R, Karthikeyan V, Velu N, Arumugam C, Roy VAL, Gopalan AI et al. Polyethylene glycol coated magnetic nanoparticles: Hybrid nanofluid formulation, properties and drug delivery prospects. *Nanomaterials (Basel).* 2021; 11 (2): 440. Available in: <https://doi.org/10.3390/nano11020440>
  18. Popescu RC, Stratciuc M, Mustaciu C, Temelie M, Trusca R, Vasile B et al. Enhanced internalization of nanoparticles following ionizing radiation leads to mitotic catastrophe in MG-63 human osteosarcoma cells. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (19): 7220. Available in: <https://doi.org/10.3390/ijms21197220>
  19. Bai H, Wang J, Phan CU, Chen Q, Hu X, Shao G et al. Cyclodextrin-based host-guest complexes loaded with regorafenib for colorectal cancer treatment. *Nature Communications.* 2021; 12 (1). Available in: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21071-0>
  20. Yang Q, Zhou Y, Chen J, Huang N, Wang Z, Cheng Y. Gene therapy for drug-resistant glioblastoma via lipid-polymer hybrid nanoparticles combined with focused ultrasound. *Int J Nanomedicine.* 2021; 16: 185-199. Available in: <https://doi.org/10.2147/IJN.S286221>
  21. Liu X, Zhu X, Qi X, Meng X, Xu K. Co-administration of IRGD with Sorafenib-loaded iron-based metal-organic framework as a targeted Ferroptosis agent for liver cancer therapy. *Int J Nanomedicine.* 2021; 16: 1037-1050. Available in: <https://doi.org/10.2147/IJN.S292528>
  22. Sears J, Swanner J, Fahrenholtz CD, Snyder C, Rohde M, Levi-Polyachenko N et al. Combined photothermal and ionizing radiation sensitization of triple-negative breast cancer using triangular silver nanoparticles. *Int J Nanomedicine.* 2021; 16: 851-865. Available in: <https://doi.org/10.2147/IJN.S296513>
  23. Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015; 93: 52-79. Elsevier B.V. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.03.018>
  24. Moore T, Chen H, Morrison R, Wang F, Anker JN, Alexis F. Nanotechnologies for noninvasive measurement of drug release. *In Mol Pharm.* 2014; 11 (1): 24-39. Available in: <https://doi.org/10.1021/mp400419k>
  25. Mineo PG, Foti C, Vento F, Montesi M, Panseri S, Piperno A et al. Salinomycin-loaded PLA nanoparticles: drug quantification by GPC and wave voltammetry and biological studies on osteosarcoma cancer stem cells. *Anal Bioanal Chem.* 2020; 412 (19): 4681-4690. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02721-6>
  26. Gurunathan S, Kang MH, Jeyaraj M, Kim JH. Platinum nanoparticles enhance exosome release in human lung epithelial adenocarcinoma cancer cells (A549): oxidative stress and the ceramide pathway are key players. *Int J Nanomedicine.* 2021; 16: 515-538. Available in: <https://doi.org/10.2147/IJN.S291138>



## Síndrome de Stevens Johnson-necrólisis epidérmica tóxica

### *Stevens Johnson Syndrome-toxic epidermal necrolysis*

Dinora Desireé Chávez López,\* Delia Karina Maya Bautista,†  
Rosa Edith Gálvez Martínez,§ Amaury González Molina¶

**Citar como:** Chávez LDD, Maya BDK, Gálvez MRE, González MA. Síndrome de Stevens Johnson-necrólisis epidérmica tóxica. An Med ABC. 2022; 67 (2): 137-141. <https://dx.doi.org/10.35366/106029>

#### RESUMEN

El síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son enfermedades caracterizadas por extensa necrosis de la epidermis, y afección de mucosas; pertenecen a la reacción de hipersensibilidad tipo IV mediada por efectos inmunológicos. El objetivo es elaborar una revisión del tema a través de la presentación de un caso clínico de un infante con necrólisis epidérmica tóxica y así poder resaltar el valor de un diagnóstico y tratamiento oportuno en un paciente sin comorbilidades, lo que puede evitar complicaciones y secuelas a largo plazo. Se presenta el caso de un paciente de ocho años de edad que muestra dermatosis diseminada a todos los segmentos con máculas y pápulas eritematosas, algunas lesiones en diana con necrosis central que evolucionaron a ampollas con techo necrótico, otras zonas de denudación epidérmica alternado con eritema, porcentaje de afección de 70% de superficie corporal. Signo de Nikolsky positivo, afección de mucosa oral, en tratamiento previo con ibuprofeno y metamizol, penicilina y trimetoprima y sulfametoxazol. Se diagnostica síndrome de Stevens Johnson; se inicia gammaglobulina 2 mg/kg/día y gasas vaselinadas con favorable evolución. **Conclusión:** estas dermatosis son erupciones cutáneas raras y potencialmente fatales atribuidas con mayor frecuencia a reacciones adversas a los medicamentos, siendo el trimetoprima y sulfametoxazol una causa común, tal como es el caso de nuestro paciente.

**Palabras clave:** Farmacodermia, reacción adversa a fármacos, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

#### ABSTRACT

*Stevens Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis are characterized by extensive epidermis necrosis, with mucosal involvement, both result due to a type IV hypersensitivity reaction. The aim is review of both diseases by presenting a clinical case of an infant with toxic epidermal necrolysis, highlighting the importance of making a timely diagnosis and treatment in a previously healthy individual, preventing complications and long-term sequels. An 8-year-old male, presents with disseminated dermatosis characterized by erythematous macules, papules, and target lesions with necrotic center which evolved to blisters and areas of epidermal detachment and positive Nikolsky sign, involving 70% of body surface area. There was history of previous treatment with ibuprofen, metamizole, trimethoprim-sulfamethoxazole and penicillin. Stevens Johnson syndrome was diagnosed, treatment with intravenous immunoglobulin therapy (2 mg/kg/día) and petrolatum gauze dressings was initiated, with good response. **Conclusions:** These dermatological pathologies are rare cutaneous, potentially fatal diseases. They are usually related to previous pharmacologic treatment and use of trimethoprim-sulfamethoxazole is commonly found, like in this patient.*

**Keywords:** Farmacodermia, adverse drug reactions, Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis.

\* Dermatóloga pediatra. Hospital Star Médica Infantil Privado.

† Urgencióloga Pediatra Centro Médico ABC Santa Fe, Hospital Infantil de México «Federico Gómez», Ciudad de México.

§ Pediatra en Servicio de Pediatría. Centro Médico ABC Santa Fe.

¶ Neumólogo Pediatra y Servicio de Pediatría Centro Médico ABC Santa Fe, Ciudad de México.

Correspondencia:

Dra. Dinora Desireé Chávez López

E-mail: dyd\_13@hotmail.com

Recibido: 10/12/2020. Aceptado: 13/10/2021.



**Abreviaturas:**

IGIV = Inmunogammaglobulina intravenosa.  
NET = Necrólisis epidérmica tóxica.  
SSJ = Síndrome de Stevens Johnson.  
FASL = Ligando de Fas

**INTRODUCCIÓN**

El síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son enfermedades caracterizadas por una extensa necrosis de la epidermis, lo que conduce a la separación de áreas de la piel en la unión dermoepidérmica acompañada de afección de mucosas que pertenecen a la reacción de hiperSENSIBILIDAD tipo IV mediada por efectos inmunológicos. La enfermedad tiene un curso impredecible: una dermatosis inicialmente de apariencia benigna puede progresar rápidamente.<sup>1</sup>

El SSJ fue descrito por dos pediatras en 1922 (A.M. Stevens y F.C. Johnson) en la ciudad de Nueva York en dos niños en quienes la enfermedad fue condicionada por infección. EL SSJ y NET son parte del mismo espectro de enfermedades y tienen etiología similar.<sup>2,3</sup>

Hay pocos estudios epidemiológicos y prospectivos en la población pediátrica; sin embargo, un estudio en Estados Unidos reportó una incidencia de 6.3/100,000 para SSJ, 0.7/100,000 para SSJ/NET síndrome de superposición y de 0.5/100,000 para NET.<sup>1,3</sup>

Estas enfermedades se desencadenan principalmente por la exposición a un fármaco hasta en 80% de los casos. Hasta la fecha se han asociado más de 100 fármacos con SSJ y NET, entre los que se incluyen anticonvulsivos aromáticos, antibióticos, principalmente sulfonamida, allopurinol y antiinflamatorios no esteroideos derivados del oxicam.<sup>4,5</sup> Entre 20 y 25% se asocian a infecciones causadas por *Mycoplasma pneumoniae*, que está implicada como etiología especialmente en niños. Otros desencadenantes incluyen el virus de herpes simple, estreptococo, citomegalovirus, vacunas de virus vivos atenuados y vacunación contra difteria, tos ferina y tétanos.<sup>6,7</sup>

El diagnóstico oportuno y la detección temprana de complicaciones, el manejo por un equipo multidisciplinario de expertos y la terapia de inmunomodulación son parte de los pilares del tratamiento.<sup>2</sup>

Mostramos un caso clínico en el que un paciente sin factores de riesgo, con diagnóstico y tratamiento oportuno muestra una evolución favorable, lo que disminuye altos costos, estancia hospitalaria prolongada y potencial mortalidad.<sup>2</sup>

El objetivo es la revisión del tema a través de la presentación de un caso clínico de un infante con ne-

crólisis epidérmica tóxica y así poder resaltar el valor de un diagnóstico y tratamiento oportuno en un paciente sin comorbilidades que puede evitar complicaciones y secuelas a largo plazo.

**CASO CLÍNICO**

Se trata de paciente masculino de ocho años de edad sin antecedentes de importancia, quien acude a un hospital de la Ciudad de México por presentar una dermatosis diseminada a todos los segmentos que afecta todas las superficies, de predominio en tronco y extremidades superiores constituido por máculas y pápulas eritematosas a las 24 horas, tornándose purpúricas; se detectaron algunas lesiones en diaña con necrosis central que evolucionaron a ampollas con techo necrótico, otras zonas de denudación epidérmica alternada con eritema, con un porcentaje de afección de 70% de superficie corporal a su llegada al servicio de urgencias. Signo de Nikolsky positivo, afección de mucosa oral, infección conjuntival no supurativa de seis días de evolución, fiebre de hasta 41 °C y odinofagia; a su inicio tratada con ibuprofeno y metamizol, penicilina y trimetoprima



**Figura 1:** Paciente con extensas áreas de necrosis epidérmica, afección de mucosa oral y conjuntival.



Figura 2: Afección de 70% de superficie corporal.

y sulfametoxazol sin mejoría. A su llegada al servicio de urgencias presenta mal estado general, se realizan laboratorios de extensión PCR 4.98 VSG 53, plaquetas 348,000, leucocitos 6,600. El paciente fue valorado por el servicio de dermatología diagnosticando SSJ. Se transfiere a terapia intensiva instaurándose gammaglobulina 2 mg/kg/día y gasas vaselinadas. Durante su estancia en terapia intensiva hemodinámicamente estable, sin datos de bajo gasto, sin apoyo aminérgico, con adecuada evolución, enviado a su domicilio a los 15 días de su ingreso (*Figuras 1 y 2*).

## DISCUSIÓN

El SSJ y la NET son reacciones adversas. Se caracterizan por sensibilidad mucocutánea, erosiones hemorrágicas, eritema y desprendimiento epidérmico que se presenta como ampollas y áreas de piel denudada. NET y SSJ son dos extremos de un espectro de reacciones adversas cutáneas epidermolíticas severas.<sup>1,2,8</sup> Cuando el desprendimiento epidérmico es inferior a 10% del área de superficie corporal SSJ, cuando afecta a más de 30% se considera NET, y entre 10 y 30%, superposición SSJ/NET.<sup>3,9</sup>

La incidencia de SSJ y NET en la población general es de uno a dos casos por 1,000,000 respectivamente. Se sabe poco de la epidemiología en pacientes pediátricos con SSJ y NET.<sup>3</sup> Los niños de entre 11 y 15 años de edad tienen mayor incidencia, asimismo aumenta en SSJ/NET con la edad, probablemente es resultado del incremento de prescripciones y comorbilidades que modifica los efectos de los medicamentos.<sup>1</sup>

En relación a la etiología, se mencionan los antibióticos como sulfametoxazol-trimetoprima, tal como fue el caso de nuestro paciente; y los anticonvulsivantes como lamotrigina, fenobarbital y carbamazepina dentro de los más comunes.<sup>9,6,7</sup> Otras posibles causas no relacionadas con medicamentos son infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* y virus del herpes simple, vacunas y medio de contraste.<sup>9</sup>

Se han descrito varios factores de riesgo clínico, edad avanzada, susceptibilidad genética asociada a alelos HLA específicos y estados inmunocomprometidos.

Las manifestaciones cutáneas comienzan aproximadamente de siete a 21 días después del inicio del fármaco causante, mientras que la reexposición a un fármaco que previamente causó SSJ o NET puede producir cambios dentro de los dos días posteriores al inicio; por lo tanto, la identificación rápida de la droga infractora es una tarea importante y difícil. La retirada tardía del fármaco causante aumenta la mortalidad.<sup>4,10,11</sup>

Los síntomas iniciales son fiebre, mialgias, artralgias, disfagia, fotofobia, inyección conjuntival. Se conoce que mínimo deben estar afectadas dos mucosas.<sup>4,11</sup> Pueden presentarse erosiones, cubiertas por pseudomembranas en labios, mucosa oral, paladar y bordes laterales de la lengua.<sup>12</sup> En piel se observan máculas con centro purpúrico que cambian a vesículas y a ampollas. El signo de Nikolsky (sugestivo de esta entidad) consiste en hacer presión en el borde lateral de una lesión ampollosa desencadenando la separación de la epidermis; se presenta de tres a cinco días después y deja áreas de piel denudada. Las áreas afectadas son sensibles al tacto. La reepitelización comienza una semana después del inicio y puede durar tres semanas.<sup>3,11</sup>

Además de las manifestaciones mucocutáneas, la afectación sistémica se observa comúnmente en múltiples casos, incluyendo sepsis, shock séptico, hepatitis, disfunción renal e insuficiencia respiratoria.<sup>12</sup> Nuestro paciente no contaba con factores de riesgo; esto es consistente con la literatura, que sugiere que los niños en general tienen una tasa de mortalidad más baja en comparación con los adultos, ya que la mayoría de ellos no tienen comorbilidades.<sup>7</sup>

Teniendo en cuenta los resultados potencialmente fatales asociados a SSJ/NET, el tratamiento médico óptimo consiste en un diagnóstico precoz junto con la interrupción inmediata del fármaco causante y el inicio rápido de la atención de apoyo. El reemplazo de líquidos y electrolitos, cuidado de heridas, soporte nutricional, control del dolor y el monitoreo de infecciones son ejemplos de cuidados de apoyo que deben considerarse al tratar con estos pacientes.<sup>13,14</sup> Las terapias inmunosupresoras e inmunomoduladoras sugeridas para el tratamiento incluyen corticosteroides sistémicos, inmunoglobulinas intravenosas y ciclosporina. Sin embargo, su uso es controvertido, y ninguno se ha analizado de forma adecuada en estudios clínicos prospectivos y controlados, principalmente debido a la baja incidencia y la alta tasa de mortalidad de SSJ/NET.<sup>15</sup>

El mecanismo de beneficio de inmunogammaglobulina intravenosa (IGIV) en SSJ y NET se atribuye a su capacidad para disminuir el número de células NK y la liberación de granzima B, así como a su antagonismo de la apoptosis de queratinocitos mediada por Fas ligando. Las dosis más utilizadas de IGIV > 2 mg/kg se administran durante tres a cuatro días para reducir la mortalidad.<sup>7,15,16</sup> El uso de corticosteroides es controversial.<sup>15,16</sup>



**Figura 3:** Evolución del paciente un año después, únicamente manchas hipopigmentadas.

Las secuelas incluyen simblefaron, triquiasis, entropión, ojos secos y riesgo de ceguera corneal si las queratopatías persistentes no se abordan. La colocación temprana de membranas amnióticas ha demostrado un beneficio en la prevención de complicaciones oculares SSJ/NET.<sup>17</sup>

## CONCLUSIONES

El SSJ y la NET son erupciones cutáneas raras potencialmente fatales atribuidas con mayor frecuencia a reacciones adversas a los medicamentos, siendo el trimetoprima-sulfametoxazol una causa común, tal como el caso de nuestro paciente. La identificación inmediata y la eliminación de los posibles agentes causales es una parte clave del tratamiento; como se menciona en la literatura, los niños tienden a desarrollar menos complicaciones porque tienen menos factores de riesgo. En este artículo presentamos el caso de un niño con una gran afección en la superficie corporal, únicamente tratado con gammaglobulina 2 mg/kg/día, sin requerir manejo quirúrgico, por lo que en estos pacientes sin factores de riesgo se sugiere no manipular las lesiones, mantener hidratada la piel y evitar sobreinfecciones. Nuestro paciente tuvo una adecuada evolución, logrando ser enviado a su domicilio en 16 días, sin altos costos de hospitalización. En la *Figura 3* se muestra su evolución un año después, sin presentar secuelas a largo plazo.

## REFERENCIAS

1. Liotti L, Caimmi S, Bottau P, Bernardini R, Cardinale F, Saretta F et al. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Acta Biomed.* 2020; 90 (3-S): 52-60. Available in: <https://doi.org/10.23750/abm.v90i3-S.8165>
2. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Paller AS, Silverberg JI. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J Am Acad of Dermatol.* 2017; 76 (5): 811-817. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.024>
3. Del Pozzo-Magaña BR, Lazo-Langner A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a literature review of current treatments. *EMJ Dermatol.* 2016; 4 (1): 83-89.
4. Das S, Ramkumar R. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *IPJD.* 2018; 19 (1): 9-14. Available in: [https://doi.org/10.4103/ijpd.IJPD\\_120\\_17](https://doi.org/10.4103/ijpd.IJPD_120_17)
5. Alerhand S, Casella C, Koyfman A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the pediatric population. *Pediatr Emerg Care.* 2016; 32 (7): 472-476. Available in: <https://doi:10.1097/PEC.0000000000000840>
6. Miliszewski MA, Kirchhof MG, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an analysis of triggers and implications for improving prevention. *Am J Med.* 2016; 129 (11): 1221-1225. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.03.022>

7. Sibbald C, Puttermann E, Micheletti R, Treat J, Castelo-Soccio L. Retrospective review of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis cases at a pediatric tertiary care institution. *Pediatr Dermatol.* 2020; 37 (3): 461-466. Available in: <https://doi.org/10.1111/pde.14118>
8. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 39 (5): 1-11. Available in: [10.1186/1750-1172-5-39](https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-39)
9. Carrasquillo OY, Santiago-Vazquez M, Cardona R, Cruz-Manzano M, Figueroa LD. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective descriptive study. *Int J Dermatol.* 2019; 58 (11): 1293. Available in: [10.1111/ijd.14493](https://doi.org/10.1111/ijd.14493)
10. Chu-Chi L, Chun-Bing C, Chuang-Wei W, Shuen-Iu H, Wen-Hung C. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: risk factors, causality assessment and potential prevention strategies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020; 16 (4): 373-387. Available in: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1740591>
11. Zhang AJ, Nygaard RM, Endorf FW, Hylwa SA. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: retrospective review of 10-year experience. *Int J Dermatol.* 2019; 58 (9): 1069-1077. Available in: <https://doi.org/10.1111/ijd.14409>
12. Shi T, Chen H, Huang L, Fan H, Yang D, Zhang D et al. Fatal pediatric Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Three case reports. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (12): e19431. Available in: [10.1097/MD.00000000000019431](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019431)
13. Lalosevic J, Nikolic M, Gajic-Veljic M, Skiljevic D, Medenica L. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a 20-year single-center experience. *Int J Dermatol.* 2014; 54 (8): 978-984. Available in: <https://doi.org/10.1111/ijd.12702>
14. Lerch M, Mainetti C, Beretta - Piccoli BT, Harr T. Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018; 54 (1): 147-176. Available in: <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8654-z>
15. McPherson T, Exton L, Biswas S, Creamer D, Dziewulski P, Newell L et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. *Br J Dermatol.* 2019; 181 (1): 37-54. Available in: <https://doi.org/10.1111/bjd.17841>
16. Huang Y, Li Y, Chen T. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2012; 167 (2): 424-432. Available in: [10.1111/j.1365-2133.2012.10965.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10965.x)
17. Ahmad MS, Frank GS, Hink EM, Palestine AG, Gregory DG, McCourt EA. Amniotic membrane transplants in the pediatric population. *J AAPOS.* 2017; 21 (3): 215-218. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2017.04.002>



## Síndrome de Prune-Belly y aplasia ungueal

### *Prune belly syndrome and nail aplasia*

Eric Emilio Vázquez Camacho,\* Gregory Torres Palomino,†  
Patricia Grether González,§ Montserrat Malfavón Farías†

**Citar como:** Vázquez CEE, Torres PG, Grether GP, Malfavón FM. Síndrome de Prune-Belly y aplasia ungueal. An Med ABC. 2022; 67 (2): 142-147. <https://dx.doi.org/10.35366/106030>

#### RESUMEN

El síndrome de Prune-Belly es una enfermedad congénita definida por una tríada clásica que incluye alteraciones de la musculatura abdominal, anomalías del tracto urinario y criptorquidia bilateral en hombres. El objetivo de este artículo es documentar un caso diagnosticado al momento del nacimiento, el cual presentó diagnóstico de obstrucción urinaria baja a las 17 semanas de gestación secundario a megavejiga fetal de  $5.7 \times 5.8 \times 5.2$  cm y recibió tratamiento con ablación láser de valvas uretrales. Al momento del nacimiento presentó hallazgos clínicos compatibles con el síndrome de Prune-Belly así como pie equino varo izquierdo con aplasia ungueal de segundo al quinto ortejo ipsilateral. Algunos pacientes presentan manifestaciones extragenitourinarias a nivel cardiopulmonar, gastrointestinal, esquelético o neurológico; sin embargo, hasta donde sabemos, no se ha publicado ningún caso con anomalías cutáneas como la aplasia ungueal. Aunque es un cuadro clínico que reporta una muy baja mortalidad, sus consecuencias son diversas para la salud y calidad de vida de los infantes. Se revisará la etiología, clínica, signos de sospecha, tratamientos conocidos y pronóstico del producto.

**Palabras clave:** Síndrome de Prune-Belly, aplasia ungueal, megavejiga fetal.

#### ABSTRACT

*Prune-Belly syndrome is a congenital disease defined by a classic triad that includes abdominal muscle abnormalities, urinary tract abnormalities, and bilateral cryptorchidism in men. The objective of this article is to document a case diagnosed at birth, which presented diagnosis of lower urinary obstruction at 17 weeks of gestation secondary to fetal megabladder of  $5.7 \times 5.8 \times 5.2$  cm and received treatment with laser ablation of urethral valves. At the time of birth, he presented clinical findings compatible with the Prune-Belly syndrome as well as a left clubfoot with nail aplasia of the 2nd to 5th ipsilateral toe. Some patients present extra-genitourinary manifestations at the cardiopulmonary, gastrointestinal, skeletal or neurological level, however, to our knowledge, no case with skin abnormalities such as nail aplasia has been published. Although it is a syndrome that reports a very low mortality, its consequences are diverse for the health and quality of life of infants. The etiology, symptoms, signs of suspicion, known treatments and prognosis of the product will be reviewed.*

**Keywords:** *Prune-Belly syndrome, nail aplasia, fetal megabladder.*

#### Abreviaturas:

SPB = Síndrome de Prune-Belly.

UCIN = Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

#### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Prune-Belly (SPB) es una rara condición caracterizada por la ausencia congénita o de-

\* Ginecología y Obstetricia. Biología de la Reproducción Humana.

† Pediatría y Neonatología.

§ Genética Médica.

† Médico residente de tercer año de Ginecología y Obstetricia.

Correspondencia:

Montserrat Malfavón Farías

E-mail: montse.malfavon@gmail.com



ficiencia de la musculatura abdominal, criotorquidia bilateral, y anomalías del tracto genitourinario incluyendo megavejiga, megauretra, hidroureteronefrosis y displasia renal.<sup>1,2</sup> La eliminación deficiente de la orina puede conducir a oligohidramnios, hipoplasia pulmonar y síndrome de Potter.<sup>3</sup>

Se considera un reto tanto para los urólogos como para los cirujanos pediatras por la baja prevalencia de la enfermedad. La información que se tiene hasta el día de hoy sobre el síndrome se ha descrito principalmente en reportes de casos o pequeñas series de casos, lo que hace difícil el tratamiento y el seguimiento de los resultados a largo plazo en estos pacientes.

Se estima que la incidencia en los Estados Unidos es de aproximadamente 3.8 casos por 100,000 nacidos vivos, siendo hasta 20 veces más frecuente en varones. La incidencia en gemelos es cuatro veces mayor siendo de 12.2 por 100,000 nacidos vivos.<sup>3</sup> Las mujeres representan < 5% de los casos y se presentan con deficiencia de la pared abdominal y alteraciones del tracto urinario, pero sin anomalías gonadales.<sup>1</sup>

El diagnóstico por lo general es clínico al momento del nacimiento o en edades tempranas por las características típicas de la enfermedad, aunque también se puede hacer diagnóstico prenatal dependiendo de los hallazgos por ultrasonido. La ecografía prenatal es una herramienta muy útil en el diagnóstico de las malformaciones fetales y en la valoración pronóstica de la función renal en caso de verse comprometida. Aunque se pueden visualizar ya los riñones y la vejiga en un feto normal desde el primer trimestre, la ecografía más informativa es la que se realiza en el segundo trimestre, habitualmente hacia las semanas 20-22 de gestación.<sup>4</sup>

La gravedad de la displasia renal, las anomalías del tracto urinario y la presencia de hipoplasia pulmonar son las características principales que determinarán el resultado final entre los pacientes con SPB. Estas anomalías pueden dar lugar a episodios recurrentes de infecciones del tracto urinario, urosepsis, grados variables de insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria y otras manifestaciones del trastorno.<sup>1</sup>

Los pacientes por lo regular requieren múltiples procedimientos reconstructivos durante la infancia incluyendo orquidopexia bilateral, reconstrucción del tracto urinario y abdominoplastia.<sup>5</sup> El manejo a largo plazo sigue siendo controversial, pero el manejo inicial va dirigido a la estabilización cardiopulmonar y drenaje vesical.

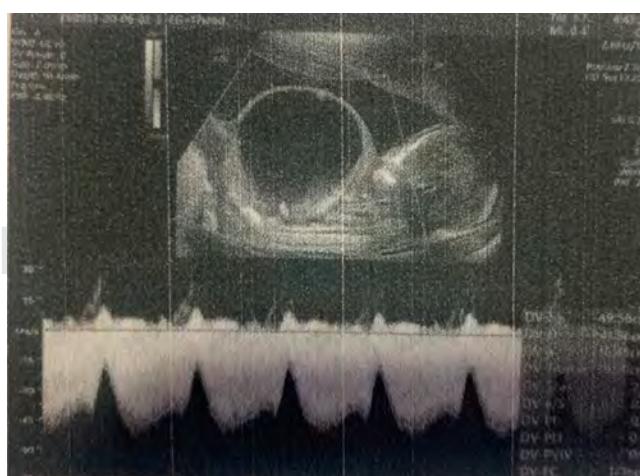
Existe una gran variabilidad en la expresión clínica de la enfermedad y casi la mitad de los pacientes

pueden presentar anomalías extragenitourinarias con manifestaciones cardiopulmonares, gastrointestinales, musculoesqueléticas o neurológicas;<sup>5</sup> sin embargo, hasta donde sabemos, éste es el primer caso con aplasia ungueal publicado en la literatura.

## CASO CLÍNICO

Paciente primigesta de 29 años, con hipotiroidismo controlado como único antecedente médico de importancia. Refiere haber recibido adecuado control prenatal, con ingesta de multivitamínicos, ácido fólico y ácido acetilsalicílico 100 mg desde inicios tempranos de la gestación. Asimismo, se diagnosticó diabetes gestacional a las 25 semanas de gestación, la cual se manejó con tratamiento nutricional. Se le realiza ultrasonido a las 12.5 semanas de gestación de primer trimestre reportando tamaño vesical de 9.4 mm (arriba de lo esperado) (*Figura 1*), con dilatación pielocalicial en ambos riñones. A las 16 semanas de gestación acude a control donde se diagnostica obstrucción urinaria baja con megavejiga fetal de 5.7 × 5.8 × 5.2 cm (*Figura 2*), motivo por el cual se envía a cirugía fetal para tratamiento. Se realiza amniocentesis con reporte de cariotipo 46 XY, sin anomalías numéricas ni estructurales.

A las 17.5 semanas de gestación se realiza ablación láser transvesical de valvas uretrales posteriores sin complicaciones. Posteriormente se observa en ultrasonidos de seguimiento, disminución del tamaño vesical con función renal conservada y líquido amniótico dentro de parámetros normales para edad gestacional.



**Figura 1:** Ultrasonido obstétrico a las 12.5 semanas de gestación que revela tamaño vesical de 9.4 mm.



**Figura 2:** Ultrasonido a las 16 semanas de gestación con megavejiga fetal de 5.7 x 5.8 x 5.2 cm. **A)** corte transversal. **B)** Corte sagital.

A las 25 semanas de gestación inicia con actividad uterina irregular, pero dolorosa, por lo que se mantuvo en tratamiento uteroinhibidor con nifedipino 10 mm cada ocho horas y salbutamol 2 mm cada ocho horas. Recibió esquema de maduración pulmonar a las 28 semanas de gestación. Ya con 30.2 semanas de gestación, ingresa a nuestra unidad por gastroenteritis infecciosa con intolerancia a la vía oral y deshidratación moderada. Durante su internamiento recibió manejo antibiótico así como reposición hidroelectrolítica con adecuada respuesta. Posteriormente, durante el mismo internamiento, inició con actividad uterina regular y dolorosa, por lo que se administró nuevamente esquema de maduración pulmonar y se dio manejo uteroinhibidor con orciprenalina intravenosa y nifedipino. Teniendo 32.6 semanas de gestación, se decide interrupción del embarazo vía abdominal secundario a proba-

ble corioamnionitis subclínica y amenaza de parto pretérmino no remitida, previa administración de sulfato de magnesio para neuroprotección fetal, se obtuvo recién nacido masculino pretérmino, grande para edad gestacional con peso de 2,210 gramos y 43 cm de talla.

Ingresó a la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN) por presentar dificultad respiratoria, y para abordaje y manejo de prematuridad. Durante su estancia en la UCIN recibió tratamiento antibiótico con cefotaxima y ampicilina por corioamnionitis materna e interconsulta al servicio de nefrología, urología e infectología pediátrica y genética.

A la exploración física, se observó presencia de reflejos pupilares normales, tórax y área cardiaca normales, abdomen grande, en forma de batracio, blando, con piel redundante y laxa, con bajo tono muscular y masa palpable en mesogastrio que llega hasta el ombligo, de bordes irregulares (*Figura 3*). Genitales fenotípicamente masculinos con criptorquidia bilateral. Presencia de pie equino varo izquierdo, ausencia ungueal de la segunda a la quinta falange del mismo pie (*Figura 4*) y disminución generalizada del tono muscular.

Durante su primer día de vida se realizó ultrasonido de vías urinarias, donde se observó uretero-hidronefrosis izquierda. Posteriormente, se realizó un ultrasonido de pared abdominal, el cual reportó músculos rectos abdominales presentes y ultrasonido inguinal y escrotal con testículo derecho de localización intraabdominal adyacente al lóbulo hepático derecho. Testículo izquierdo localizado en fosa iliaca izquierda.



**Figura 3:** Recién nacido en el que se observa abdomen grande, en forma de batracio, blando, con piel redundante y laxa.



**Figura 4:** Presencia de pie equino varo izquierdo, ausencia ungueal de la segunda a la quinta falange del mismo pie.

Como parte del manejo, se realizó vesicostomía Blocksonel y gammagrama renal (*Figura 5*), donde se observa función depuradora tubular global severamente disminuida, asimétrica por menor función del riñón derecho. Riñón derecho con función depuradora severamente disminuida con leve retención pielocalcial y en uretero distal que responde adecuadamente al diurético sin datos de obstrucción. Riñón izquierdo con función moderadamente disminuida, de tamaño aumentado con datos de hidronefrosis, estasis y ectasia pielocalcial sin datos de obstrucción.

Debido a los múltiples hallazgos, algunos inesperados como el pie equino varo en ausencia de oligohidramnios así como la aplasia ungueal, se solicitó un exoma completo con variaciones en el número de copias (CNVs), en el que no se detectó ninguna variante (mutación) relacionada con el padecimiento.

Durante su internamiento se mantuvo con mejoría en la función renal, y a los 37 días de vida se dio de alta para seguimiento por consulta externa.

## DISCUSIÓN

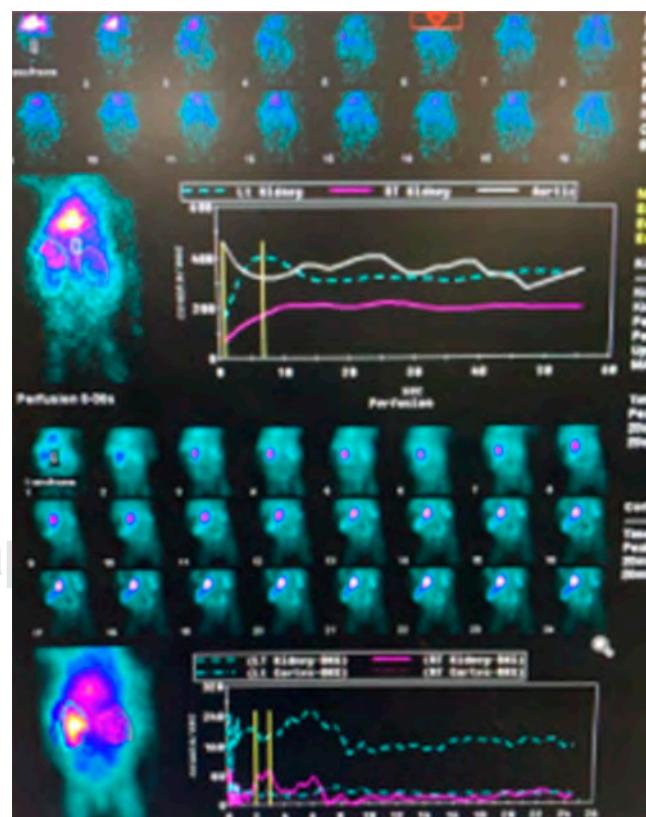
Las malformaciones congénitas del riñón y del trato urinario son una de las anomalías que con más frecuencia se identifican en ecografía prenatal y la causa principal de enfermedad renal terminal en la infancia.<sup>4-6</sup>

La obstrucción baja del trato urinario fetal se basa clásicamente en la identificación ultrasonográfica de una vejiga dilatada, dilatación ureteral, hidronefrosis y uretra posterior dilatada (que se observa como el «signo del ojo de la cerradura») en un feto

masculino. La causa más común es la presencia de valvas de la uretra posterior; sin embargo, existen otras causas que pueden presentar un cuadro similar como la atresia o estenosis uretral, el SPB y en fetos femeninos una anomalía cloacal.<sup>7</sup>

Los hallazgos clínicos al nacimiento de megavejiga, criotorquidia e hipoplasia muscular abdominal fueron consistentes con el diagnóstico de SPB, además se observó pie equino varo que se ha reportado en aproximadamente 20% de los casos;<sup>8</sup> sin embargo, hasta donde sabemos, la aplasia ungueal o anotiquia en los ortejos segundo al quinto del pie afectado por equino varo no ha sido publicada con anterioridad.

La etiología del SPB se desconoce, la mayoría de los casos son esporádicos; sin embargo, en algunos casos se ha observado recurrencia. En este caso, se intentó descartar alguna anomalía genética conocida al realizar un exoma completo con variaciones en el número de copias (CNVs). Sin embargo, esto no significa que no tenga un fondo genético, sólo indica que, en el caso a comentar, no presenta ninguna variante genética conocida hasta hoy que se relacione con su patología.



**Figura 5:** Gammagrama renal.

La teoría más convincente hasta ahora comprende una alteración a nivel del tracto genitourinario, los testículos y la musculatura de la pared abdominal que se produce como resultado directo de un desarrollo anormal en la embriogénesis temprana. Esta teoría, conocida como la «teoría de la detención mesodérmica», explica una alteración del desarrollo mesenquimatoso entre la sexta y décima semana de gestación.<sup>2,3</sup>

El estudio de cariotipo normal y el de exoma clínico con análisis de variantes en el número de copias (CNVs) sin alteraciones permite descartar un amplio número de condiciones genéticas conocidas; sin embargo, no es suficiente para descartar alteraciones genéticas en otros niveles.

La implementación del ultrasonido obstétrico ha ayudado a que el diagnóstico prenatal sea la forma más frecuente de presentación del SPB. A pesar de que el diagnóstico se ha reportado desde las semanas 11-12 de gestación, los hallazgos clásicos como hidroureteronefrosis, megavejiga, circunferencia de la pared abdominal irregular y/o oligohidramnios no pueden identificarse, sino en etapas más avanzadas de la gestación o postnatales.<sup>2,9</sup>

En la actualidad no existen guías o consensos sobre el manejo de estos pacientes debido a la rareza y amplio espectro de severidad de la enfermedad. Sin embargo, el desarrollo de intervenciones quirúrgicas intrauterinas ha hecho posible el tratamiento de uropatía obstructiva en fetos con diagnóstico temprano mejorando el pronóstico postnatal.<sup>10</sup>

En este caso, el feto presentaba un caso compatible con obstrucción urinaria baja secundaria a valvas uretrales y cariotipo sin anormalidades. El tratamiento que se ha propuesto en los diferentes casos publicados tiende a la individualización. Se han realizado procedimientos endoscópicos con ablación de las valvas con asas de resección convencionales o mediante láser Holmium, resecciones segmentarias con uretero-ureterostomías, entre otras, dependiendo de la localización de la obstrucción.<sup>11-13</sup>

El tratamiento quirúrgico después del nacimiento incluye abdominoplastia, orquidopexia bilateral y tratamiento de las malformaciones urinarias.<sup>10</sup>

El tratamiento debe adaptarse a cada individuo, logrando un equilibrio entre la intervención temprana y los efectos no deseados para mejorar la supervivencia y limitar las secuelas. El objetivo principal del tratamiento va enfocado en preservar la función renal.<sup>10,14</sup>

A pesar del tratamiento, el pronóstico de la función renal a largo plazo es incierto. De hecho, hasta

1/3 de los pacientes desarrollarán falla renal secundaria a displasia renal, nefropatía obstructiva o pielonefritis recurrente.<sup>15</sup>

## CONCLUSIONES

El SPB se debe considerar en caso de identificar: oligohidramnios, hallazgos compatibles con obstrucción baja del sistema urinario y ausencia de musculatura abdominal. El diagnóstico temprano no sólo ayuda a planear un manejo multidisciplinario del recién nacido en un centro de tercer nivel, sino que en algunos casos puede dar la opción a una terminación voluntaria temprana del embarazo en caso de ser solicitado.

A pesar de los avances en la atención urológica para los con niños con SPB, esta condición sigue estando asociada con una alta mortalidad perinatal, probablemente relacionada con la prematuridad y las complicaciones pulmonares asociadas. Como en la mayoría de las anomalías congénitas complejas, la clave en el tratamiento del SPB es un manejo multidisciplinario, tratando de individualizar cada caso.

Es posible que el hallazgo de aplasia ungueal en cuatro ortejos del pie con deformidad de equinovaro se encuentre asociado al SPB; sin embargo, es necesario identificar más casos para delinear mejor las diversas condiciones clínicas agrupadas en el llamado SPB.

## REFERENCIAS

1. Routh JC, Huang L, Retik AB, Nelson CP. Contemporary epidemiology and characterization of newborn males with prune belly syndrome. *Urology*. 2010; 76 (1): 44-48.
2. Arlen AM, Nawaf C, Kirsch AJ. Prune belly syndrome: current perspectives. *Pediatr Health Med Ther*. 2019; 10: 75-81.
3. Woods AG, Brandon DH. Prune belly syndrome: a focused physical assessment. *Adv Neonatal Care*. 2007; 7 (3): 132-143.
4. Domínguez LM, Álvarez FÁO. Manejo de las anomalías renales del tracto urinario detectadas por ecografía prenatal. *Uropatías obstructivas. Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2014; (1): 225-239.
5. Seidel NE, Arlen AM, Smith EA, Kirsch AJ. Clinical manifestations and management of prune-belly syndrome in a large contemporary pediatric population. *Urology*. 2015; 85 (1): 211-215.
6. Farrugia MK. Fetal bladder outflow obstruction: interventions, outcomes and management uncertainties. *Early Hum Dev*. 2020; 150: 105189.
7. Grimsby GM, Harrison SM, Granberg CF, Bernstein IH, Baker LA. Impact and frequency of extra-genitourinary manifestations of prune belly syndrome. *J Pediatr Urol*. 2015; 11 (5): 280.e1-280.e6.
8. Chen L, Cai A, Wang X, Wang B, Li J. Two- and three-dimensional prenatal sonographic diagnosis of prune-belly syndrome. *J Clin Ultrasound*. 2009; 38 (5): 279-282.

9. Achour R, Bennour W, Ksibi I, Cheour M, Hamila T, Hmid RB et al. Prune belly syndrome: approaches to its diagnosis and management. *Intractable Rare Dis Res.* 2018; 7 (4): 271-274.
10. Montoya-Chinchilla R, Guirao-Piñera MJ, Nortes-Cano L. Valvas ureterales: revisión de la literatura y descripción de 4 nuevos casos. *An Pediatría.* 2014; 80 (1): 51-54.
11. Alvarado G, García S, Garrido R. Valvas ureterales congénitas. Informe de dos casos. *Acta Pediatr Mex.* 2009; 30 (3): 133-136.
12. Singh SK, Wadhwa P. Ablation of diaphragmatic annular ureteral valve with holmium laser. *Int Urol Nephrol.* 2006; 38 (1): 157-159.
13. Zugor V, Schott GE, Labanaris AP. The Prune Belly syndrome: urological aspects and long-term outcomes of a rare disease. *Pediatr Rep.* 2012; 4 (2): e20.
14. Diao B, Diallo Y, Fall PA, Ngom G, Fall B, Ndoye AK et al. Syndrome de Prune Belly: aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. *Prog Urol.* 2008; 18 (7): 470-474.
15. Hassett S, Smith GH, Holland AJA. Prune belly syndrome. *Pediatr Surg Int.* 2012; 28 (3): 219-228.



## Estenosis hipertrófica pilórica de presentación tardía

### *Late-onset of hypertrophic pyloric stenosis*

Olivia Eloísa Ortiz Ramírez,\* Martha Aurora Sandoval García,†  
Octavio Rodríguez Wyler López,§ Denisse Crespo Smith¶

**Citar como:** Ortiz ROE, Sandoval GMA, Rodríguez WLO, Crespo SD. Estenosis hipertrófica pilórica de presentación tardía. An Med ABC. 2022; 67 (2): 148-151. <https://dx.doi.org/10.35366/106031>

#### RESUMEN

La estenosis hipertrófica de píloro es una causa quirúrgica común de vómito en la edad pediátrica. Su etiología aún no está bien definida. Surge del crecimiento o hipertrofia del músculo del píloro que ocasiona una oclusión luminal parcial o completa. Se presenta en bebés de dos a ocho semanas de vida. Rara vez se observa en niños mayores de un año. Clínicamente se observa en un recién nacido o lactante menor con un cuadro de obstrucción de salida del estómago con vómitos en proyectil inmediatos, no biliares y datos de deshidratación. Como objetivo presentamos el caso de un niño de dos años ocho meses de edad con estenosis hipertrófica de píloro que se resolvió quirúrgicamente. Pediatras de primer contacto deben tomar en cuenta este diagnóstico dentro del abordaje de un cuadro de obstrucción de salida gástrica, incluso si se trata de niños mayores.

**Palabras clave:** Estenosis, píloro, hipertrofia, obstrucción gástrica.

#### INTRODUCCIÓN

La estenosis hipertrófica del píloro (EHP) fue descrita por primera vez en 1646, siendo posteriormente presentada por Harald Hirschsprung en 1888, quién

#### ABSTRACT

*Hypertrophic pyloric stenosis is a common surgical cause of vomiting in infants. Its etiology is not yet well defined. It arises from the growth or hypertrophy of the pylorus muscle causing partial or complete luminal occlusion. It occurs in babies 2-8 weeks old. It is rarely seen in older children. Clinically, it presents as a newborn or infant with a gastric outlet obstruction with immediate, non-biliary vomiting and evidence of dehydration. We present the case of a 2-year-8-month-old male with hypertrophic pyloric stenosis that was surgically resolved. First-contact pediatricians should be aware of this diagnosis in the approach of gastric outlet obstruction, even in older children.*

**Keywords:** Stenosis, pyloric, hypertrophy, gastric outlet obstruction.

contribuyó en la caracterización clínica y patogénesis de la enfermedad.<sup>1</sup> En ese entonces, el tratamiento de elección era médico debido a la alta mortalidad de la cirugía. En 1912 Wilhelm Conrad Ramstedt modificó la forma de realizar la cirugía de manera exitosa,

\* Gastroenterología pediátrica. Grupo Pediátrico de Santa Fe S.C.

† Pediatría. Grupo Pediátrico de Santa Fe. S.C.

§ Pediatría y Cirugía pediátrica. Grupo Pediátrico de Santa Fe S.C.

¶ Pediatría y Neonatología.



la cual ha perdurado hasta hoy en día sin variaciones.<sup>1,2</sup> Aún no se conoce la causa de la EHP, siendo la etiología multifactorial.<sup>3,4</sup>

En pacientes con EHP, la porción pilórica del estómago se encuentra anormalmente gruesa, resultando un engrosamiento y elongación del canal pilórico. Esto se produce después del nacimiento generando una obstrucción gástrica que ocasiona una dilatación, hipertrofia e hiperperistalsis compensatoria del estómago.<sup>4</sup> Como resultado, los pacientes presentan un cuadro de vómito en proyectil, no biliar, entre las dos y seis semanas de vida, siendo el pico entre las semanas tres y cinco. Debido al vómito también se asocia a una alcalosis metabólica hipoclorémica hipocalémica.<sup>1,4</sup>

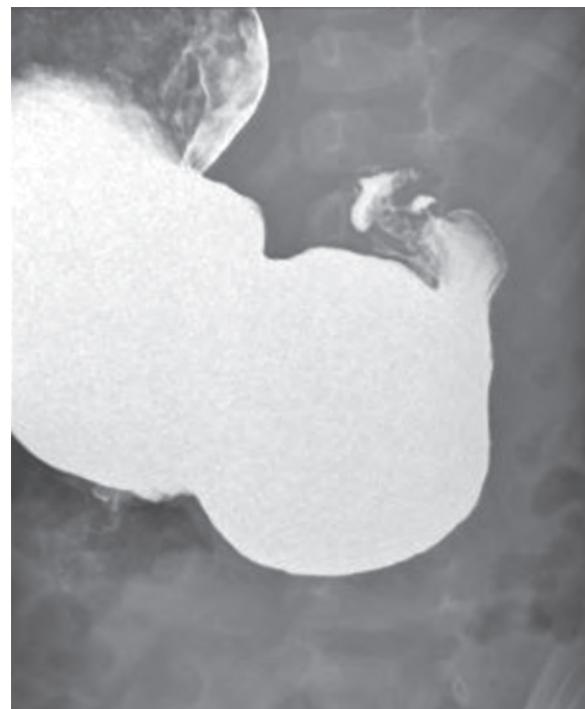
La incidencia es de 1.5 a tres por cada 1,000 nacidos vivos y por lo general se presenta en la edad neonatal. Se han reportado algunos casos de EHP en adolescentes, incluso en adultos;<sup>5,6</sup> sin embargo, existen pocos casos de EHP en niños mayores de un año.<sup>5</sup>

### CASO CLÍNICO

Se trata de un preescolar masculino de dos años ocho meses de edad previamente sano, con antecedente de haber tenido un cuadro de gastroenteritis (vómitos y diarrea) que ameritó tratamiento con nitazoxanida tres semanas previas a su ingreso. Posteriormente presentó vómitos de contenido gástrico en ocho ocasiones, no biliares, hiporexia, ataque al estado general y somno-



**Figura 1:** Serie esófago gastroduodenal. Distensión de cámara gástrica con aspecto hipotónico con peristalsis de lucha.



**Figura 2:** Serie esófago gastroduodenal.

Cámara gástrica distendida, cuando se logra vaciamiento, el piloro es corto y permite paso continuo, pero lento de material de contraste.

lencia, motivo por el cual acudió a urgencias. A la exploración física con frecuencia cardiaca de 117 lmp, frecuencia respiratoria 24 latidos por minuto, tensión arterial 90/55 mmHg, temperatura 36 °C, peso 12.2 kg y talla 93 cm. Se encontró activo, irritable, con mucosa oral parcialmente hidratada, sin compromiso cardiopulmonar, abdomen blando depresible sin dolor, con peristalsis normal y timpanismo en mesogastrio, con datos de deshidratación leve que ameritó hidratación intravenosa y antiemética (ondasetrón) intravenoso.

Laboratorios: biometría hemática con hemoglobina 12.1 g/dL, volumen corpuscular medio 83.8 fl, hemoglobina corpuscular media 27.5 pg, concentración hemoglobina corpuscular media 33%, plaquetas 430,000, leucocitos 14,300, segmentados 35%, linfocitos 60%, monocitos 4%, eosinófilos 1%. Química sanguínea: glucosa 85 mg/dL, creatinina 0.5 mg/dL, transaminasa glutámico-oxalacética (TGO) 34 u/L, transaminasa glutámico-pirúvica (TGP) 18 u/L, gama glutamiltransferasa 11 u/L, fosfatasa alcalina 207 u/L, bilirrubina total 0.2 mg/dL, bilirrubina directa 0.1 mg/dL, bilirrubina indirecta 0.1 mg/dL, proteínas totales 6.4 g/dL, albúmina 4.3 g/dL, sodio 138 meq/L, potasio 3.7 meq/L, cloro 94 meq/L, proteína c reactiva 0.06 mg/dL. Examen general de orina normal. Panel dia-

rrreico FilmArray negativo. Gasometría: pH 7.36, PaO<sub>2</sub> 145 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 33.7 mmHg, HCO<sub>3</sub> 19.1 mEq/L, CO<sub>2</sub>t 20.2 mEq/L, saturación 100%.

Durante su estancia hospitalaria y después de la rehidratación intravenosa presentó intolerancia a la vía oral tanto a dieta líquida como a dieta blanda con vómitos de contenido gástrico en abundante cantidad. Se inició metoclopramida a 0.15 mg/kg dosis intravenosa. Se solicitaron estudios de imagen.

La radiografía de abdomen reveló abundante gas y residuo alimentario en cámara gástrica con abundante material de residuo y gas intestinal en marco cólico. Se realizó un enema evacuante sin presentar cambio en su sintomatología.

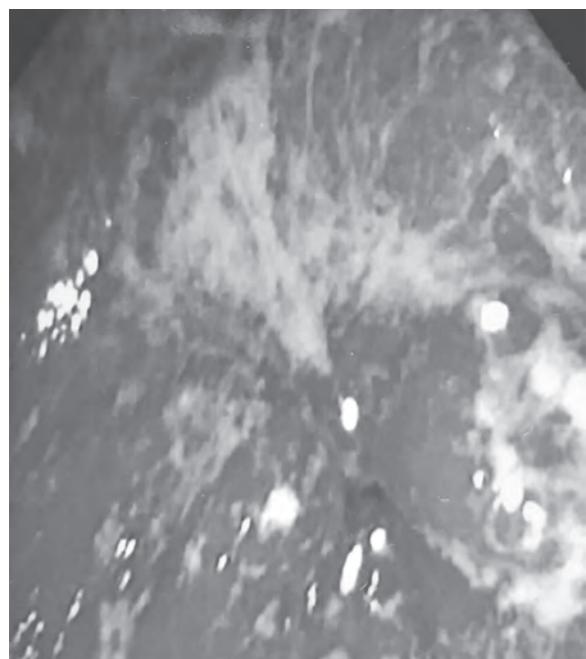
Se realizó una serie esófago gastroduodenal que mostró distensión importante de la cámara gástrica con aspecto hipotónico con peristalsis de lucha (*Figura 1*), retardo del material de contraste a través del piloro. Cuando se logra el vaciamiento, el piloro se mostró corto y con paso continuo del material de contraste sin modificar su forma (*Figura 2*).

De acuerdo a este resultado, se solicitó un ultrasonido abdominal para medición de piloro (*Figura 3*). El piloro se mostró con un grosor muscular máximo de 5 mm y una longitud de 20 mm. En tiempo real se observó apertura de canal pilórico y peristalsis gástrica anterógrada activa. No se logró evidenciar estenosis pilórica por este medio.

A pesar de la indicación de un procinético (metoclopramida) continuó presentando de uno a dos vómitos al día de contenido gástrico, postprandiales



**Figura 3:** Ultrasonido abdominal en una región. Piloro con grosor muscular máximo de 5 mm y longitud de 20 mm.



**Figura 4:** Endoscopia. Antro con piloro cerrado, engrosado sin movilidad.

y en abundante cantidad; asimismo se agregó en la exploración física la visualización de ondas antiperistálticas (de lucha) desde el hipocondrio izquierdo hacia el epigastrio. Por tal motivo, se realizó una panendoscopia, se observó el estómago muy dilatado con restos alimentarios en fondo, ameritando lavar la región para poder visualizar antro gástrico. Se observó un piloro pequeño, engrosado, sin apertura ni movilidad (*Figura 4*). No fue posible el paso del endoscopio de 9.8 mm ni del endoscopio neonatal. Se logró pasar pinza de biopsia, aproximadamente 2 cm posterior a la entrada del piloro. Se diagnostica estenosis pilórica. El reporte de histopatología descartó *Helicobacter pylori*, patología alérgica, inflamatoria y eosinofílica. Fue valorado por cirugía pediátrica.

Por abordaje transverso supraumbilical derecho se exteriorizó la región antropilórica encontrando una oliva de 2 cm de longitud por 1.5 cm de ancho (*Figura 5*). Por la edad del paciente se decidió realizar una piloroplastia extendiendo la incisión hasta el duodeno con plastia transversal, verificando ausencia de fuga a través de una sonda nasogástrica.

El paciente presentó un postoperatorio sin complicaciones, completó cinco días de ayuno y adecuada tolerancia a la vía oral con dieta blanda. Los síntomas fueron resueltos y hasta la fecha continúa asintomático.

## DISCUSIÓN

La obstrucción de tracto salida gástrica en niños puede resultar de lesiones obstructivas en estómago distal, piloro o duodeno proximal. La causa más común es la estenosis hipertrófica de piloro de la infancia.<sup>5</sup> También existe una entidad rara que se llama obstrucción de tracto de salida gástrica primaria adquirida,<sup>5,6</sup> cuya característica más importante es la presencia de un piloro normal y la ausencia de hipertrrofia muscular.<sup>5,6</sup>

La EHP es rara después del año de edad. Una serie lo define como estenosis hipertrófica de piloro de presentación tardía.<sup>5</sup> Se describe de etiología desconocida y como hallazgo principal una hipertrofia muscular severa del músculo pilórico y obstrucción del canal pilórico, con presentación clínica de vómitos no biliares, pérdida de peso, distensión gástrica y alcalosis metabólica. El diagnóstico preoperatorio es difícil, ya que muchas veces los síntomas llevan varios días, semanas o incluso años.<sup>5</sup> Hay algunos reportes de esta entidad en adolescentes y adultos, aunque su frecuencia es mucho menor.<sup>7,8</sup>

El paciente presentó sintomatología durante tres semanas, en un inicio fue diagnosticado con una gastroenteritis (vómitos y diarrea) que mejoró parcialmente con tratamiento médico. La edad de nuestro paciente hacía improbable pensar en una EHP des-

de un inicio. No se reportó alcalosis metabólica; sin embargo, sí mostró hipocloremia y datos fracos de obstrucción de tracto de salida gástrica. La presencia de ondas antiperistálticas gástricas (de lucha) se manifestó dos días después de su internamiento y el ultrasonido no fue concluyente, ya que no existen parámetros diagnósticos para hipertrofia de piloro en niños mayores de un año. Esto retrasó el diagnóstico, ameritando una endoscopia para confirmar la estenosis pilórica que presentaba el paciente. Si bien se pudo indicar una dilatación con balón, éste fue difrido, ya que la estenosis era tan severa que sólo una pinza de biopsia pudo pasar a través del piloro.

La piloroplastia resolvió el problema, logrando la tolerancia de la vía oral del paciente. Actualmente continúa asintomático y lleva una vida normal.

## CONCLUSIÓN

Si bien la EHP es más común en lactantes menores, se debe sospechar su presencia a pesar de la edad del paciente.

Pediatras de primer contacto deben considerar una EHP en niños mayores que presenten clínica de obstrucción de tracto de salida gástrica y así evitar retraso en el diagnóstico.

## REFERENCIAS

1. Jobson M, Hall NJ. Contemporary management of pyloric stenosis. *Semin Pediatr Surg.* 2016; 25 (4): 219-224.
2. Keys C, Johnson C, Teague W and MacKinlay G. One hundred years of pyloric stenosis in the Royal Hospital for Sick Children Edinburgh. *J of Pediatr Surg.* 2015; 50 (2): 280-284.
3. Johnson P, Ross A. Infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Surgery.* 2016; 34 (12): 609-611.
4. Mahalik S, prasad A, Sinha A, Kulshrestha R. Delayed presentation of hypertrophic pyloric stenosis: a rare case. *J Pediatr Surg.* 2010; 45 (2): E9-11.
5. Boybeyi O, Karnak I, Ekinici S, Ciftci O, Akcoren Z, Tanyel F et al. Late-onset hypertrophic stenosis: definition of diagnosis criteria and algorithm for the management. *J Pediatr Surg.* 2010; 45 (9): 1777-1783.
6. Ceccanti S, Mele E, Frediani S, Di Nardo G, Roggini M and Cozzi DA. Laparoscopic pyloroplasty for idiopathic non-hypertrophic pyloric stenosis in a child. *J Pediatr Surg.* 2012; 47 (10): 1955-1958.
7. Parnall T, Caldwell K, Noel JM, Russell J, Reyes C. Hypertrophic pyloric stenosis in a 15-year-old male. *J Pediatr Surg.* 2016; 15: 33-35.
8. Fernández AB, Ganchegui I, Campos A, Urtasun L, Gorroño I, Martínez C et al. Estenosis hipertrófica pilórica del adulto. *Gastroenterol Hepatol.* 2016; 39 (9): 643-645.



**Figura 5:** Transoperatorio.

Oliva pilórica de 2 cm de longitud por 1.5 cm de ancho.



## Hemorragia postcaptura folicular en paciente con hemofilia B (enfermedad de Christmas)

### *Post oocyte capture hemorrhage in a patient with hemophilia-b (Christmas disease)*

José Manuel Muñoz de Cote Frade,\* Regina Ruiz López,\*  
José Gabriel Chávez Sánchez,† Rolando Álvarez Valero§

**Citar como:** Muñoz CFJM, Ruiz LR, Chávez SJG, Álvarez VR. Hemorragia postcaptura folicular en paciente con hemofilia B (enfermedad de Christmas). An Med ABC. 2022; 67 (2): 152-155. <https://dx.doi.org/10.35366/106032>

#### RESUMEN

La hemofilia es un trastorno hereditario de la coagulación recesivo ligado al cromosoma X. Es poco frecuente, afecta principalmente a los hombres; las mujeres se consideran portadoras y por lo tanto, no presentan sintomatología asociada a hemorragia en la mayoría de las ocasiones. Sólo 3.2% de los individuos clínicamente afectados por hemofilia B son mujeres. Esto se debe al fenómeno de lionización, en el cual se suprime de manera aleatoria un cromosoma X condicionando que un número reducido de las pacientes tenga un porcentaje de actividad disminuido en los factores de coagulación. Se presenta el caso de una mujer de 27 años con deficiencia leve del factor IX de coagulación (enfermedad de Christmas), quien presenta hemorragia postquirúrgica secundaria a captura ovular durante tratamiento de fertilización *in vitro*. La importancia del presente artículo radica en poder levantar una sospecha clínica de trastornos de coagulación en mujeres con historia de sangrado anormal o con antecedentes familiares. El diagnóstico oportuno podrá disminuir el riesgo y la incidencia de sangrado en el perioperatorio de las mujeres que aún no están diagnosticadas con hemofilia.

**Palabras clave:** Hemofilia B, hemofilia A, coagulación, factor IX, sangrado postquirúrgico.

#### ABSTRACT

*Hemophilia is a recessive hereditary coagulation disorder linked to the X chromosome. It is rare and mainly affects men, women are considered carriers and therefore, in most cases, do not have symptoms associated with bleeding. Only 3.2% of individuals clinically affected by hemophilia-B are women. This is due to the lionization phenomenon in which an X chromosome is suppressed randomly, causing a small number of patients to have a decreased percentage of activity in coagulation factors. We present the case of a 27-year-old woman with mild coagulation factor IX deficiency (Christmas disease) who presents with post-surgical hemorrhage after an oocyte capture for an in vitro fertilization treatment. The purpose of this article is to raise awareness about coagulation disorders in women with abnormal bleeding or family history. Timely diagnosis reduces the risk and incidence of bleeding in the peri-operative period of women who are not yet diagnosed with hemophilia.*

**Keywords:** Haemophilia B, haemophilia A, coagulation, factor IX, post-surgical bleeding.

\* Departamento de Ginecología y Obstetricia.

† Departamento de Hematología. Médico Staff.

§ Ginecología y Obstetricia. Médico Staff.

Correspondencia:

Dr. José Manuel Muñoz de Cote Frade

E-mail: jmmunozdecote@gmail.com



## INTRODUCCIÓN

Los trastornos hereditarios de la coagulación se asocian a múltiples manifestaciones clínicas relacionadas con sangrado anormal, en mujeres la enfermedad de Von Willebrand es la más común; sin embargo, la hemofilia representa el trastorno hematológico heredado de mayor severidad.<sup>1</sup>

La hemofilia es una alteración hematológica hereditaria ligada al cromosoma X, es poco frecuente y se caracteriza por una deficiencia en el factor VIII (hemofilia tipo A) y el factor IX (hemofilia tipo B); se origina por una mutación a nivel de los genes F8 y F9 respectivamente.<sup>2</sup> Desde 1980 es posible realizar el diagnóstico genético de portadores de hemofilia, en los últimos años el diagnóstico prenatal y la consejería genética se han vuelto parte del abordaje de esta patología.<sup>3</sup> La incidencia mundial en varones de hemofilia tipo A es de 1/10,000 y de hemofilia tipo B es de 1/100,000.<sup>2,4</sup> La hemofilia tipo B es menos frecuente, representa sólo 15-20% de la población total afectada por hemofilia.<sup>5,6</sup> Sólo 1.7 y 3.2% de los clínicamente afectados por hemofilia A y B son mujeres.<sup>4,7</sup>

En la mayoría de las ocasiones las mujeres no presentan síntomas; sin embargo, en algunos casos pueden presentar sintomatología moderada a severa, el diagnóstico suele realizarse de manera tardía (en promedio 16 años a partir del primer sangrado anormal) debido a que la hemofilia no suele formar parte de los diagnósticos diferenciales en población femenina.<sup>8</sup> Los casos reportados de complicaciones y tratamiento relacionado a esta entidad son escasos y anecdóticos.<sup>9</sup>

Los varones se ven afectados clínicamente y las mujeres son portadoras (heterocigoto para la mutación); se define como portador la presencia de una variante recesiva patológica del cromosoma X.<sup>10</sup> Sin embargo, por el fenómeno de lionización (supresión aleatoria del par de cromosoma X) estas mujeres pueden tener sólo 50% de la función normal de los factores de coagulación.<sup>1,11</sup> Se considera que estos niveles de factor de coagulación son suficientes para mantener una adecuada hemostasia en situaciones quirúrgicas; sin embargo, los individuos que sufren esta condición tienen un riesgo elevado de hemorragia y síntomas asociados a ésta como dolor crónico y agudo, ansiedad, depresión, daño articular (hemartrosis), osteoporosis, fracturas, disminución de la calidad de vida, sangrado postquirúrgico y postraumático.<sup>1,5,11,12</sup>

Se ha utilizado la historia ginecológica como método para levantar una sospecha clínica con la finalidad de reconocer y diagnosticar a las mujeres que

sufren este trastorno y evitar futuras complicaciones por sangrado.<sup>9</sup>

El tratamiento de la hemofilia B consiste en reposición del factor IX recombinante u obtenido de plasma, el tratamiento es complejo debido al alto costo y a la dificultad para estimar la dosis óptima del factor IX. Es importante encontrar el balance entre el riesgo de sangrado por deficiencia del factor IX y el riesgo de trombosis por la sobredosificación del mismo.<sup>13</sup> Posterior a un procedimiento quirúrgico, por lo general se recomienda la administración de factor IX recombinante por siete a 10 días consecutivos para disminuir el riesgo de hemorragia postquirúrgica. El cálculo de la dosis óptima postquirúrgica se dificulta aún más por el aumento en la depuración de creatinina y por el consumo de los factores de coagulación por activación de la hemostasia secundario a daño tisular. Actualmente no se cuenta con criterios que unifiquen el manejo óptimo de estas pacientes.<sup>13</sup>

Se estima que 1/3 de las pacientes con hemofilia tipo B presentarán alguna complicación quirúrgica relacionada a mayor sangrado, incluso en procedimientos sencillos como una extracción dental. Las pacientes a pesar de ser capaces de mantener una hemostasia con niveles bajos de factor de coagulación, ante una cirugía o trauma son incapaces de movilizar las reservas de éstos una vez que se sobrepasa la capacidad hemostática. Existe una correlación débil entre los niveles del factor de coagulación y los síntomas de sangrado en portadores de hemofilia.<sup>11</sup> Plug y colaboradores realizaron un estudio en 519 pacientes en el que concluyen que las mujeres portadoras de hemofilia tienen un riesgo elevado de sangrado por intervenciones quirúrgicas y trauma.<sup>3,14</sup> Son escasos los estudios que describen la asociación de sangrado en mujeres portadoras de hemofilia.

Según la Federación Mundial de Hemofilia, los valores normales del factor VIII y IX y los grados de severidad se muestran en la *Tabla 1*.

Es importante realizar un análisis adecuado del riesgo de sangrado que presentan los portadores de hemofilia para proporcionar un manejo multidisciplinario que permita la implementación de medidas profilácticas y así disminuir el riesgo de hemorragia en estas pacientes.<sup>3,15</sup>

Los análisis de laboratorio que apoyan el diagnóstico de hemofilia B son los tiempos de coagulación, el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) se alargará en la mayoría de las ocasiones; sin embargo, el tiempo de protrombina (TP) y fibrinógeno se encontrará dentro de parámetros normales. Los niveles del factor IX se verán disminuidos.<sup>16</sup>

Clínicamente la hemofilia tipo A y B son indistinguibles, es importante realizar el diagnóstico diferencial en estas pacientes, ya que el tratamiento es específico de cada subtipo.<sup>16</sup>

### REPORTE DEL CASO

Mujer de 27 años de edad, gesta uno, abortos uno, con diagnóstico de infertilidad de cuatro años de evolución secundario a factor tubario y uterino por pólipos endometriales. Actualmente se encontraba bajo protocolo de tratamiento para fertilización *in vitro*.

Como antecedentes de importancia, cuenta con legrado uterino instrumentado y polipectomía por histeroscopia operatoria seis meses previos a su ingreso y artroscopia de rodilla derecha en la infancia; niega alergias y enfermedades crónico-degenerativas u otra condición médica de importancia.

Inicia padecimiento actual una hora posterior a procedimiento quirúrgico de captura ovular al presentar hipotensión (80/50 mmHg) y sensación de lipotimia. Es de importancia mencionar que dicho procedimiento se llevó a cabo de manera rutinaria sin eventualidades aparentes. Debido a sintomatología adversa es enviada por médico tratante al servicio de urgencias para valoración. A su ingreso se realizan estudios de laboratorio iniciales registrando cifras de hemoglobina de 11.2 g/dL. Se realiza rastreo ultrasongráfico abdominal, el cual revela líquido libre en cavidad abdominal, por lo que se solicita angiotomografía por radiointervención donde se reporta hemoperitoneo y ausencia de sangrado activo.

Se decide ingreso hospitalario y manejo conservador a base de vigilancia estrecha. Durante su estancia hospitalaria se interconsulta al servicio de hematología, quien solicita estudios de extensión para valoración de factores de coagulación. Dentro de los laboratorios solicitados podemos encontrar lo mostrado en la **Tabla 2**.

Tras el análisis de los estudios hematológicos se confirma una deficiencia leve del factor IX de la coagulación (enfermedad de Christmas); se observan

**Tabla 1:** Niveles normales de factores VIII y IX.

Niveles normales de factores VIII y IX.		
Nivel	Actividad de factor en la sangre (%)	IU/mL de sangre total
Normal	50-150	0.50-1.50
Hemofilia leve	5-40	0.05-0.4
Hemofilia moderada	1-5	0.01-0.05
Hemofilia severa	Menor de 1	Menor de 0.01

tiempos de coagulación dentro de parámetros normales, se decide solicitar coagulograma especial con diluciones para valorar los tiempos de coagulación con mayor exactitud. La prueba arroja un alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) en diluciones de 1:2, 1:4 y 1:8.

Se decide no iniciar tratamiento con heparina de bajo peso molecular y continuar con el manejo expectante. La paciente evoluciona de manera favorable y se egresa asintomática a domicilio 72 horas después.

### DISCUSIÓN

La hemofilia tipo B es un trastorno hereditario de la coagulación extremadamente poco común que afecta principalmente a los hombres, ya que se hereda en el cromosoma X; las mujeres se consideran portadoras y la mayoría de ellas no presentará síntomas hemorrágicos, sólo 3.2% de los pacientes clínicamente afectados por hemofilia B son mujeres. El fenómeno de lionización condiciona que esta entidad tenga múltiples espectros de severidad a diferencia de lo que pasa con los varones. Debido a que la mayoría de las portadoras no presentan sintomatología, el diagnóstico suele retrasarse o no se realiza del todo. El factor IX puede estar disminuido de una manera sutil, no hay una correlación lineal entre los niveles del factor de coagulación y el riesgo de sangrado. En el caso que se presenta en este trabajo, los niveles del factor IX se encuentran discretamente disminuidos y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) se observó alterado sólo al ser sometido a pruebas de dilución.

La importancia del caso expuesto radica en levantar una sospecha clínica para solicitar los laboratorios pertinentes y realizar el diagnóstico de hemofilia tipo A o B en mujeres que presentan sangrados poco usuales, ya sea posterior a procedimientos quirúrgicos, traumatismos, procedimientos dentales, eventos obstétricos y sangrados ginecológicos. De igual manera se debe indagar en los antecedentes personales y familiares de la paciente para poder realizar el diagnóstico de manera prequirúrgica y brindar profilaxis con la reposición del factor de coagulación deficiente en el perioperatorio.

### CONCLUSIÓN

La hemofilia tipo B es un trastorno hereditario cuya manifestación clínica hemorrágica es extremadamente poco frecuente en mujeres. Es importante levantar una sospecha clínica en mujeres con antecedente de hemorragia anormal y/o cualquier tipo de antece-

Tabla 2: Estudios de laboratorio.

Biometría hemática	Valor/unidad	Rango normal
• Hemoglobina	9.2/g/dL	13.5-16.5/g/dL
• Plaquetas	190/10 <sup>3</sup> /uL	150-450/10 <sup>3</sup> /uL
Factores de coagulación	Actividad (%)	Rango normal (%)
• Factor de Von Willebrand	149.7	70-180
• Factor XII	73.9	70-150
• Factor XI	79.9	70-150
• Factor X	73.5	70-150
• Factor IX	<b>65.08</b>	70-150
• Factor VIII	139.0	70-150
Coagulograma especial con diluciones		
Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)	26 segundos	25-35 segundos
Dilución TTPa (paciente/test) 1:2	52/36.1	
Dilución TTPa (paciente/test) 1:4	> 250/82.2	
Dilución TTPa (paciente/test) 1:8	> 250/> 250	
Tiempo de trombina (TT)	18 segundos	15-23 segundos
Tiempo de protrombina (TP)	11.70 segundos	11-13.3 segundos
Fibrinógeno	196 mg/dL	196-450 mg/dL

dente familiar que sugiera hemofilia para realizar el diagnóstico oportuno y disminuir el riesgo de complicaciones postquirúrgicas asociadas a hemorragia.

## REFERENCIAS

- Chi C, Kadir R. Inherited bleeding disorders in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012; 26 (1): 103-117.
- Dai J, Lu Y, Ding Q, Wang H, Xi X, Wang X. The status of carrier and prenatal diagnosis of haemophilia in China. Haemophilia. 2011; 18 (2): 235-240.
- Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriendt AH, van Amstel HK, van der Bom JG, van Diemen-Homan JE et al. Bleeding in carriers of hemophilia. Blood. 2006; 108 (1): 52-56.
- Przkora R, Euliano T, Roussos-Ross K, Zumberg M, Robicsek S. Labor and delivery in a patient with hemophilia B. Int J Obstet Anesth. 2011; 20 (3): 250-253.
- Buckner T, Witkop M, Guelcher C, Sidonio R, Kessler C, Clark D et al. Impact of hemophilia B on quality of life in affected men, women, and caregivers-Assessment of patient-reported outcomes in the B-HERO-S study. Eur J Haematol. 2018; 100 (6): 592-602.
- Buckner T, Witkop M, Guelcher C, Frey M, Hunter S, Peltier S et al. Management of US men, women, and children with hemophilia and methods and demographics of the bridging hemophilia b experiences, results and opportunities into solutions (B-HERO-S) study. Eur J Haematol. 2017; 98: 5-17.
- Yang M, Ragni M. Clinical manifestations and management of labor and delivery in women with factor IX deficiency. Haemophilia. 2004; 10 (5): 483-490.
- Stoof S, van Steenbergen H, Zwagemaker A, Sanders Y, Cannegieter S, Duvekot J et al. Primary postpartum haemorrhage in women with von Willebrand disease or carriership of haemophilia despite specialised care: a retrospective survey. Haemophilia. 2015; 21 (4): 505-512.
- Di Michele D, Gibb C, Lefkowitz J, Ni Q, Gerber L, Ganguly A. Severe and moderate haemophilia A and B in US females. Haemophilia. 2014; 20 (2): e136-e143.
- Staber J, Croteau S, Davis J, Grabowski E, Kouides P, Sidonio R. The spectrum of bleeding in women and girls with haemophilia B. Haemophilia. 2017; 24 (2): 180-185.
- Olsson A, Hellgren M, Berntorp E, Ljung R, Baghaei F. Clotting factor level is not a good predictor of bleeding in carriers of haemophilia A and B. Blood Coagulation & Fibrinolysis. 2014; 25 (5): 471-475.
- McLaughlin J, Munn J, Anderson T, Lambing A, Tortella B, Witkop M. Predictors of quality of life among adolescents and young adults with a bleeding disorder. Health and Quality of Life Outcomes. 2017; 15 (1): 2-9.
- Hazendonk H, Preijers T, Liesner R, Chowdary P, Hart D, Keeling D et al. Perioperative replacement therapy in haemophilia B: An appeal to “B” more precise. Haemophilia. 2018; 24 (4): 611-618.
- Tomaszewski M, Bienz M, Kherad O, Restellini S, Lafleche T, Barkun A et al. Low endoscopy bleeding risk in patients with congenital bleeding disorders. Haemophilia. 2019; 25 (2): 289-295.
- Sanders S, Purcell S, Silva M, Palerme S, James P. Relationship between diagnosis and intervention in women with inherited bleeding disorders and menorrhagia. Haemophilia. 2012; 18 (3): e273-e276.
- Mahmud T, Alam M, Habib M, Rahman M, Khan M, Chowdhury M. Christmas disease (hemophilia-B) – a case report. Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal. 2009; 2(2): 90-91.



## Teratoma sacrococcígeo: reporte de caso clínico y hallazgos imagenológicos

### *Sacrococcygeal teratoma: case report and radiological findings*

Dennise Crespo Smith,\* José Manuel Septién Guevara,† Jorge Arturo García-Rizk,§ Cristian Zalles Vidal¶

**Citar como:** Crespo SD, Septién GJM, García-Rizk JA, Zalles VC. Teratoma sacrococcígeo: reporte de caso clínico y hallazgos imagenológicos. An Med ABC. 2022; 67 (2): 156-161. <https://dx.doi.org/10.35366/106033>

#### RESUMEN

El teratoma sacrococcígeo es el tumor de células germinales extragonadal más común en recién nacidos. Presenta una frecuencia de uno en 27,000 nacimientos. La prevalencia en el sexo femenino es de 3:1-4:1. El diagnóstico prenatal se realiza durante el ultrasonido obstétrico y/o con resonancia magnética fetal al identificar una masa sacra. Postnatalmente la resonancia magnética ayuda a determinar la extensión de la masa y planificar el tratamiento. **Presentación del caso:** recién nacido femenino de 38.2 semanas de gestación con diagnóstico ultrasonográfico a las 12 semanas de aparente defecto sacro. A las 26 semanas de gestación, por características ultrasonográficas, se reportó probable teratoma sacro. Al nacimiento presentó una masa de  $2 \times 2.5$  cm en la región sacrococcígea con sangrado en capa. Neurológicamente sin alteraciones. Se realizó radiografía de pelvis que demostró integridad de cuerpos sacros, y arcos posteriores sin aparentes alteraciones. En ultrasonido se identificó una masa con ecotextura heterogénea, áreas de tejido sólido, quístico y de calcificación, con vascularidad central y periférica. La resonancia magnética reveló tumoración sacrococcígea heterogénea con componente sólido, quístico, grasa y calcificaciones, medidas de  $4.6 \times 2.2 \times 3.8$  cm, con extensión desde S5-base del coxis hasta el glúteo derecho, condicionando desplazamiento del útero y asas intestinales. Se realizó resección del teratoma con buena evolución de la paciente. **Conclusión:** El diagnóstico temprano prenatal ultrasonográfico es esencial para evaluar el tamaño del tumor y las complicaciones. Es importante definir características morfológicas, un componente pélvico mayor se asocia a efecto de

#### ABSTRACT

*Sacrococcygeal teratoma is the most common extragonadal germ cell tumor in newborns. It has a frequency of 1 in 27,000 births. The prevalence in females is 3:1-4:1. Prenatal diagnosis is made during obstetric ultrasound and/or with fetal magnetic resonance, identifying a sacral mass. Postnatally the magnetic resonance helps determine the extent of the mass and plan treatment. **Case report:** Female newborn of 38.2 weeks of gestation with an ultrasonographic diagnosis at 12 weeks of apparent sacral defect. At week 26, due to the characteristics of the ultrasound a probable sacral teratoma was reported. At birth, she presented a mass of  $2 \times 2.5$  cm in the sacrococcygeal region with layer bleeding. Neurologically there were no alterations. Pelvis radiography was performed demonstrating integrity of the sacral bodies and posterior arches without apparent alterations. Ultrasound identified a mass with heterogeneous echotexture, areas of solid tissue, cystic and calcifications, with central and peripheral vascularity. Magnetic resonance imaging was performed, observing a heterogeneous sacrococcygeal tumor with a solid component, cystic, fat and calcifications, it measured  $4.6 \times 2.2 \times 3.8$  cm, extending from S5-base of the coccyx to the right gluteus, conditioning displacement of the uterus and intestinal loops. The teratoma was resected with a good evolution of the patient. **Conclusion:** Early prenatal ultrasonographic diagnosis is essential to assess tumor size and complications. It is important to define the morphological characteristics; a larger pelvic component is associated with a mass effect*

\* Pediatría y Neonatología.

† Ginecología y Obstetricia. Ginecología y Reproducción Santa Fe, Centro Médico ABC.

§ Médico residente de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica, Departamento de Radiología e Imagen Molecular.

¶ Cirugía Pediátrica.

Correspondencia:

Dennise Crespo Smith

E-mail: decres@gmail.com

Recibido: 17/02/2021. Aceptado: 26/10/2021.



masa en estructuras adyacentes. La resección quirúrgica es el pilar del manejo del teratoma sacrococcígeo.

**Palabras clave:** Teratoma sacrococcígeo, resonancia magnética, ultrasonido.

## INTRODUCCIÓN

El teratoma sacrococcígeo es el tumor de células germinales extragonadal más común en el recién nacido. Presenta una frecuencia de uno en 27,000 a 40,000 nacimientos. Predomina en el sexo femenino (3:1 a 4:1).<sup>1-3</sup> Con frecuencia son benignos al nacer, pero en el sexo masculino se ha descrito mayor frecuencia de degeneración maligna. Algunos teratomas sacrococcígeos pueden recurrir como malignos después de la resección quirúrgica.<sup>3-5</sup>

El origen ocurre en la base del coxis derivado del nódulo de Hensen o nodo primitivo. Después de la formación del mesodermo intraembrionario la línea primitiva involuciona y desaparece al final de la cuarta semana, o se convierte en una estructura insignificante en la región sacrococcígea. Si las células totipotenciales permanecen, dan origen al teratoma sacrococcígeo.<sup>3,6,7</sup>

Histológicamente los teratomas se componen de las tres capas germinales (ectodermo, mesodermo y endodermo). Se clasifican en tres tipos: 1) *Maduro*: consiste en tejido bien diferenciado (estructuras glandulares pancreáticas, sebáceas, cerebro, hueso, pelo y dientes). 2) *Inmaduro*: contiene elementos embrionarios inmaduros o focos de diferenciación incompleta, con presencia de características del neuroectodermo primitivo. 3) *Malignos*: los elementos malignos más comunes son componentes del saco vitelino. También se presenta el carcinoma embrionario y tumores neuroectodérmicos primitivos.<sup>2,8</sup>

Altman y la *American Academy of Pediatrics Surgery Section Survey* desarrollaron un sistema de clasificación por características morfológicas: Tipo I (frecuencia de 47%): predominantemente externo con mínimo componente presacro. Tipo II (34%): componentes externos e internos en tamaño similar. Tipo III (9%): presenta una porción externa pequeña con un componente intrapélvico predominante. Tipo IV (10%): es enteramente interno, ocupa el área presacra sin componente externo visible.<sup>9</sup>

El abordaje diagnóstico imagenológico es esencial para demostrar la extensión intraabdominal y los efectos en las estructuras adyacentes. Los hallazgos

*in adjacent structures. Surgical resection is the mainstay of sacrococcygeal teratoma management.*

**Keywords:** *Sacrococcygeal teratoma, magnetic resonance, ultrasound.*

por imagen del teratoma van acordes a sus componentes. Por radiografía se observará una masa de dimensiones variables que puede estar asociada a calcificaciones.<sup>10</sup> El ultrasonido mostrará una masa de ecotextura heterogénea con presencia de focos ecogénicos de calcificaciones y grasa así como áreas quísticas anecoicas. El modo Doppler color demuestra que los componentes sólidos presentan vascularidad de moderada a alta.<sup>10,11</sup> La tomografía computarizada muestra una masa con densidad heterogénea por sus componentes de grasa, calcio, tejidos blandos y niveles de líquido. El medio de contraste muestra un patrón de reforzamiento variable en los componentes sólidos. La resonancia magnética presenta hallazgos con intensidad de señal heterogénea. En T1 la grasa se aprecia hiperintensa, los tejidos blandos isointensos, el componente quístico hipointenso y el calcio marcadamente hiperintenso. En T2 se observa el componente quístico hiperintenso y el calcio marcadamente hipointenso. El T1 con contraste presenta un reforzamiento heterogéneo del componente sólido.<sup>3,10</sup> Los hallazgos por imagen no pueden predecir subtipos histológicos de tumores, pero existen características de benignidad y malignidad. El componente quístico, las calcificaciones y el contenido graso prominente corresponden a hallazgos más comúnmente observados en lesiones benignas. La hemorragia y/o necrosis dentro de la masa, mayor componente sólido y realce heterogéneo con contraste son más sugerentes de malignidad.<sup>3,6</sup> El diagnóstico prenatal se realiza con ultrasonido obstétrico y/o con resonancia magnética fetal, identificando una masa sacra heterogénea con componentes quísticos y sólidos.<sup>2,3</sup> Postnatalmente la resonancia magnética permite la diferenciación de tejidos, extensión intramedular y pélvica, siendo superior a la tomografía computarizada al no exponer a una dosis de radiación ionizante.<sup>12</sup> Se debe realizar diagnóstico diferencial principalmente con mielomeningocele, lipomas, hemangiomas, quiste pilonidal y epidermoide.<sup>2,7</sup> El neonato puede presentar complicaciones cardíacas, anemia e hidrops fetal. Durante el parto puede ocurrir ruptura del teratoma y hemorragia al ser altamente vascular. Si es suficientemente grande puede ocasionar efecto de

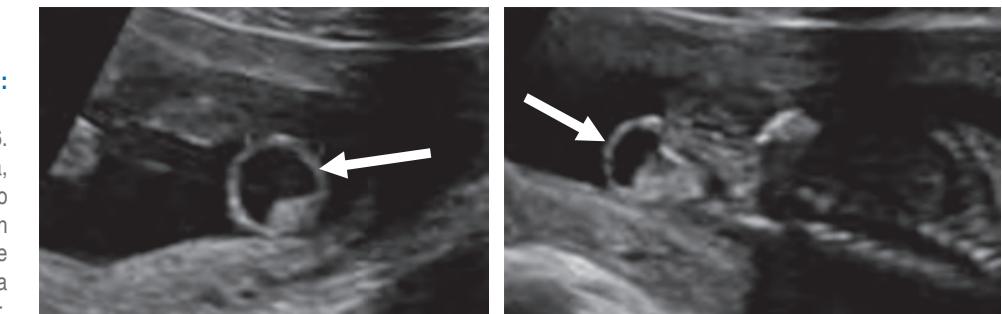


Figura 1:

Ultrasonido obstétrico en la semana 16. Se aprecia una imagen ovalada, con pared gruesa, contenido predominantemente anecoico y con componente sólido interno (flechas). Se localiza en la región sacra y muestra aparente continuidad al canal medular.

masa en estructuras adyacentes.<sup>2,3,13</sup> El tratamiento es principalmente quirúrgico, ya sea prenatal o postnatal. La cirugía fetal intrauterina es una opción en fetos de alto riesgo como los productos con hidrops fetal. Postnatalmente la resección quirúrgica temprana se realiza para evitar progresión a malignidad y recurrencias. Los pacientes con teratoma maligno requieren manejo combinado de cirugía, quimioterapia y radiación.<sup>3,14</sup>

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenino de 32 años de edad sin antecedentes de importancia. Tomó ácido fólico previo al embarazo. Gestación dos, cesárea uno. Su primera consulta del embarazo actual fue a las 7.2 semanas de gestación (SDG) con longitud craneo caudal acorde a la edad gestacional estimada por fecha de última menstruación. En la semana 12 se realizó ultrasonido estructural donde se observó aparente defecto a nivel sacro que parecía tener continuidad con médula espinal. En el ultrasonido a la semana 16 se apreció una imagen de contenido anecoico en la región sacra y con aparente continuidad al canal medular, en probable relación con mielomeningocele (*Figura 1*). En la semana 20 se realizó amniocentesis y posteriormente microarreglos encontrando complemento cromosómico 46 XX, sin alteraciones en las regiones analizadas. Se realizó tamiz de glucosa y curva de tolerancia a la glucosa en la semana 27 diagnosticando diabetes gestacional, sólo requirió manejo dietético. En la semana 26 se realizó ultrasonido identificando en región glútea una imagen con ecotextura heterogénea de predominio anecoico, con medidas aproximadas de  $3.3 \times 3.2$  cm, que no comprometía genitales y parecía corresponder a un teratoma sacro. Se realizan seguimientos ultrasonográficos con Doppler fetal y pruebas de bienestar fetal hasta el término. A las 38.2 SDG nace por cesárea producto femenino con peso de 2,669 g y talla de 48 cm. Llora y respira



Figura 2: Fotografía clínica.

al nacer, se dan maniobras básicas de reanimación. Se califica con APGAR 9/9 y Silverman Anderson de 0. Ingresa a terapia intermedia. En la exploración física neurológicamente no mostró alteraciones, la fuerza y sensibilidad de las extremidades estaba conservada, sin movimientos anormales. En la región sacra se identificó una masa con tamaño aproximado de  $2 \times 2.5$  cm que presentó sangrado en capa, la cual de forma atípica no tenía una cobertura de piel (*Figura 2*). Se realizó radiografía de pelvis, ultrasonido abdominal, transfontanelar y de región sacra. Se tomó radiografía anteroposterior y lateral de pelvis que reveló integridad de los cuerpos sacros y los elementos del arco posterior sin alteraciones aparentes así como una masa con densidad de tejidos blandos inferior a la región del sacro (*Figura 3*). En el ultrasonido abdominal no se reportaron alteraciones, se valoró la vejiga y riñones, mismos que mostraron situación, morfología y ecogenicidad normales. El ul-

trasonido transfontanelar no mostró anomalías. Se realizó rastreo con transductor lineal multifrecuencia en escala de grises y con modo Doppler color de la columna lumbosacra (*Figura 4*). Se decidió realizar resonancia magnética para mejor caracterización de la extensión de la masa descrita. Se efectuaron secuencias multiplanares de la columna lumbosacra y panorámica sagital de la columna completa (*Figura 5*). Se realiza la resección completa de la tumoración, respetando estructuras pélvicas y lográndose una cobertura completa sin tensión de la herida. Adecuada recuperación postoperatoria, por dehiscencia parcial de herida se maneja sistema VAC ambulatorio, el cual es una terapia no invasiva que utiliza presión negativa sobre la herida para ayudar a la cicatrización en un medio húmedo y cerrado, lo que favorece

la angiogénesis, el tejido de granulación y disminuye la colonización bacteriana (*Figura 6*). Niveles séricos de alfa fetoproteína y fracción beta de gonadotropina coriónica preoperatorios normales. El reporte de patología reveló teratoma inmaduro (elementos inmaduros menores de 1%), superficie externa con piel ulcerada. Después de un año de vigilancia, no hay datos de recidiva clínica o por laboratorio.

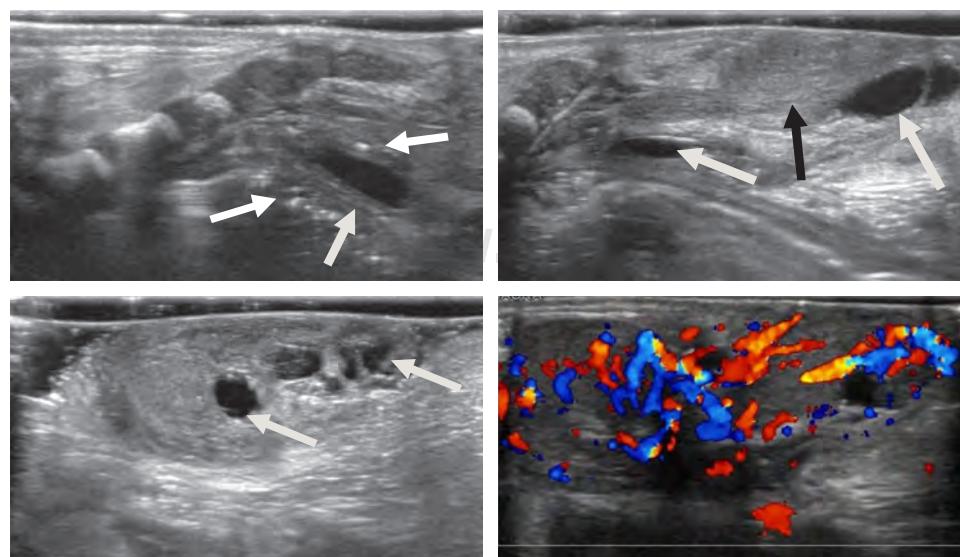
## DISCUSIÓN

Gracias a los avances en el ultrasonido prenatal se pueden realizar diagnósticos más tempranos en pacientes con teratomas sacrococcígeo, permitiendo detectar y tratar complicaciones *in utero* y además programar su nacimiento.<sup>14,15</sup> En el caso presenta-



**Figura 3:**

Radiografías anteroposterior y lateral de pelvis.



**Figura 4:**

Ultrasonido de columna lumbosacra. Se visualiza una imagen con ecotextura heterogénea con áreas de tejido sólido isoecocico (flecha negra), zonas quísticas aneocoicas (flechas gris claro) y de calcificación hiperecogénicas (flechas blancas). Se calcularon dimensiones aproximadas de  $40 \times 18 \times 22$  mm. Se definió involucro desde el borde inferior del coxis hasta la interlínea de los cuadrantes externos en el glúteo derecho. Con el modo Doppler color se observó importante vascularidad central y periférica.

Figura 5:

Resonancia magnética de columna lumbosacra y panorámica sagital en secuencias T1 y T2. Se identificó una lesión tumoral con extensión desde S5 y base del coxis hasta el glúteo derecho. Condicionaba desplazamiento anterior del útero y asas intestinales en hueco pélvico. Tuvo dimensiones calculadas de  $4.6 \times 2.2 \times 3.8$  cm en sus ejes longitudinal, anteroposterior y transverso. Mostró comportamiento heterogéneo por la presencia de componente sólido (isointenso, flechas verdes), quístico (hiperintenso en T2, hipointenso en T1, flechas azules), grasa (hiperintensa en T1, flechas rojas) y calcificaciones (marcadamente hiperintenso en T1 e hipointenso en T2). Se sugirió como primera posibilidad diagnóstica el teratoma sacrococígeo.

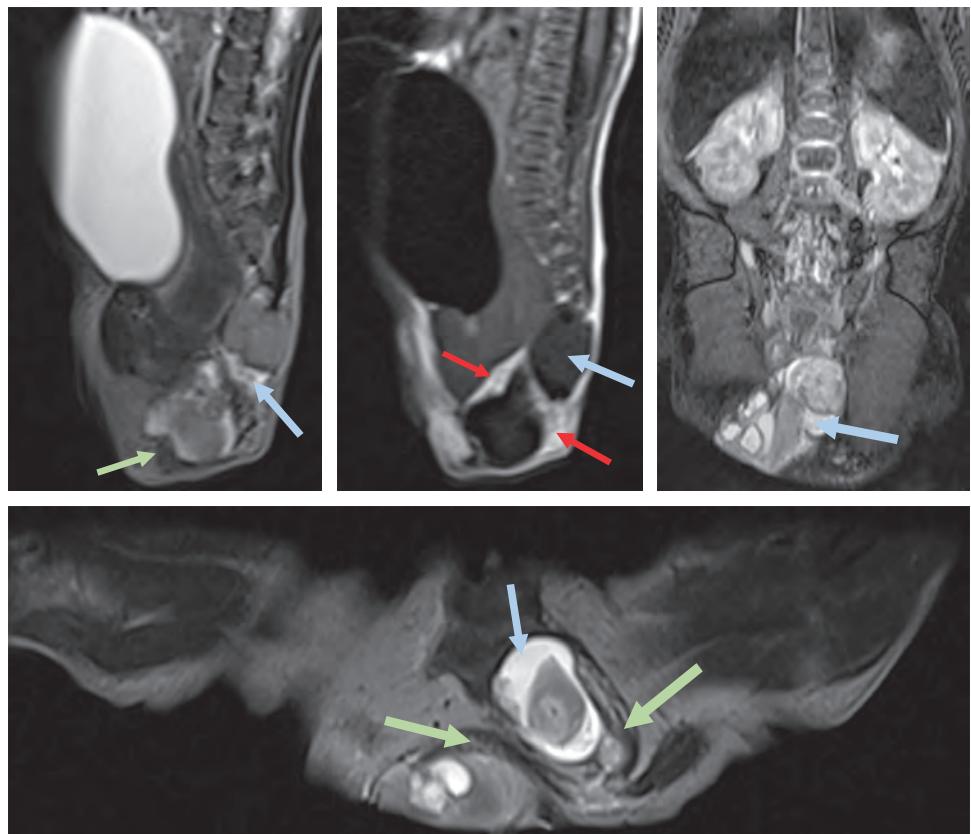


Figura 6:

Fotografías clínicas del teratoma sacrococígeo y postquirúrgico inmediato de la paciente. Se extirpó la tumoración completa y presentó una adecuada evolución sin presencia de sangrado ni infección.

do se logró detectar la malformación desde semana 12 de gestación, lo que permitió un control estricto durante todo el embarazo. A pesar de que se demostró la presencia de alta vascularidad del tumor con la valoración ultrasonográfica, no se documentaron alteraciones hemodinámicas en el producto.

La caracterización por imagen clásica del teratoma consiste en una masa heterogénea, que por su origen embriológico (tres capas germinales), presen-

ta componentes sólidos y quísticos, con áreas de tejido graso y áreas de calcificación,<sup>1-3</sup> los cuales se demostraron en nuestro caso mediante el ultrasonido y la resonancia magnética.

La evaluación de la extensión de la tumoración es muy importante para planear el tratamiento quirúrgico, idealmente se debe realizar con estudios de imagen seccionales como la resonancia magnética o la tomografía computarizada, se prefiere la resonancia

para evitar la exposición a radiación ionizante y por su excelente diferenciación entre tejidos.<sup>3,12</sup> De acuerdo a la clasificación de Altman, nuestro caso correspondió a un teratoma sacrococcígeo de tipo III,<sup>9</sup> por lo que el componente presacro era de pequeñas dimensiones y no ocasionó efecto de masa significativo en las estructuras adyacentes. El ultrasonido abdominal no mostró datos de hidronefrosis obstructiva. Asimismo, durante la exploración física las extremidades inferiores no mostraron alteraciones en su fuerza ni presencia de movimientos anormales en el contexto de la hipoplasia de músculos pélvicos y luxación de cadera asociada con el teratoma sacrococcígeo.<sup>13</sup>

Es importante hacer el diagnóstico diferencial con el mielomeningocele, lipomas, hemangiomas, quiste pilonidal y epidermoide.<sup>3</sup> Éstos tienen una localización posterior al sacro. El teratoma sacrococcígeo tiene una localización entre el coxis y el ano y tiende a estar recubierto por piel.<sup>2</sup> Asimismo, se debe evaluar la médula espinal, dado que el mielomeningocele tiene afectación asociada de la misma.<sup>11</sup> En este caso se constató la integridad de los cuerpos sacros y del arco posterior así como del canal medular mediante la valoración con radiografías, ultrasonido y resonancia magnética.

El manejo quirúrgico debe ser temprano y completo para evitar recidivas debido a su asociación con progresión a malignidad en edades más avanzadas.<sup>5,14</sup> En nuestro caso se realizó una resección completa de la lesión y se obtuvo una adecuada evolución de la paciente. Para la vigilancia postquirúrgica se pueden emplear niveles séricos de alfafetoproteína, debido a que están elevados en 50% de los teratomas malignos y reflejan la presencia de una masa nueva o en crecimiento. La recurrencia global se ha estimado en 11-16.4%. La medición de los niveles séricos de alfafetoproteína se usa de manera rutinaria para seguir el curso de la enfermedad y puede emplearse como una guía para determinar si son necesarias evaluaciones de imagen adicionales.<sup>3,16</sup>

## CONCLUSIÓN

El teratoma sacrococcígeo es una entidad rara, pero aun así es el tumor de células germinales más frecuente en neonatos. Debido a que la clasificación morfológica es crucial para las consideraciones de pronóstico y manejo quirúrgico, el objetivo fundamental de las imágenes es determinar la ubicación y extensión del tumor. Con la disponibilidad de imágenes de resonancia magnética fetal y ecografía fetal es posible la detección prenatal de una masa. La resección quirúrgica es el pilar del manejo del teratoma

sacrococcígeo; sin embargo, es importante recordar que puede existir recurrencia y en estos casos es esencial el empleo de los niveles de alfafetoproteína de seguimiento para valorar si es necesario realizar estudios adicionales.

## REFERENCIAS

1. Swamy R, Embleton N, Hale J. Sacrococcygeal teratoma over two decades: Birth prevalence, prenatal diagnosis and clinical outcomes. *Prenat Diagn.* 2008; 28 (11): 1048-1051.
2. Hernández S, Pérez O, Balderas LM, Martínez MG, González Y, Alba JG de. Teratoma sacrococcígeo: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex.* 2013; 81: 668-673.
3. Yoon HM, Byeon S, Hwang J-Y, Kim JR, Jung AY, Lee JS et al. Sacrococcygeal teratomas in newborns: a comprehensive review for the radiologists. *Acta Radiol.* 2018; 59: 236-246.
4. Yoneda A, Usui N, Taguchi T, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y et al. Impact of the histological type on the prognosis of patients with prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a nationwide Japanese survey. *Pediatr Surg Int.* 2013; 29: 1119-1125.
5. De Backer A, Madern GC, Hakvoort-Cammel FGAJ, Haentjens P, Oosterhuis JW, Hazebroek FWJ. Study of the factors associated with recurrence in children with sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg.* 2006; 41: 173-181.
6. Keslar PJ, Buck JL, Suarez ES. Germ cell tumors of the sacrococcygeal region: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics.* 1994; 14 (3): 607-620.
7. Bale PM. Sacrococcygeal developmental abnormalities and tumors in children. *Perspect Pediatr Pathol.* 1984; 8 (1): 9-56.
8. Gatcombe HG, Assikis V, Kooby D, Johnstone PAS. Primary retroperitoneal teratomas: a review of the literature: primary retroperitoneal teratomas. *J Surg Oncol.* 2004; 86 (2): 107-113.
9. Peter Altman R, Randolph JG, Lilly JR. Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical section survey-1973. *J Pediatr Surg.* 1974; 9 (3): 389-398.
10. Ross JS, Moore KR. Diagnostic imaging: spine e-book [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2015. (Diagnostic imaging). Available in: [https://books.google.com.mx/books?id=h\\_L5CQAAQBAJ](https://books.google.com.mx/books?id=h_L5CQAAQBAJ)
11. Ladino Torres MF, DiPietro MA. Spine ultrasound imaging in the newborn. *Semin Ultrasound CT MR.* 2014; 35 (6): 652-661.
12. Danzer E, Hubbard AM, Hedrick HL, Johnson MP, Wilson RD, Howell LJ et al. Diagnosis and characterization of fetal sacrococcygeal teratoma with prenatal MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 187 (4): W350-356.
13. Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM, Howell LJ, Johnson MP, Wilson RD et al. Sacrococcygeal teratoma: prenatal assessment, fetal intervention, and outcome. *J Pediatr Surg.* 2004; 39 (3): 430-438.
14. Fumino S, Tajiri T, Usui N, Tamura M, Sago H, Ono S et al. Japanese clinical practice guidelines for sacrococcygeal teratoma, 2017. *Pediatr Int.* 2019; 61 (7): 672-678.
15. Sarmiento Portal Y, Piloña Ruiz S, Crespo Campos A, Sánchez Monterrey IA, Portal Miranda ME, Iglesias Castro D. Teratoma sacrococcígeo: revisión de la literatura a propósito de un caso. *Rev Cubana Pediatr.* 2010; 82 (3): 69-75.
16. Barreto MWG, Silva LV, Barini R, Oliveira-Filho AG, Sbragia L. Alpha-fetoprotein following neonatal resection of sacrococcygeal teratoma. *Pediatr Hematol and Oncol.* 2006; 23 (4): 287-291.



## Desafíos de la pediatría mexicana desde sus orígenes a la docencia, la clínica y la investigación

### *Challenges of mexican pediatrics from its origins to teaching, clinical practice, and research*

Clara Aurora Zamorano Jiménez,\* Yazmín Amelia Chirino-Barceló†

**Citar como:** Zamorano JCA, Chirino-Barceló YA. Desafíos de la pediatría mexicana desde sus orígenes a la docencia, la clínica y la investigación. An Med ABC. 2022; 67 (2): 162-166. <https://dx.doi.org/10.35366/106034>

#### RESUMEN

Las primeras obras hospitalarias en la época de la Colonia eran dirigidas por frailes, en este tiempo se consideraba al niño como un «adulto pequeño». Durante la Independencia e inmediatamente posterior a la misma, existe un rezago en la atención a este grupo etario, pero finalmente, en el siglo XX, inicia el movimiento Pediátrico Nacional; en este periodo surgieron hospitales exclusivamente para niños, seguido de la creación de los modernos institutos dedicados al cuidado de los niños mexicanos. El desarrollo de ensayos clínicos diagnósticos, terapéuticos y revisiones sistemáticas, constituyen un avance importante en la práctica de la ciencia, aunque en la edad pediátrica son menos frecuentes; probablemente por la alta variabilidad biológica de la población pediátrica. Desde la concepción, crecimiento intrauterino y nacimiento, los niños presentan rápidos y complejos procesos de crecimiento y maduración. Otro desafío son los aspectos éticos en investigación clínica pediátrica, por lo que abordamos dos conceptos importantes como el asentimiento y consentimiento informado. Analizaremos la Regulación Mexicana para la Investigación en niños, a través del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el cual regula cómo debe llevarse a cabo la investigación en las instituciones públicas o privadas del país. Como docentes, es importante crear una mente que involucre la complejidad entre la práctica pediátrica, docencia e investigación, considerando estos tres elementos como eje en la educación médica.

**Palabras clave:** Desafíos, investigación clínica en México, investigación pediátrica, investigación en docencia.

#### ABSTRACT

*The first hospital works in colonial times were directed by friars, at this time the child was considered a «small adult». During Independence and immediately after it, there is a lag in care for this age group, but finally, in the 20th century, the National Pediatric movement began; hospitals exclusively for children arose during this period, followed by the creation of modern Institutes dedicated to the care of Mexican children. The development of diagnostic and therapeutic clinical trials and systematic reviews constitute an important advance in the practice of science, although in the pediatric age they are less frequent; likely due to the high biological variability of the pediatric population; from conception, intrauterine growth and birth, children present rapid and complex processes of growth and maturation. Another challenge is the ethical aspects in pediatric clinical research, so we address two important concepts such as assent and informed consent. We will analyze the Mexican Regulation for Research on Children, through the Regulation of the General Health Law on Research for Health, which regulates how research should be carried out in public or private institutions in the country. As teachers, it is important to create a mind that involves the complexity between pediatric practice, teaching and research, considering these three elements as the axis in medical education.*

**Keywords:** Challenges, clinical research in Mexico, pediatric research, teaching research.

\* Pediatra Neonatóloga. Alta Especialidad en Cuidados Intensivos Neonatales, Maestra en Ciencias Médicas. Centro Médico ABC Observatorio. México.

† Pediatra Neonatóloga. Coordinadora de Medicina en el Centro Médico ABC. Profesora titular de la asignatura de Pediatría, UNAM/Centro Médico ABC. México.

Correspondencia:

Clara Aurora Zamorano Jiménez

E-mail: aurora5\_zj@yahoo.com.mx

Recibido: 20/03/2022. Aceptado: 30/04/2022.



**Abreviaturas:**

RMIS = Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.  
LGS = Ley General de Salud.

## INTRODUCCIÓN

Los primeros registros escritos de la pediatría en nuestro país están en los mexicas, específicamente en los ixtlicotehuas o sacerdotes del Dios de los niños, Ixtliton o Tlaltecuin, quienes realizaban terapéutica mágico-religiosa y una vigilancia de los alimentos y bebidas de los niños aztecas. Entre las enseñanzas estaba la realización de profilaxis neonatal, técnicas de baño en el recién nacido y circuncisión ritual, para la promoción de la salud. Aportando una enseñanza constante, basada en la realidad y en la investigación.

Las primeras obras hospitalarias en la época de la Colonia eran dirigidas por frailes, en este tiempo se consideraba al niño como un «adulto pequeño», la literatura pediátrica es escasa en este tiempo. Durante la Independencia e inmediatamente posterior a la misma, existe un rezago en la atención a este grupo etario. Finalmente, en el siglo XX inicia el movimiento Pediátrico Nacional, cuando se instaura la especialidad de pediatría con el esfuerzo de los doctores Aquilino Villanueva e Isidro Espinoza de los Reyes, al crear la Escuela de Puericultura bajo la dirección de Rafael Escontría. En este periodo surgieron centros de higiene infantil y nutrición, gotas de leche, escuelas hogares y hogares infantiles; a la par se realizó la construcción de hospitales exclusivamente para niños. Seguido de la creación de los modernos institutos dedicados al cuidado de los niños mexicanos y las actuales agrupaciones al servicio de la niñez como la Academia Mexicana de Pediatría, la Asociación Mexicana de Pediatría precedida por la Confederación Nacional de Pediatría Mexicana, las cuales existen hasta la fecha.<sup>1,2</sup>

En el momento actual, como sociedad, es necesario que apreciemos a la población pediátrica como «etapa de oportunidad», ya que existen numerosas patologías que inician o igualmente pueden ser prevenibles desde este tiempo y así evitar complicaciones en la edad adulta. Sabemos que en México desde el año 2000, el síndrome metabólico con sus dos complicaciones principales (la cardiopatía isquémica y la diabetes mellitus tipo 2) son las dos causas de muerte más frecuentes en la edad adulta. De igual manera, existen enfermedades de la infancia que tienen repercusión en el adulto, por mencionar talla baja, pubertad precoz, enfermedades o errores innatos del metabolismo, la prematuridad y el bajo peso al nacer.

Los primeros mil días, que abarcan desde el momento de la gestación hasta el segundo año de vida, constituyen una etapa crucial para la maduración inmunológica, la programación metabólica, el crecimiento físico, el desarrollo psicomotor y la generación de vínculos afectivos, por lo que la importancia de este periodo ha sido un parteaguas en la necesidad de intervención en la pediatría actual.<sup>3</sup>

Si bien, el desarrollo de ensayos clínicos diagnósticos, terapéuticos y revisiones sistemáticas constituyen un avance importante en la práctica de la ciencia, en la edad pediátrica son menos frecuentes.<sup>4,5</sup>

**El consentimiento informado:** constituye un documento legal indispensable, el cual es firmado por los padres o tutores o por los pacientes mayores de 18 años que se encuentren en condiciones intelectuales para, en forma voluntaria, participar en el estudio; es importante proporcionar información clara y objetiva de lo que se llevará a cabo para la investigación, las implicaciones y posibles riesgos.<sup>6,7</sup>

**Asentimiento informado:** es la explicación a los pacientes menores a 18 años de una manera sencilla, ligada a la cultura a la que pertenece el niño, con la finalidad de tratarlo con máximo respeto.<sup>6,7</sup>

Es importante recalcar que para la investigación es necesario contar tanto con niños enfermos como con sanos, por lo que la información clara es indispensable para que se lleve a cabo de forma adecuada la interpretación de los resultados de la investigación.<sup>4,5</sup>

## DESAFÍOS DE LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

La población pediátrica se caracteriza por una alta variabilidad biológica; desde su nacimiento, los niños presentan rápidos y complejos procesos de crecimiento y maduración, los cuales inician desde la vida intrauterina. La niñez es un periodo de vida no equiparable con la edad adulta. Los procesos metabólicos, la farmacodinamia y la farmacocinética son mutables en las diferentes edades en el paciente pediátrico. Aun con el conocimiento actual básico, los datos son escasos. Los parámetros que determinan los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción son diferentes en los niños debido al proceso de crecimiento y maduración de los sistemas y aparatos involucrados.<sup>8</sup>

Los efectos de los medicamentos pueden ser distintos tanto en la magnitud como en la naturaleza de la respuesta. Por ejemplo, algunos efectos adversos sólo ocurren en niños asociados con los procesos de maduración y crecimiento, como es el caso de la colonización de los dientes por tetraciclinas. Otro ejemplo

es la diferente respuesta a los opiáceos en el recién nacido, debido a la diferenciación incompleta de los receptores opioides.<sup>9</sup>

El enfoque de la **farmacocinética y la farmacodinámica de poblaciones** obvia las dificultades prácticas y éticas que supone la extracción de las numerosas muestras seriadas que un estudio farmacocinético convencional requiere, por lo que la **farmacocinética de poblaciones** resulta de particular interés en pediatría y ha permitido identificar los regímenes posológicos más adecuados para numerosos medicamentos de uso pediátrico: aminoglucósidos, antirretrovirales, anticonvulsivos o anestésicos, entre otros.<sup>8,10,11</sup>

Con lo anterior, concluimos que los datos farmacológicos procedentes de los adultos no pueden ser extrapolados a los pacientes pediátricos con una simple regla de proporcionalidad basada en el tamaño corporal, sea por peso o por superficie.<sup>10,11</sup>

Aunado a la alta variabilidad biológica, existen las limitaciones éticas. La población pediátrica pertenece a un grupo considerado vulnerable, por lo que tanto la normativa legal vigente como las directrices éticas establecen la necesidad de que sean sujetos de especial protección. Sabemos que existe una necesidad en realización de estudios clínicos en enfermedades que les son propias o que poseen características especiales; además de manejo terapéutico apropiado para hacer frente a las mismas.<sup>8</sup>

Esto ha generado una situación de cierto desamparo y de carencia de medicamentos en pediatría, lo que se ha definido como «orfandad terapéutica». Lamentablemente, existen escasos proyectos y ensayos clínicos fase I y fase II en niños, y la utilización de muchos fármacos se basa en extrapolaciones de los hallazgos obtenidos en adultos y se administran con un permiso especial, con el riesgo añadido que supone no tener parámetros de eficacia y bioseguridad ajustados a las diferentes etapas de la edad pediátrica.<sup>8,12</sup>

Es comprensible que tratemos de evitar los riesgos de investigar en niños; sin embargo, se han reportado hasta 70% de los medicamentos disponibles en el mercado que no incluyen la información pediátrica suficiente, sobre todo en lo relativo a dosificación. Muchos medicamentos además no tienen formulaciones específicas, lo que plantea dificultades prácticas, así como que no se disponga de la información adecuada sobre el proceso de absorción, metabolismo y excreción. Por ello, los niños están sometidos a situaciones de especial riesgo y reacciones adversas a medicamentos (RAM). Los datos de eficacia y seguridad son con frecuencia extrapolados de otras pobla-

ciones y los niños tienen mayores riesgos cuando se aplican tratamientos que no están suficientemente estudiados en esa población; en ocasiones no hay formulaciones especiales.<sup>8</sup>

Dentro de las investigaciones que involucran niños voluntarios sanos, en quienes debemos procurar que el riesgo sea el mínimo, y que podamos responder si algo ocurre, se busca un nivel de riesgo con miras a un mayor beneficio.<sup>13</sup> Un gran ejemplo de la importancia de la investigación con niños lo constituye el estudio de leucemia linfoblástica aguda, en el que a finales de 1960 y principios de 1970, la supervivencia era tan sólo de 10%; posterior a los trabajos de investigación, la supervivencia se ha incrementado, y hoy en día 80-85% logran una curación.<sup>14</sup>

## REGULACIÓN MEXICANA PARA LA INVESTIGACIÓN EN NIÑOS

Entre 1983-1984, el derecho a la protección a la salud se eleva a rango de garantía individual, proclamado en el artículo 4.<sup>º</sup> de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.

Surge dentro de ella la Ley General de Salud (LGS), que contiene el derecho a la protección de la salud que posee toda persona.

Dentro de la ley se encuentra el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (RMIS), el cual regula cómo debe llevarse a cabo la investigación en las instituciones públicas o privadas del país y las consideraciones específicas hacia diversos grupos en situación de vulnerabilidad que participen en los protocolos de investigación.

Igualmente, dentro del artículo 4.<sup>º</sup> constitucional se consagra «el derecho de los niños y las niñas a la satisfacción de sus necesidades de alimentación, salud, educación y sano espaciamiento para su desarrollo integral; para lo cual establece el deber correlativo de los ascendientes, tutores y custodios de preservar estos derechos y del Estado de proveer lo necesario para propiciar el respeto a la dignidad de la niñez y el ejercicio pleno de sus derechos. Asimismo, el Estado otorgará facilidades a los particulares para que coadyuven al cumplimiento de los derechos de la niñez.»<sup>6</sup>

El RMIS establece la necesidad de tres tipos de comisiones en las instituciones de salud que lleven a cabo investigación para la salud (artículos: 99.<sup>º</sup>, 104.<sup>º</sup> y 109.<sup>º</sup>) con las características y funciones inherentes a su competencia:

- 1) Una Comisión de Investigación (reglamentos institucionales internos).

- 2) Una Comisión de Bioseguridad (evaluación de la utilización de elementos que puedan presentar riesgo para la salud).
- 3) Una Comisión de Ética en el caso de que se realice investigación en seres humanos.

Esta última debe emitir la opinión técnica sobre los aspectos éticos de las investigaciones propuestas, mediante la revisión de los riesgos, los beneficios y la carta de consentimiento en los protocolos y sus competentes, para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación.<sup>6,7,12</sup>

La Comisión de Ética sería equivalente a la *Institutional Review Board* (IRB, por sus siglas en inglés), instaurada bajo la legislación de Estados Unidos.

La Comisión de Ética debe contar con profesionales de la medicina, y será recomendable que cuando menos uno de sus integrantes no pertenezca a la institución de salud de que se trate, para que tenga capacidad de representar los valores morales, culturales y sociales de los grupos de investigación.

La Comisión Nacional de Bioética (de la Secretaría de Salud) emitió la Guía Nacional para la Integración y el Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación (lineamientos para orientar a las comisiones o Comités Institucionales de Ética en Investigación [CEI]) en el ejercicio de sus funciones. La condición previa para llevar a cabo investigación en niños es asegurarse de que ya se hayan hecho estudios semejantes en personas mayores de edad y en animales inmaduros, excepto cuando se trate de estudiar condiciones que son propias de la etapa neonatal o padecimientos específicos de ciertas edades.<sup>6,7</sup>

Un ejemplo tácito actual de pandemia ha sido la creación de vacunas. Las cuales se hicieron en un tiempo récord en cuanto a rapidez entre investigación y uso de la misma. Para el estudio en este caso se eligieron, primero, un grupo pequeño de adultos sanos, posteriormente se amplió el grupo y finalmente en niños. Hacer investigación con niños es un problema de equidad y conciencia, llevada de manera ética y responsable.<sup>12,13</sup>

Resulta de extraordinaria importancia la creación de un grupo multidisciplinario de especialistas, compuesto por pediatras, subespecialistas pediatras, farmacólogos clínicos, farmacéuticos, bioeticistas y juristas que trabajan en distintos ámbitos (hospitales, universidades, agencias reguladoras, industria farmacéutica, etc.), dispuesto a poner en valor la trascendencia y necesidad de una investigación específica para hacer frente a los problemas de salud de los niños tanto en México como en el mundo.<sup>6,7,12,13</sup>

Tomando un aspecto mencionado en el informe anual de UNICEF 2020, refiere que «la etapa en la que se encuentran viviendo, los niños son únicos y valiosos, invitamos a comprender que cada fase de desarrollo por la que atraviesa una persona tiene una razón de ser en la sociedad y que, desde la niñez, es posible hacer aportes importantes.»

Con todo lo aquí descrito vemos qué tan valioso es tomar en cuenta el «inicio de la vida». Crear una mente que involucre la complejidad entre la práctica pediátrica, docencia e investigación, considerando estos tres elementos como eje en la educación. Estimular la realización de estudios de investigación de importancia en nuestra área, durante su periodo de preparación, así como crear convenios que permitan compartir el trabajo que se realiza en nuestro medio y enriquecerse con los investigadores que estén trabajando en un aspecto similar, aun con otra visión en otra institución, sea nacional o internacional, lo que nos permitirá expandir y crecer el conocimiento, de una forma «globalizada».

Consideramos que es importante como docentes despertar la sensibilidad en los estudiantes para conocer y reconocer no sólo las características biológicas de la infancia, sino también las necesidades nacionales y mundiales, que nos permitan modificar nuestra atención pediátrica hacia la excelencia.

## REFERENCIAS

1. Prado-Vértiz A. Pasado y presente de la pediatría mexicana. Gac Med Mex. 1968; 98 (4): 469-483.
2. Santos-Preciado JI. El Hospital Infantil de México y su Boletín Médico: un hito en la historia de la pediatría mexicana. Bol Med Hosp Infant Mex. 2008; 65 (2): 81-82.
3. Martorell R. Improved nutrition in the first 1000 days and adult human capital and health. Am J Hum Biol. 2017; 29 (2): 10.1002/ajhb.22952. doi: 10.1002/ajhb.22952.
4. Martínez-Castaldi C, Silverstein M, Bauchner H. Child versus adult research: the gap in high-quality study design. Pediatrics. 2008; 122 (1): 52-57. doi: 10.1542/peds.2007-2849.
5. Moya M. La investigación en pediatría al día de hoy. An Pediatr (Barc). 2014; 81 (2): 67-68.
6. Gordon B. Investigación que involucre a niños. Disponible en: [https://bioethics.miami.edu/\\_assets/pdf/international/pan-american-bioethics-initiative/pabi-fogarty-grant/mexico/Modules/module14881.pdf](https://bioethics.miami.edu/_assets/pdf/international/pan-american-bioethics-initiative/pabi-fogarty-grant/mexico/Modules/module14881.pdf)
7. Sáenz Cortés M, Escobar López MT, Aristizabal Tobler CC. Los menores y adolescentes en la investigación clínica. Tensiones y aspectos éticos. Escritos. 2016; 24 (53): 345-367. Disponible en: <https://doi.org/10.18566/escr.v24n53.a06>
8. Saldaña M. Las peculiaridades del niño y lo fármacos: farmacocinética, farmacodinámica y desarrollo. Investigación pediátrica clínica y trasnacional en el área genómica. Madrid: Instituto Roche; 2012; pp. 19-26.
9. Lataesch L, Freye E. Pain and opioids in preterm and newborns. Anaesthesia. 2002; 51 (4): 272-284.

10. Calvo Malvar M, Benítez Estévez AJ. Papel de los modelos farmacocinéticos de población. Revisión de métodos. *Química Clínica*. 2004; 23 (6): 417-422.
11. Thomson AH, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: Jacqz-Aigrain E, Choonara I, eds. *Paediatric clinical pharmacology*. London: Taylor and Francis Group; 2006.
12. Muro M. Ensayos clínicos en niños. Nuevo Real Decreto, viejos conceptos. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61: 387-389.
13. Aripin KN, Choonara I, Sammons HM. A systematic review of paediatric randomised controlled drug trials published in 2007. *Arch Dis Child*. 2010; 95 (6): 469-473. doi: 10.1136/adc.2009.173591.
14. Larios-Farak TC, Rendón-García H, Ornelas-Ceballos JR, Covarrubias-Espinoza G, Ríos-García CG, Morales-Peralta A. Supervivencia de niños con leucemia linfoblástica aguda de riesgo intermedio. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*. 2016; 33 (1): 19-25.



**“En el ABC cuentan con todas las especialidades médicas y con ese trato que me hace sentir bien”**



**la vida  
nos  
une**



PRESENTADO POR:



NO  
vivas la vida  
SIN ELLA



Los donativos de la inscripción serán en beneficio de los programas de Salud Incluyente del Centro Médico ABC.



**TORNEO DE GOLF CON CAUSA**

**Donativo: \$5,000\***

\*Pagando antes del 31 de marzo

**12•05•22**

**Bellavista Golf & Country Club**

Formato A GO-GO equipo de 4 integrantes

Rifa de increíbles premios

- HOYO 1** Longest drive producto electrónico
- HOYO 3** Hole in one reloj ORIS
- HOYO 7** O'yes bolsa de golf
- HOYO 11** O'yes membresía AMANALI
- HOYO 16** O'yes estancia a un destino turístico

Incluye: inscripción, welcome kit, comida  
\*Cupo limitado



Información e Inscripciones  
Tel: 55 6816-5275  
info@igo.hughesevents.com

Inscripciones en:  
<https://www.hughesevents.com.mx/torneos/>

Información e inscripción doctores ABC  
Tel: 55 5230-8073

